

Bronchuskarzinom

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OA Dr. Michael Schumacher (OKL); OA Dr. Christoph Kaindl (SK); OA Dr. Johannes Frei (OKL); Prim. Doz. Dr. Claus Kölblinger (RI); Dr. Gerald Webersinke (OKL); OA Dr. Christian Trockenbacher (KWG); OA Dr. Clemens Dormann (OKL); OA Dr. Elmar Brehm (KUK); OA Dr. Axel Krause (OKL); OA Dr. Vedat Alibegovic (OKL); OA Dr. Clemens Venhoda (OKL); OÄ Dr. Verena Strasser (RI)
Leitlinie geprüft von:	Prim. Priv.-Doz. Christopher Lambers (OKL); Prim. Dr. Rainer Kolb (KWG); Prim. Dr. Bernhard Baumgartner (SK); OA Dr. Franz Wakolbinger (SD); Prim. Dr. Peter Panholzer (SK); Prim. Prof. Dr. Andrea Koch (PEK); Prim. Univ. Prof. Dr. Bernd Lamprecht (KUK); OÄ Dr. Romana Wass (KUK); Prim. Univ. Prof. Dr. Hans Geinitz (OKL); Univ. Doz. Dr. Florian Tomaselli (KUK/KWG)
Fachliche Freigabe:	OA Dr. Michael Schumacher Revision v. 14.03.2023

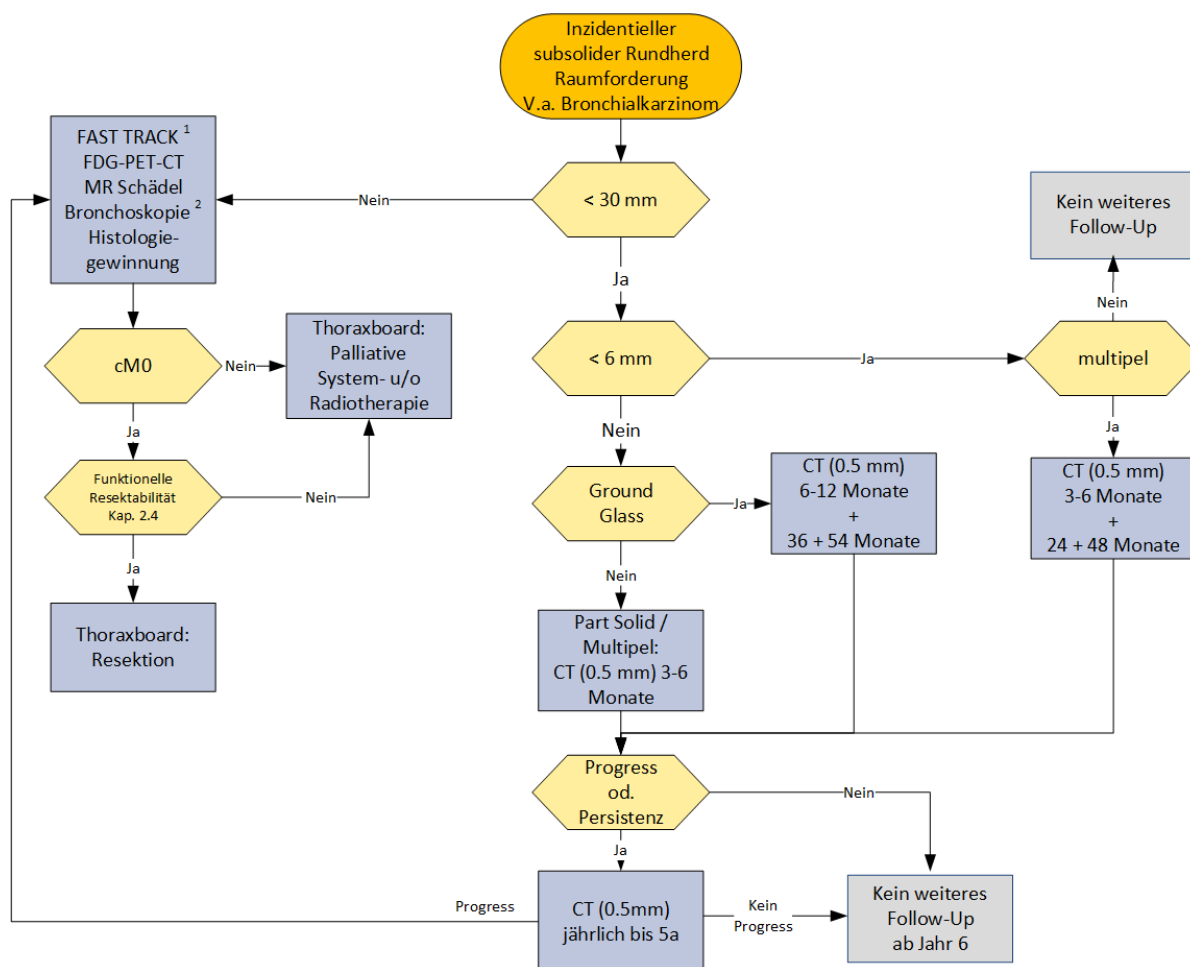
Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
2	Diagnostik und Scoring	3
2.1	Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Bronchialkarzinom (solider Rundherd).....	3
2.2	Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Bronchialkarzinom (subsolider Rundherd)	4
2.3	Anmerkungen zu den diagnostischen Algorithmen	4
2.3.1	Möglichkeiten einer Histologiegewinnung intrapulmonaler Rundherde	4
2.3.2	Charakteristische radiologische Dignitätskriterien	4
2.4	Beurteilung der Operabilität für lungenresezierende Eingriffe	5
2.5	TNM-Klassifikation / Stadieneinteilung (UICC 8th Edition 2015)	6
2.6	Klassifikation der Untergruppen des Stadiums IIIA (N2) bei NSCLC	7
2.7	ECOG	7
2.8	Checkliste Bronchialkarzinom OP.....	8
2.9	Checkliste Bronchialkarzinom konservativ.....	8
3	Behandlungsplan.....	9
3.1	Therapie des NSCLC im Stadium I / II	9
3.2	Therapie des NSCLC im Stadium IIIa	10
3.3	Therapie des NSCLC im Stadium IIIb/c 3-	11
3.4	Therapie des NSCLC im Stadium IV	12
3.4.1	Target Therapy NSCLC Stadium IV	13
3.4.2	Off-label- Optionen in der targeted Therapy bei ausgewählten Mutationen	14
3.5	Ersttherapie des SCLC	14
3.6	Rezidivtherapie des SCLC	15
3.7	Anmerkungen zum therapeutischen Algorithmus	15
3.7.1	Adjuvante Chemotherapie.....	15
3.7.2	Postoperative Mediastinalbestrahlung bei NSCLC pN2	15
3.7.3	Multimodale Therapie bei NSCLC Stadium III A3	15
3.7.4	Sonderfall T4N0-1M0 mit ipsilateraler pulmonaler Metastasierung.....	15
3.7.5	Diagnostik und Therapie bzgl. Verwendung eines TKI in der Therapie NSCLC - Adenokarzinom	16
3.7.6	Kuratives Konzept bei singulärer Hirn- oder NN-Metastase und lokal behandelbarem Tumor bei NSCLC.....	16
4	Besondere klinische Situationen	16
	Oligometastasierung	16
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	17
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	18
7	Literatur/Quellenangaben	19
	Anhang: Chemotherapieprotokolle	22
	Anhang: Studienblatt	23
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	23

2.2 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Bronchialkarzinom (subsolider Rundherd)



¹ Fast Track ≤ 14 Tage vom 1. Kontakt Tumorzentrum bis Thoraxboard mit Therapieentscheidung

² obligat zur exakten Ausbreitungsdiagnostik

2.3 Anmerkungen zu den diagnostischen Algorithmen (2.1 und 2.2.)

2.3.1 Möglichkeiten einer Histologiegewinnung intrapulmonaler Rundherde

- CT-gezielte Stanze ¹
- Navigationsbronchoskopie (bei Bronchusnähe, Dünnschicht-CT 1mm erforderlich)
- Sonographisch gezielte Stanze (bei Herden mit (partiellem) Pleurakontakt)

2.3.2 Charakteristische radiologische Dignitätskriterien ²

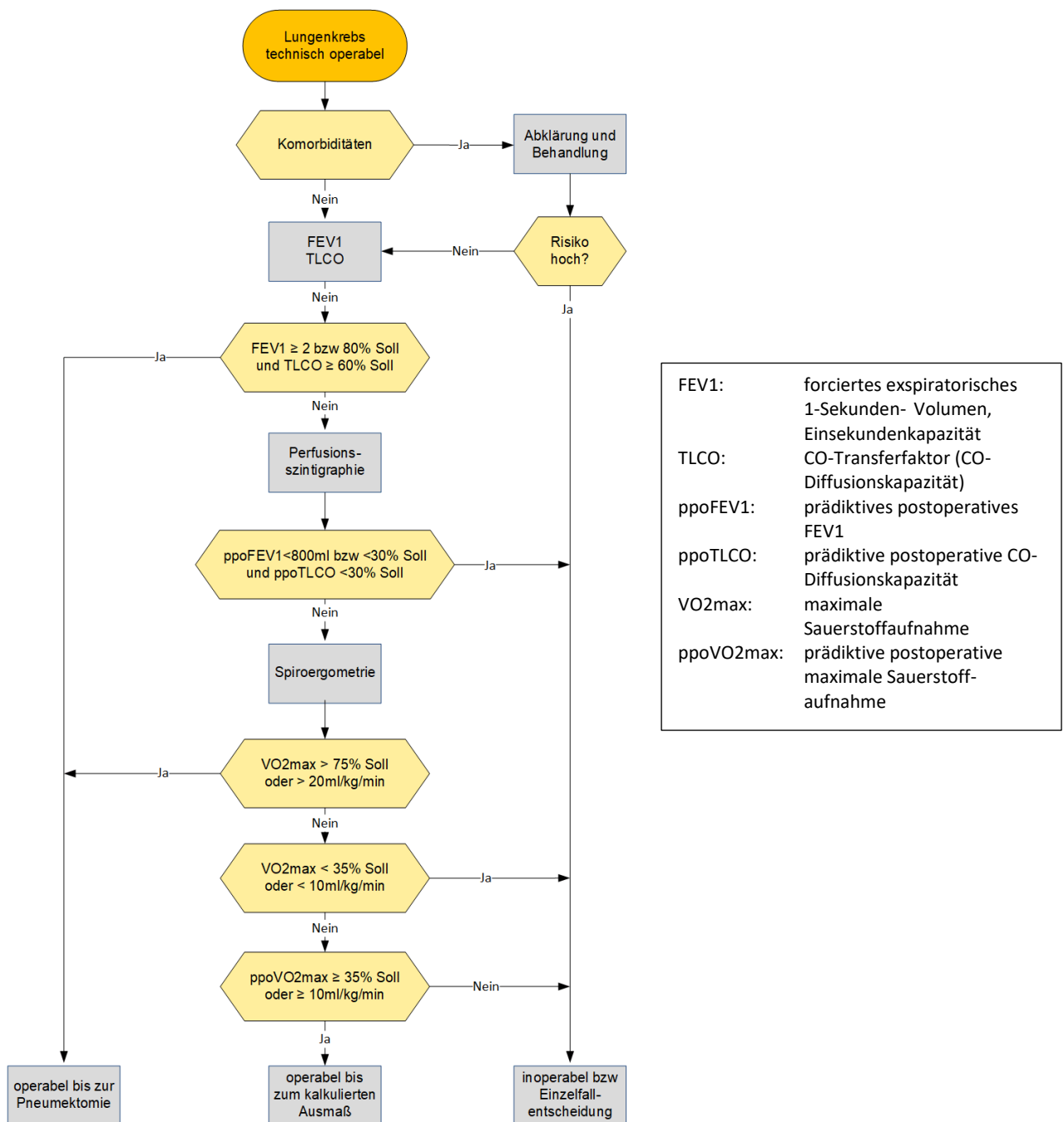
- Benigne: Verkalkungen (diffus, konzentrisch, laminar, zentral, "Popcorn"-Muster), Fetteinschlüsse, scharfe Berandung (dd Metastase), keine Größenprogredienz im Verlauf von 2 Jahren, s. Fleischner Kriterien.
- Maligne: Spikulae, nekrotische Areale, Kontrastmittelanreicherung, umschriebene Pleuraverdickung, pleurale Retraktion, Inhomogenität/semisoliden Anteile, Bronchuszeichen, Größenprogredienz
- Sensitivität sehr hoch, Spezifität zu gering.

¹ Manhire A, Charig M, Clelland C. et al. [Guidelines for radiologically guided lung biopsy](#). Thorax 2003; 58: 920-936

² Wahidi M M, Govert J A, Goudar R K. et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132 (Suppl 3): 94S-107S

2.4 Beurteilung der Operabilität für lungenresezierende Eingriffe

- Lungenfunktionell: siehe Algorithmus
- Ruheblutgas, -sauerstoffsättigung: erhöhtes Risiko bei SpO₂ < 90% bzw. pO₂ < 60 mmHg, keine Risikoerhöhung bei Hyperkapnie
- Alter über 70 Jahre: besondere Beachtung von Komorbiditäten, ev. ergänzend geriatrisches Assessment
- Kardio-vaskuläre Risikoabschätzung routinemäßig; [Revised Cardiac Risk Index](#)
- Bei sonstigen Vorerkrankungen jeweilige Basisdiagnostik und konsiliarische präoperative Fachbeurteilung
- Allgemeine präoperative Vorkehrungen: Vorstellung am Institut für physikalische Medizin, bei persistierendem Nikotinkonsum Raucherberatung und Anstreben einer Raucherentwöhnung



adaptiert nach: [S3 Leitlinie Lungenkarzinom](#)

2.5 TNM-Klassifikation / Stadieneinteilung (UICC 8th Edition 2015)

T – Primary Tumour	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour 3 cm or less in greatest diameter surrounded by lung or visceral pleura, without evidence of main bronchus
T1a(mi)	Minimally invasive adenocarcinoma
T1a	Tumour 1 cm or less in greatest diameter
T1b	Tumour more than 1 cm but not more than 2 cm
T1c	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm
T2	Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm; or tumour with any of the following features: Involves main bronchus (without involving the carina), invades visceral pleura, associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region
T2a	Tumour more than 3 cm but not more than 4 cm
T2b	Tumour more than 4 cm but not more than 5 cm
T3	Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm or one that directly invades any of the following: chest wall, phrenic nerve, parietal pericardium, or associated separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary
T4	Tumours more than 7 cm or one that invades any of the following: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary

N – Regional Lymph Nodes	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene or supraclavicular lymph node(s)

M – Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; tumour with pleural or pericardial nodules or malignant pleural or pericardial effusion
M1b	Single extrathoracic metastasis in a single organ
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or several organs

Stadieneinteilung (IASLC 8th Edition 2015)

	N0	N1	N2	N3	M1 a	M1 b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

2.6 Klassifikation der Untergruppen des Stadiums IIIA (N2) bei NSCLC
**nach
Robinson et al.³**

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

2.7 ECOG⁴

Grad	Beschreibung
0	normale, uneingeschränkte körperliche Aktivität
1	mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität u. Arbeitsfähigkeit, nicht bettlägerig
2	arbeitsunfähig, meist selbstständige Lebensführung, wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung notwendig, weniger als 50 % bettlägerig
3	weitgehend unfähig, sich selbst zu versorgen, kontinuierliche Pflege oder Hospitalisierung notwendig, rasche Progredienz des Leidens, mehr als 50 % bettlägerig
4	100 % bettlägerig, völlig pflegebedürftig

³ Robinson LA, Wagner Jr. H, Ruckdeschel J C

Robinson LA, Ruckdeschel J C, Wagner Jr. H. et al.

⁴ nach: Oken MM, et al. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.

2.8 Checkliste Bronchialkarzinom OP

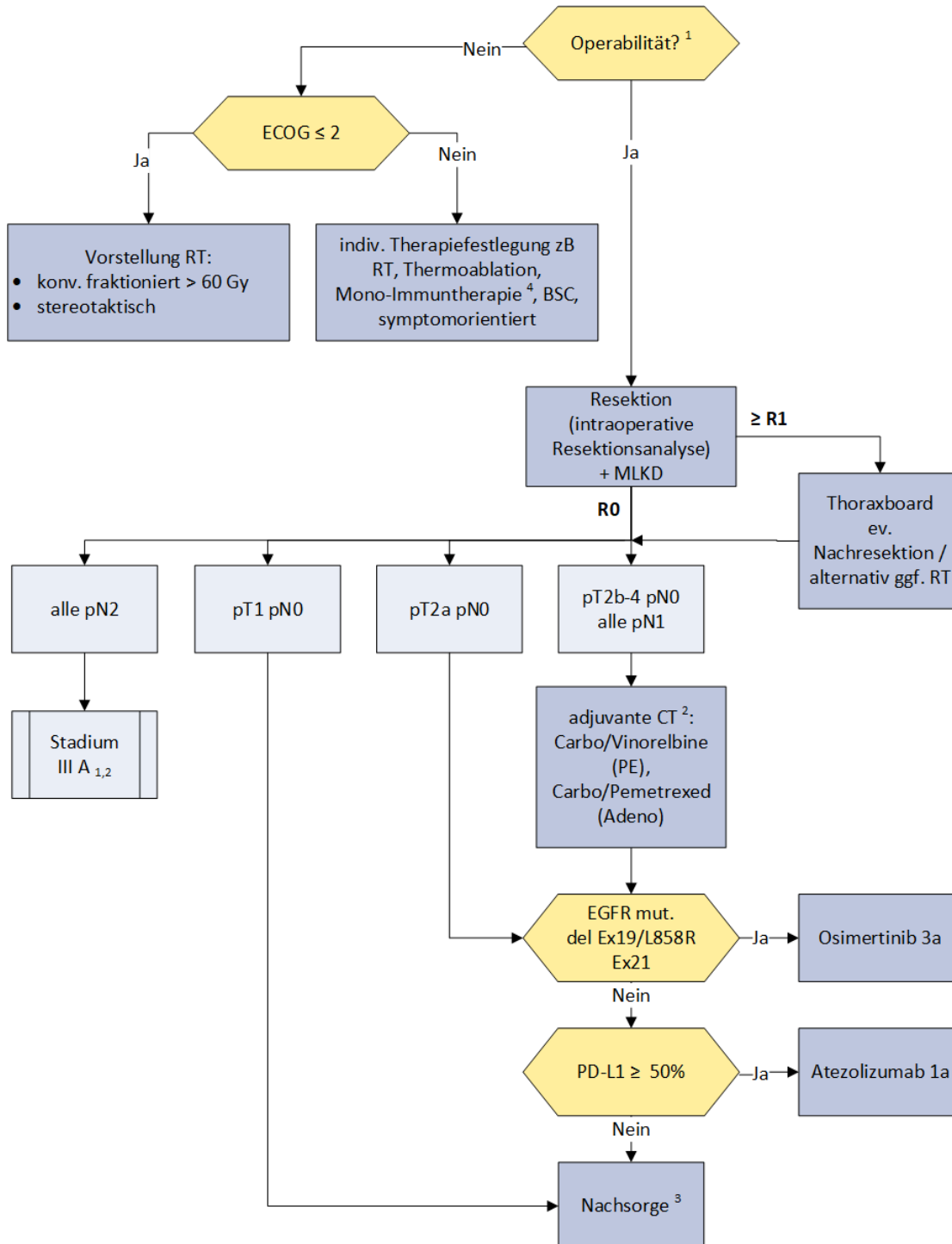
Checkliste zur Zuweisung ins Thoraxboard, operative Patienten	
<input type="checkbox"/>	Anamnese (inkl. Komorbiditäten und Raucherstatus) und Status
<input type="checkbox"/>	WHO/ECOG Performance (0) volle Aktivität, normales Leben möglich (1) eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich (2) Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig (3) Selbstversorgung sehr eingeschränkt (4) bettlägerig und völlig pflegebedürftig
<input type="checkbox"/>	Atemfunktion, DCO, bei Bedarf Spiroergometrie
<input type="checkbox"/>	Labor (ohne Tumormarker)
<input type="checkbox"/>	Bronchoskopie
<input type="checkbox"/>	EBUS bei unklarem Lymphknotenstatus
<input type="checkbox"/>	Mediastinoskopie bei Diskordanz CT/EBUS
<input type="checkbox"/>	Histologischer Befund (bei Studienteilnahme NeoADAURA: EGFR)
<input type="checkbox"/>	CT Thorax + Leber/NN
<input type="checkbox"/>	Bildgebung ZNS (vorzugsweise MRT)
<input type="checkbox"/>	Pleurapunktion bei susp. Pleuraerguss
<input type="checkbox"/>	PET-CT
<input type="checkbox"/>	Festlegung des klin./patholog. TNM Stagings <u> </u> T <u> </u> <u> </u> N <u> </u> <u> </u> M <u> </u> Stadium <u> </u>
<input type="checkbox"/>	Rezidiv (Verdacht)
<input type="checkbox"/>	Eingabe des Stagings in die Tumordatenbank
<input type="checkbox"/>	Zuweisung ins Thoraxboard durchgeführt

2.9 Checkliste Bronchialkarzinom konservativ

<input type="checkbox"/>	Anamnese (inkl. Komorbiditäten und Raucherstatus) und Status
<input type="checkbox"/>	WHO/ECOG Performance (0) volle Aktivität, normales Leben möglich (1) eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich (2) Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig (3) Selbstversorgung sehr eingeschränkt (4) bettlägerig und völlig pflegebedürftig
<input type="checkbox"/>	Atemfunktion
<input type="checkbox"/>	Labor
<input type="checkbox"/>	Histologischer Befund
<input type="checkbox"/>	Markeranalyse (EGFR, ALK, BRAF V600, MET amp/mut Ex14, ROS1, PD-L1, HER2, RET, NTRK, KRAS, NRG1)
<input type="checkbox"/>	CT Thorax + Leber/NN
<input type="checkbox"/>	FDG-PET-CT (falls Bestrahlung erwogen wird)
<input type="checkbox"/>	Skelettszintigraphie (falls kein PET-CT)
<input type="checkbox"/>	Bildgebung ZNS mit Kontrastmittel (vorzugsweise MRT, alternativ CT)
<input type="checkbox"/>	Pleurapunktion bei susp. Pleuraerguss
<input type="checkbox"/>	Festlegung des klin./patholog. TNM Stagings <u> </u> T <u> </u> <u> </u> N <u> </u> <u> </u> M <u> </u> Stadium <u> </u>
<input type="checkbox"/>	Rezidiv (Verdacht)
<input type="checkbox"/>	Eingabe des Stagings in die Tumordatenbank
<input type="checkbox"/>	Zuweisung ins Thoraxboard durchgeführt

3 Behandlungsplan

3.1 Therapie des NSCLC im Stadium I / II (T1-3 N0 bzw. T1-2 N1)



¹ siehe Thoraxboard; funktionelle Kriterien

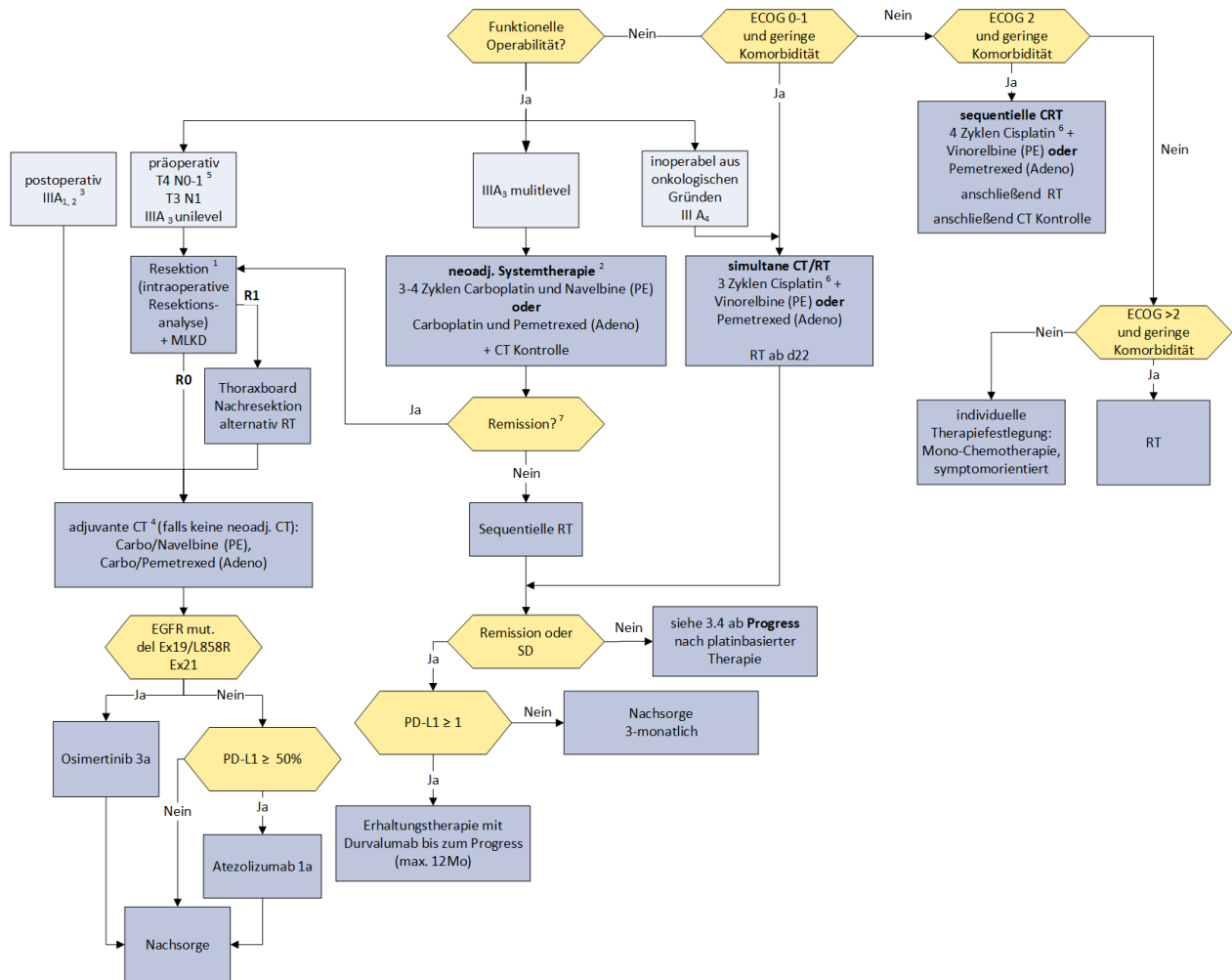
² siehe adjuvante Chemotherapie

³ siehe Nachsorge nach kurativen Ansatz

⁴ siehe Studie IPSOS

MLKD Mediastinale Lymphknotendisektion

3.2 Therapie des NSCLC im Stadium IIIa (T4 N0 ; T3-4 N1; T1-2 N2)



¹ siehe Thoraxboard; funktionelle Kriterien

² siehe Multimodale Therapie bei NSCLC Stadium III A3

³ siehe Klassifikation der Untergruppen des Stadiums III A (N2) bei NSCLC nach [Robinson](#) et al.

⁴ siehe Adjuvante Chemotherapie

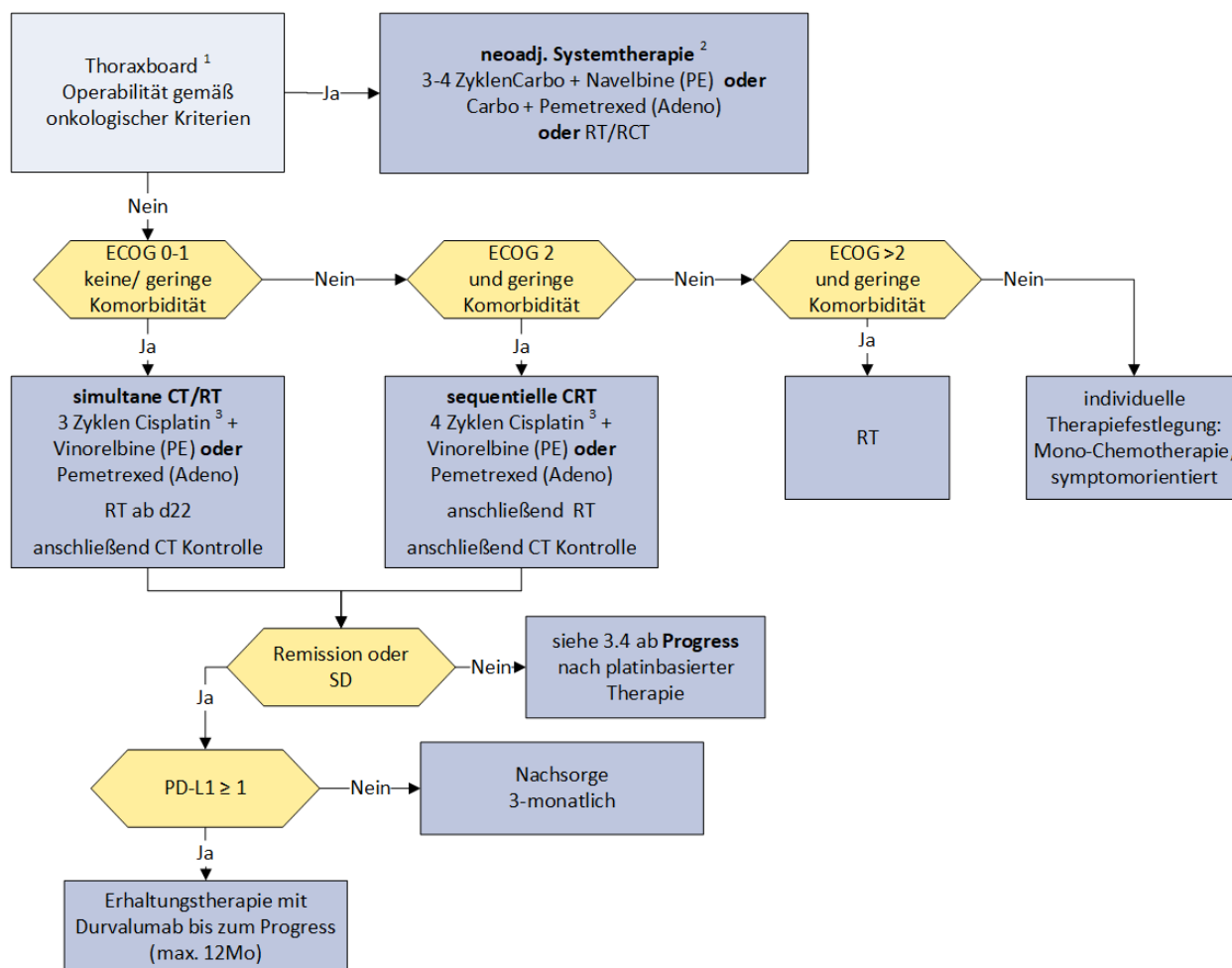
⁵ siehe Sonderfall T4N0-1 mit ipsilateraler pulmonaler Metastasierung

⁶ falls ECOG-PS >1 UND Krea-Clearance < 60: Carboplatin

⁷ Beachtung zusätzlicher Kriterien: PD-L1-Status, Verträglichkeit der Systemtherapie, mögliche Pneumonektomie

MLKD Mediastinale Lymphknoten dissektion

3.3 Therapie des NSCLC im Stadium IIIb/c (T3-4 N2; T1-4 N3)

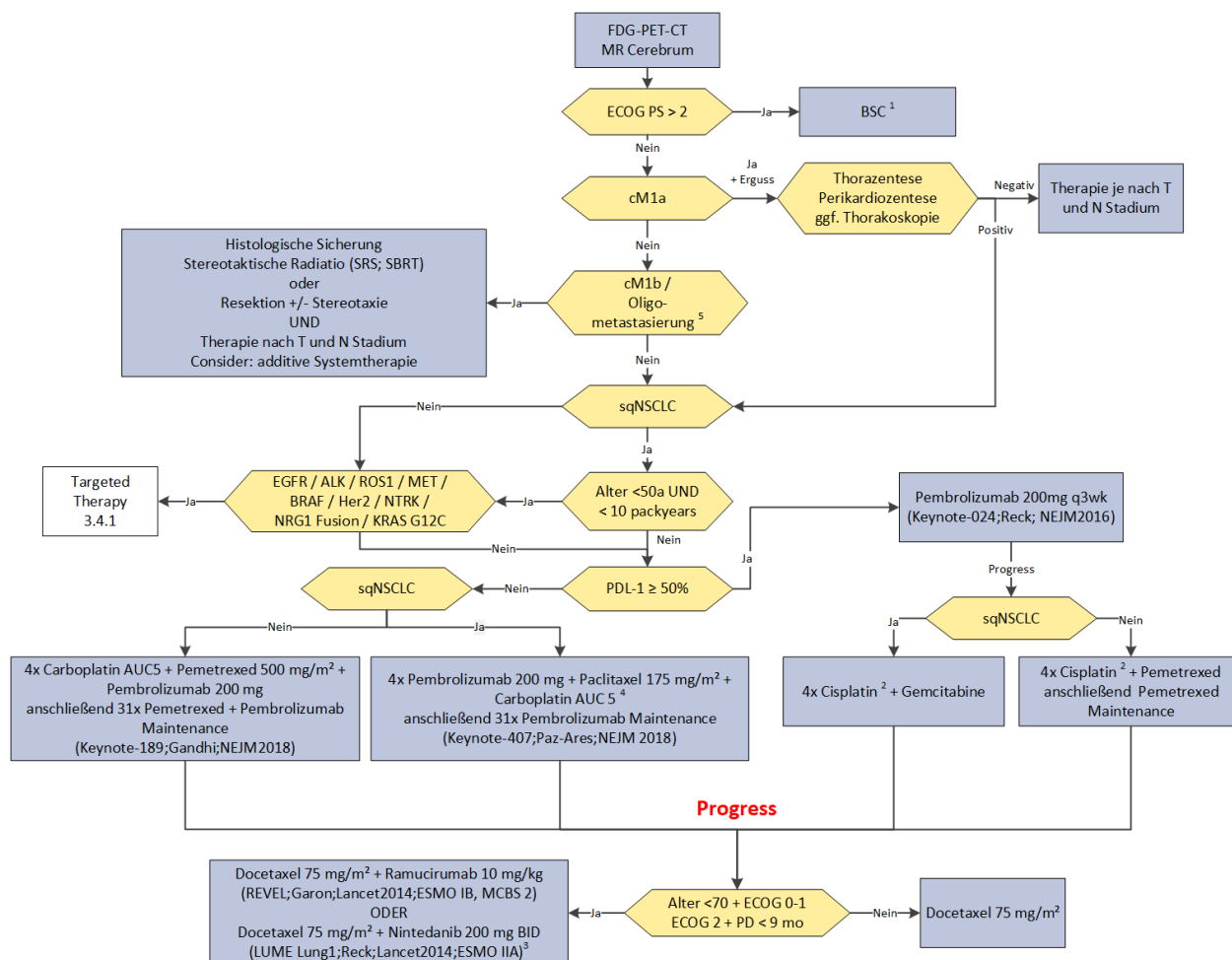


¹ siehe Thoraxboard; funktionelle Kriterien

² siehe Multimodale Therapie bei NSCLC Stadium III A3

³ falls ECOG-PS >1 UND Krea-Clearance < 60: Carboplatin

3.4 Therapie des NSCLC im Stadium IV



¹ falls ECOG-PS nicht durch Tumorerkrankung bedingt

² falls ECOG-PS >1 UND Krea-Clearance < 60: Carboplatin

³ nur non-squamous

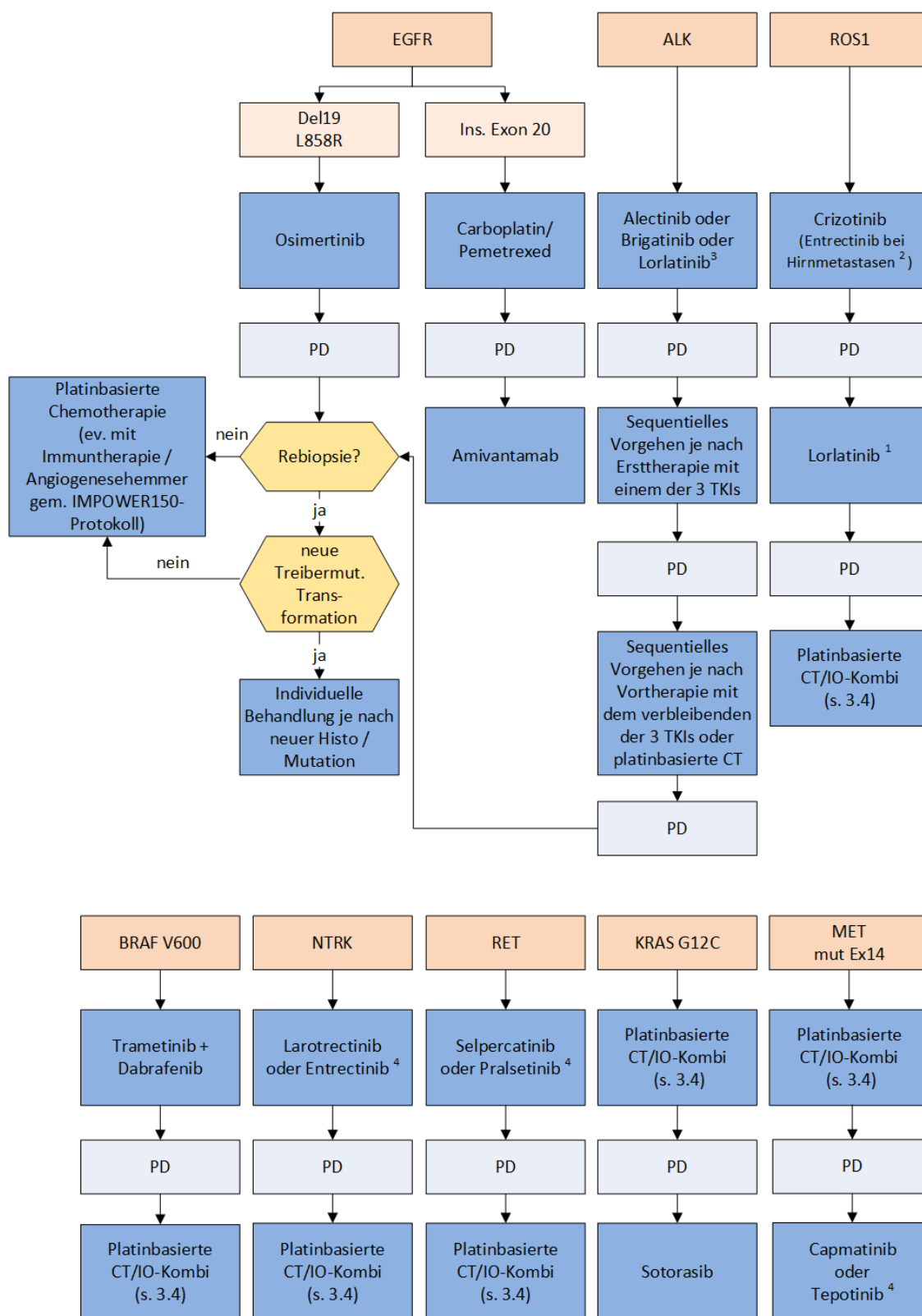
⁴ Beginn mit modifizierter Dosis, bei guter Verträglichkeit Steigerung auf Paclitaxel 200mg/m² und Carboplatin AUC6

⁵ siehe Kap. 4, [Konzept Oligometastasierung](#)

SRS Stereotactic Radiosurgery

SABR Stereotactic Body Radiotherapy

3.4.1 Target Therapy NSCLC Stadium IV



¹ keine Zulassung

² Drlon A, Siena S, Dziadziuszko R et al.

³ bevorzugt bei Variante 3

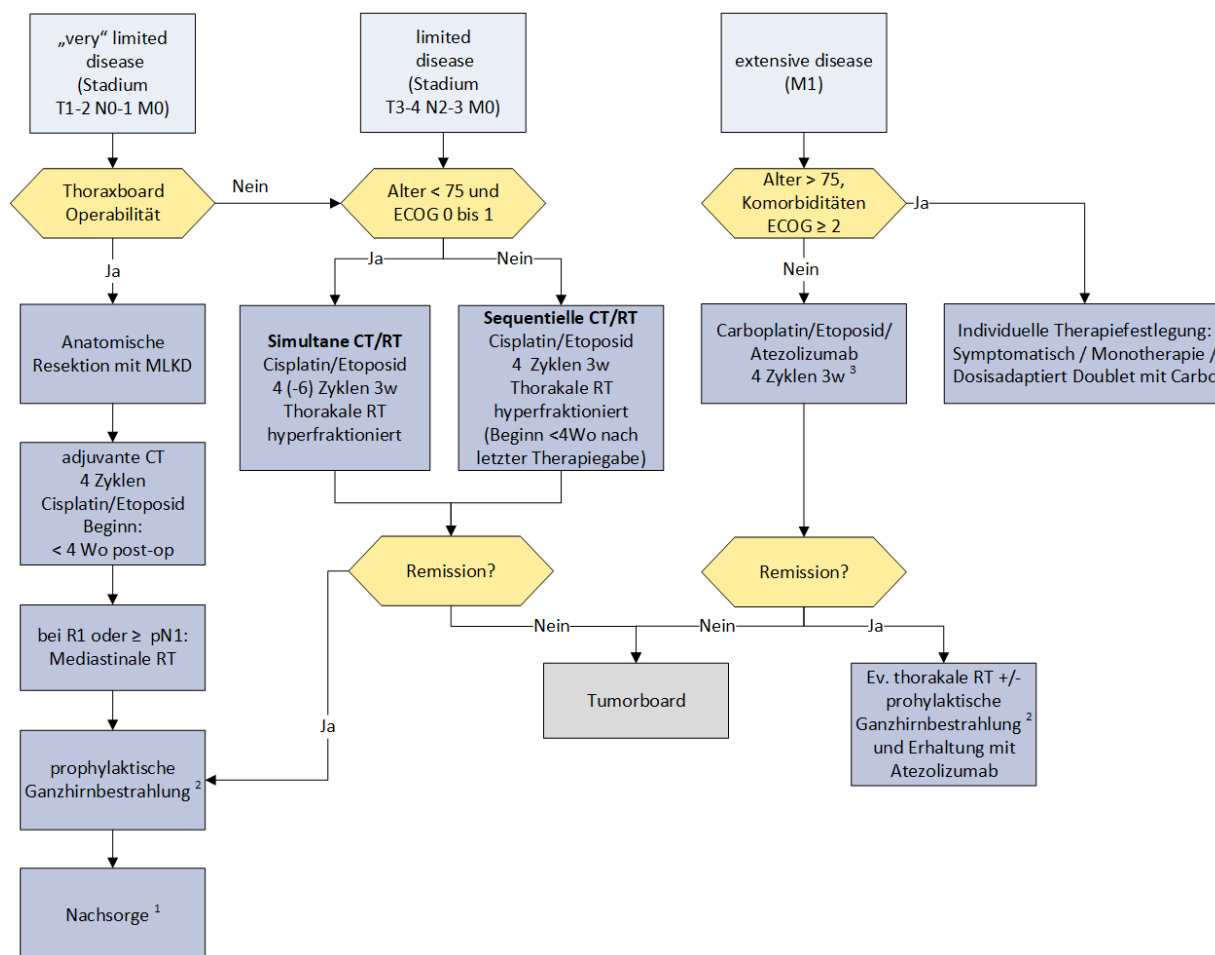
⁴ grundsätzlich Substanzen als gleichwertig wirksam zu bewerten, bzgl. der Toxizitäten eventuell Wechsel auf Alternativsubstanzen.

3.4.2 Off-label- Optionen in der targeted Therapy bei ausgewählten Mutationen

Genetische Mutation	Verfügbare Targeted Therapy
MET High level Amplifikation	Tepotinib ab 2L
Seltene EGFR	Afatinib
EGFR Ins. Exon 20	Mobocertinib ab 2L (EAP Fa. TAKEDA) dzt. (Stand 12/2022) nicht verfügbar
Her2	Trastuzumab Deruxtecan (i.v. 5,4mg/kg q3w)

Bei Progression platinbasierte Chemotherapie, ev. mit Checkpointinhibitor (s. Kap. 3.4) analog „Immunotarget Registry“ (Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1321-1328).

3.5 Ersttherapie des SCLC



¹ siehe Nachsorge nach kurativem Ansatz

² unmittelbar vor prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung: MR Cerebrum zum Ausschluss von manifesten Hirnmetastasen

³ Alternativen: „Caspian“ (Paz-Ares LG, Dvorkin M, Chen Y, et al)

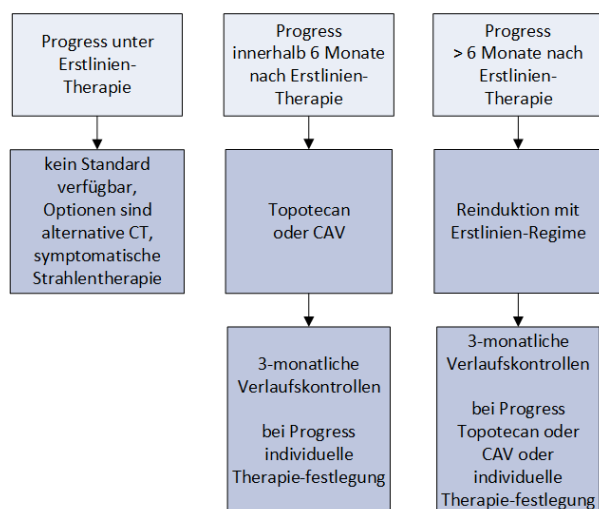
Bei Wunsch „Cisplatin“: Cisplatin/Etoposid/Durvalumab

Bei Wunsch „Erhaltung 4-wöchig“: Carboplatin/Etoposid/Durvalumab

Cave: Derzeit höhere Kosten der Immuntherapie mit Durvalumab

MLKD Mediastinale Lymphknotendisektion

3.6 Rezidivtherapie des SCLC



3.7 Anmerkungen zum therapeutischen Algorithmus

3.7.1 Adjuvante Chemotherapie

Bei ECOG 0/1, Beginn nach abgeschlossener Wundheilung innerhalb von 60 Tagen postoperativ über 4 Zyklen. Bei Komorbidität postoperativ oder bei vorbestehenden Erkrankungen individuelle und interdisziplinäre Therapieentscheidung.

3.7.2 Postoperative Mediastinalbestrahlung bei NSCLC pN2

Gemäß Daten der LungART-Studie (Ph. III, open label, randomisiert) ist eine PORT bei pN2 nach R0-Resektion aufgrund der Toxizitäten bei geringem DFS-Gewinn (nicht signifikant) nicht mehr zu empfehlen.⁵

3.7.3 Multimodale Therapie bei NSCLC Stadium III A3

Bei technisch resektabler Tumorausdehnung sollte ein Induktionsprotokoll verwendet werden (Induktionschemotherapie mit 2-4 Zyklen Doublettherapie bzw. Induktionschemoradiotherapie; Strahlendosis zwischen 40 und 50 Gy), anschließend bildgebende Reevaluierung und interdisziplinäre Besprechung, Operation bei gutem Ansprechen bzw. „Downstaging“ sinnvoll. Generell ist eine Behandlung im Rahmen von Studien vorzuziehen.^{6,7}

3.7.4 Sonderfall T4N0-1M0 mit ipsilateraler pulmonaler Metastasierung

Verschiebung von IV nach IIIA wegen besserer Prognose. Bei günstiger Tumorlokalisation und ausreichenden funktionellen Reserven ist eine radikale OP (inklusive (neo-)adjuvanter Therapie) anzustreben.⁸

⁵ Le Pechoux C, Lancet Oncol 2021 (published online Dec. 14)

⁶ Stephens R J, Girling D J, Hopwood P. et al .A randomised controlled trial of pre-operative chemotherapy followed, if feasible, by resection versus radiotherapy in patients with inoperable stage T3, N1, M0 or T1 - 3, N2, M0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2005; 49: 395-400

⁷ Albain K S, Swann R S, Rusch V W. et al .Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 379-386

⁸ Oliaro A, Ruffini E et al.: The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-appraisal for the next TNM staging system. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Aug;34(2):438-43.

3.7.5 Diagnostik und Therapie bzgl. Verwendung eines TKI in der Therapie NSCLC - Adenokarzinom
Standardmäßig erfolgt heutzutage zumindest eine Reflextestung für EGFR, ALK, ROS1, MET amp + mut, Her2, NTRK, RET, KRAS G12C und BRAFV600, da es bei diesen Indikationen zugelassene Medikamente für „named patient use“ – Anwendungen gibt, im Idealfall standardmäßig NGS.

Zur erweiterten Testung, z.B. bei V.a. erworbene EGFR Resistenz unter Erst- oder Zweitgenerations-TKI (z.B. T790M) kann alternativ zur Rebiopsie eine „Liquid biopsy“ mit Nachweis von zirkulierender TumordNA aus dem Blutserum durchgeführt werden (Kontakt Labor für Molekulargenetische Diagnostik OKL bzw. Pathologie SK Vöcklabruck).

3.7.6 Kuratives Konzept bei singulärer Hirn- oder NN-Metastase und lokal behandelbarem Tumor bei NSCLC

Bei diagnostisch gesichertem Vorliegen einer singulären Metastase in Hirn oder Nebenniere und bei Vorliegen eines komplett resektablen Lungentumors ohne Anhalt für mediastinale Lymphknotenmetastasen (cT1-4, cN0-1, cM1) kann im Einzelfall empfohlen werden, zunächst eine zerebrale Metastasektomie oder - falls die histopathologische Diagnose am Primärtumor gesichert wurde - die Radiochirurgie bzw. eine Adrenalektomie oder stereotaktische Bestrahlung der Nebenniere vorzunehmen und anschließend den Lungentumor zu resezieren sowie eine postoperative Chemotherapie vorzunehmen (Empfehlungsgrad C).

4 Besondere klinische Situationen

Oligometastasierung

Das Konzept der Oligometastasierung geht auf Hellman und Weichselbaum zurück, die dieses Stadium einer Tumorerkrankung als intermediäres Stadium zwischen loko-regionär begrenztem Wachstum und disseminierter metastatischer Erkrankung definieren (Hellman & Weichselbaum 1995). Ihre These geht davon aus, dass eine lokal ablative Therapie aller makroskopischen Tumorherde im Falle einer Oligometastasierung den weiteren Progress der Erkrankung unterbinden und einige Patienten möglicherweise heilen kann. Dieses Konzept wird seit längerem bei der Resektion einzelner Lebermetastasen von Patienten mit kolorektalen Karzinomen und sowie bei der Oligometastasen-Resektion der Lunge von Patienten mit Sarkomen oder Nierenzellkarzinomen verfolgt. Insbesondere für Patienten mit resezierten Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom sind sehr lange krankheitsfreie Verläufe beschrieben. Neben der genuinen Oligometastasierung wird die induzierte Oligometastasierung definiert, d.h. eine limitierte Anzahl von Metastasen nach systemischer Therapie bei vormals disseminierten Metastasierung. Die induzierte Oligometastasierung kann entweder als „Oligorrezidiv“ (nach behandlungsfreiem Intervall), „Oligoprogress“ (unter systemischer Therapie) oder als „Oligopersistenz“ auftreten (Guckenberger et al. 2020). Die Anzahl der Metastasen ist derzeit nicht genau definiert, in Studien wird die maximale Zahl oft mit 3 – 5 synchronen oder metachronen Metastasen angegeben.

Für Patienten mit NSCLC gibt es derzeit 3 publizierte randomisierte Phase II Studien, die einen Vorteil einer zusätzlichen lokal ablativen Therapie aller makroskopischen Tumorlokalisationen zur alleinigen systemischen Therapie zeigen (Gomez et al. 2019 und 2016, Iyengar et al. 2018, Palma et al. 2019). In den meisten Fällen kam als lokal ablative Therapie die (stereotaktische) Strahlentherapie zum Einsatz. Zwei der Studien wurden wegen des früh beobachteten deutlich längeren progressionsfreien Überlebens im lokal ablativen Arm vorzeitig beendet. Die Studien von Gomez et al. und Iyengar et al. schlossen nur Patienten mit metastasiertem NSCLC nach initialer Chemotherapie ein (also auch Patienten mit induzierter

Oligometastasierung), die Studie von Palma et al. schloss Patienten mit genuiner, meist metachroner Oligometastasierung verschiedener Entitäten ein (18% Pat. mit Bronchialkarzinomen). In allen Studien wurde ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben im lokal ablativen Arm gefunden, in den Studien von Gomez et al. und Palma et al. auch ein besseres Gesamtüberleben. In keiner der drei Studien kamen im Rahmen des primären Behandlungskonzeptes Immuncheckpoint-Inhibitoren in größerem Ausmaß zum Einsatz, in der Studie von Gomez et al. wurden einige wenige Patienten mit EGFR-Inhibitoren behandelt.

Baumli et al. beobachteten in einer einarmigen Phase II Studie ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 19 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 42 Monaten bei Patienten mit genuin oligometastasiertem NSCLC (≤ 4 Metastasen, ECOG 1 – 2), die mit einer lokal ablativen Therapie gefolgt von Pembrolizumab behandelt wurden (Baumli et al. 2020). PD-L1 negative Tumoren hatte ein etwas schlechteres PFS (n.s.). Die Behandlung war gut durchführbar mit 4% Grad III und 2% Grad IV Pneumonitiden, die Länge des PFS und die des Gesamtüberlebens sind ermutigend und übertreffen historische Kontrollen.

Zusammenfassend scheint die lokal ablativ Behandlung von Patienten mit Oligometastasen eines NSCLC das Überleben zu verlängern. Die Ergebnisse größerer randomisierter Studien bleiben abzuwarten, um die Wertigkeit dieser Behandlung in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren zu demonstrieren (z.B. NRG-LU002; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03137771?term=NRG-LU002&rank=1>).

Akkordierte Definition „Oligometastasierung“ im Tumorzentrum: maximal 5 Metastasen in maximal 3 unterschiedlichen Organen.

Besonderheiten in der Diagnostik: falls vergrößerte oder PET-metabolisch aktive Lymphknoten in Position N2 vorliegen sollten, ist eine histologische Abklärung vorzugsweise mittels EBUS indiziert. Bzgl. eines operativen Vorgehens stellt ein N2 – Stadium oder eine Pneumonektomie eine Kontraindikation für eine operative Resektion des Primärtumors im OMD Setting dar.

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Nachsorge nach kurativen Ansatz (gemäß NCCN, ESMO, ACCP)

Untersuchungen

- Klinik, CT-Thorax mit KM, kleines Labor mit Kreatinin (ev. auswärtig innerhalb der letzten 2 Wochen)
- Bei Symptomatik od. klinischen Auffälligkeiten: Ergänzungsdiagnostik (bspw. Laborerweiterung, Bildgebung)
- Erste postoperative Nachsorgeuntersuchung nach 3 Monaten durchführen (inkl. einmalig p.o. Afu/BG)
- 6-monatlich über 2 Jahre (bei Chemotherapie über 3 Jahre), anschließend jährlich über insgesamt mindestens 5 Jahre (ab OP)
- Bei Nachsorge nach Radiotherapie im kurativen Ansatz 6-monatlich über 5 Jahre, dann jährlich

Nachsorge bei palliativer Situation

- alle 3 Monate: Klinik, CT-Thorax mit KM, kleines Labor mit Kreatinin, Ergänzungsdiagnostik bei Symptomatik od. klinischen Auffälligkeiten (Bildgebung, Labor).
- Bei Fehlen von weiteren Therapieoptionen eventuell Rebiopsie mit erneutem NGS anstreben.

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Kennzahl	Kennzahlenziel	Zähler	Nenner
Primärfälle Bronchialkarzinom	Möglichst hohe Anzahl		
Zahl der Bronchoskopien	Möglichst hohe Anzahl		
Zahl der onkologischen Thorakoskopien	Möglichst hohe Anzahl		
Prätherapeutisches Thoraxboard Bronchialkarzinom	Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung	Primärfälle Stad. I-IIIb und neuauftretenden Rezidive nach vorheriger kurativer Behandlung, die in der prätherapeutischen Konferenz vorgestellt wurden	Alle Primärfälle Stad. I-IIIb und neuauftretenden Rezidive nach vorheriger kurativer Behandlung.
Studienteilnahme	Einbringen von möglichst vielen Pat. in Studien	Alle Pat., die in eine Studie eingebracht wurden	Primärfälle
Anatomische Lungenresektionen		Anzahl der Lungenresektionen mit MEL 3140, 3141, 26263, 26265-26267	--
Anteil Pneumektomien an Lungenresektionen	Möglichst wenige Pneumektomien bei Lungenresektionen	Anzahl der Pneumektomien mit MEL 26268,26269	Anzahl der Lungenresektionen
30d-Letalität nach Resektionen	Möglichst niedrige Rate an post-op verstorbenen Patienten nach Resektion	Anzahl der postoperativ verstorbenen Patienten nach Resektionen innerhalb von 30d mit MEL 3140, 3141, 26263, 26265-26267	Anzahl der Patienten mit Lungenresektion
Postoperative Bronchusstumpf-/Anastomoseninsuffizienz	Möglichst niedrige Rate an post-op Bronchusstumpf-/Anastomoseninsuffizienz	Anzahl an post-op Bronchusstumpf-/Anastomoseninsuffizienz	Anzahl der Lungenresektionen, bei denen eine Anastomose durchgeführt wurde
Revisionsoperationen	Möglichst niedrige Rate an Revisionsoperationen	Anzahl an Revisionsoperationen infolge von perioperativen Komplikationen	Anzahl der Lungenresektionen MEL 3140,3141,26263,26265-26267
Lokale R0-Resektionen im Stadium I und II	Möglichst hohe Rate an lokalen R0-Resektionen	Anzahl der lokalen R0-Resektionen im Stadium I und II nach Abschluss der operativen Therapie	Anzahl der lokalen R0-Resektionen im Stadium I und II
Lokale R0-Resektionen im Stadium III	Möglichst hohe Rate an lokalen R0-Resektionen	Anzahl der lokalen R0-Resektionen im Stadium III nach Abschluss der operativen Therapie	Anzahl der lokalen R0-Resektionen im Stadium III

7 Literatur/Quellenangaben**Verwendete Leitlinien:**

ESMO Clinical Practice Guidelines: [Lung & Chest Tumours](#)

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology:

Non Small Cell Lung Cancer V1.2023

Small Cell Lung Cancer V1.2022

[ESTS Guidelines](#) for Intraoperative Mediastinal Staging in Non-Small-Cell Lung Cancer

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 2.1, 2022, AWMF-Registernummer: 020/007OL, https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-12.pdf

Albain K S, Swann R S, Rusch V W. et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379-386

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(17):1627–39.

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(2):123–35.

Brunelli A, Charloux A, Bollinger Ct et al.: ERS/ESTS guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 34:17-41, 2009.

Cappuzzo F, Giaccone G et al.; SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):521-9.

Dong-Wang Kim, Raneeh Mehra, Daniel Shao-Weng Tan et al. Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the ASCEND-1 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(5s):abstr 8003.

Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R et al.: Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:261-270, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30690-4

Fleischner Society, *Radiology* 2017, 284, 228-243

Fleischner Society, *Radiology* 2013, 266, 304-317

Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, 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. Vol. 11, *Journal of Thoracic Oncology*. 2016. p. 39–51.

Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–50.

J Thorac Oncol 2(2007): The IASLC Lung Cancer Staging Project

Lally B E, Zelterman D, Colasanto J M. et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2998-3006.

Manhire A, Charig M, Clelland C. et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 2003; 58: 920-936

Mok TS, Wu YL, Fukuoka M et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947-57.

Oken MM, et al. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649

Oliaro A, Ruffini E et al.: The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-appraisal for the next TNM staging system. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Aug;34(2):438-43.

Paz-Ares LG, Dvorkin M, Chen Y, et al., Durvalumab±tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated Results from the phase III CASPIAN study., J Clin Oncol. 2020;38S:ASCO #9002.

Paz-Ares L, Gridelli C 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. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):247-55.

Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):143–55.

Robinson L A, Wagner Jr. H, Ruckdeschel J C. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123: 202S-220S

Robinson L A, Ruckdeschel J C, Wagner Jr. H. et al .Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132: 243S-265S

Rosell R, Carcereny E, Paz-Ares L et al; on behalf of the Spanish Lung Cancer Group in collaboration with the Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and the Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239-246.

Stephens R J, Girling D J, Hopwood P. et al .A randomised controlled trial of pre-operative chemotherapy followed, if feasible, by resection versus radiotherapy in patients with inoperable stage T3, N1, M0 or T1 - 3, N2, M0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2005; 49: 395-400

Wahidi M M, Govert J A, Goudar R K. et al .Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132 (Suppl 3): 94S-107S

Yang J, Ramalingam SS, Jänne PA, Cantarini M, Mitsudomi T. LBA2_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results. J Thorac Oncol [Internet]. 2016;11(4):S152–3.

Felip E et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet VOLUME 398, ISSUE 10308, P1344-1357, OCTOBER 09, 2021.

Lee SM et al., LBA11 - IPSOS: Results from a phase III study of first-line (1L) atezolizumab (atezo) vs single-agent chemotherapy (chemo) in patients (pts) with NSCLC not eligible for a platinum-containing regimen. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089.

Literatur zur Oligometastasierung:

Baumli JM, Mick R, Ciunci C, Aggarwal C, Davis C, Evans T, Deshpande C, Miller L, Patel P, Alley E, Knepley C, Mutale F, Cohen RB, Langer CJ. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Trial. JAMA Oncol. 2019 Jul 11. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1449. [Epub ahead of print]

Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, Doebele RC, Skoulidis F, Gaspar LE, Gibbons DL, Karam JA, Kavanagh BD, Tang C, Komaki R, Louie AV, Palma DA, Tsao AS, Sepesi B, William WN, Zhang J, Shi Q, Wang XS, Swisher SG, Heymach JV. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016 Dec;17(12):1672-1682. doi: 10.1016/S1473-0245(16)30532-0. Epub 2016 Oct 24.

Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR Jr, Hernandez M, Lee JJ, Ye R, Palma DA, Louie AV, Camidge DR, Doebele RC, Skoulidis F, Gaspar LE, Welsh JW, Gibbons DL, Karam JA, Kavanagh BD, Tsao AS, Sepesi B, Swisher SG, Heymach JV. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. J Clin Oncol. 2019 Jun 20;37(18):1558-1565. doi: 10.1200/JCO.19.00201. Epub 2019 May 8.

Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, Dingemans AC, Fournier B, Hurkmans C, Lecouvet FE, Meattini I, Romero AM, Ricardi U, Russell NS, Schanne DH, Scorsetti M, Tombal B, Verellen D, Verfaillie C, Ost P. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and

Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1. Review.

Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):8-10.

Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, Dowell JE, Cheedella N, Nedzi L, Westover KD, Pulipparacharuvil S, Choy H, Timmerman RD. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Jan 11;4(1):e173501. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3501. Epub 2018 Jan 11.

Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Griffioen G, Senthil S, Swaminath A, Kopeck N, Liu M, Moore K, Currie S, Bauman GS, Warner A, Senan S. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019 May 18;393(10185):2051-2058. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5. Epub 2019.

Anhang: Chemotherapieprotokolle

Standard „first line“

- NSCLC:
 - Cisplatin (oder Carboplatin AUC 5) + Gemcitabine
 - Cisplatin (oder Carboplatin AUC 5) + Pemetrexed, Erhaltung mit Pemetrexed
 - Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, Erhaltung mit Pemetrexed und Pembrolizumab
 - Carboplatin + Paclitaxel + Pembrolizumab, Erhaltung mit Pembrolizumab
 - Pembrolizumab (flat dose)

- SCLC:
 - Carboplatin + Etoposid + Atezolizumab, Erhaltung mit Atezolizumab
 - Cisplatin/Carboplatin + Etoposid + Durvalumab, Erhaltung mit Durvalumab

Standard “second line”(bei Alimta auch Maintenance)

- NSCLC
 - Pemetrexed
 - Nivolumab oder Atezolizumab
 - Docetaxel + Nintedanib (Tbl.) tgl. ausser am Tag der Chemotherapie
 - Docetaxel + Ramucirumab

- SCLC
 - Hycamtin 1,5 mg/m² d1-d3 (-d5) ; q21
 - CAV: Cyclophosphamid + Adriamycin + Vincristin

Weitere Linien, spezielle Indikationen (z.B. Alter, Performance Status,...) NSCLC

- Gemzar 1250 mg/m² d1,d8 q21 oder d1,d15 q28
- Vinorelbine 25 mg/m² d1,d8 q21

Orale TKI :

- Erlotinib (Tarceva) 150 mg Tbl. 1x tgl.
- Gefitinib (Iressa) 250 mg Tbl. 1x tgl.
- Afatinib (Ginotrif) 40 mg Tbl. 1x tgl. (KG < 50kg oder Alter > 75a : 30 mg)
- Crizotinib (Xalkori) 250 mg Tbl. 2x tgl.
- Entrectinib (Rozlytrek) 600 mg (3x200mg Tbl.) 1x tgl.
- Pralsetinib (Gavreto) 400 mg (4x100mg Tbl.) 1x tgl.
- Selpercatinib (Retsevma) 160 mg (2x80mg Tbl.) 2x tgl. (KG < 50kg: 80 + 40 mg Tbl. 2 x tgl.)
- Alectinib (Alecensa) 600 mg (4x150mg Tbl.) 2x tgl.
- Osimertinib (Tagrisso) 80 mg Tbl. 1x tgl.
- Dabrafenib (Tafinlar) 150 mg (2x75mg Tbl.) 2x tgl.
- Trametinib (Mekinist) 2 mg Tbl. 0/0/1
- Brigatinib (Alunbrig) 180 mg Tbl. 1x tgl. (1. Woche 90mg)
- Lorlatinib (Lorviqua) 100 mg Tbl. 1x tgl.
- Larotrectinib (Vitrakvi) 100 mg Tbl. 2x tgl.
- Sotorasib (Lumykras) 960 mg (8x120mg Tbl.) 1x tgl.
- Telpotinib (Tepmetko) 450 mg (2x225mg Tbl.) 1x tgl.
- Capmatinib (Tabrecta) 400 mg (2x200mg Tbl.) 2x tgl.

Anhang: Studienblatt

Ordensklinikum Linz: Ansprechpartner für Studien:
OA Dr. Michael Schumacher, Tel. 0732 7676 4226.

Kurzbezeichnung	Protokoll Nr.	Arm/Therapie	Indikation
Destiny Lung04	D967SC00001	Trastuzumab/Deruxtecan vs. Platinum+Pemetrexed+ Pembrolizumab	Unresectable, locally advanced or metastatic NSCLC
COMPEL	D5162C00042	Chemo + Osimertinib vs. Chemo + Placebo	Locally advanced/metastatic NSCLC with extracranial progression on 1 st line Osimertinib
Keyvibe 007	MK7684A-007	MK-7684A + Chemo vs. Pembrolizumab + Chemo	First-Line Treatment of Participants with Metastatic NSCLC
Keyvibe 008	MK7684A-008	MK-7684A in Combination with Etoposide and Platinum followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination with Etoposide and Platinum followed by Atezolizumab	First-Line Treatment of Participants with Metastatic SCLC
Krystal 7	849-007	MRTX849 Mono vs. MRTX849 + Pembrolizumab	Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation

Kepler Uniklinikum Linz: Ansprechpartner für Studien:
Prim. Univ. Prof. Dr. Bernd Lamprecht, Tel. 05 7680 83 6911

Indikation	Phase	Setup	Therapieregime
MK 7684A-007	III, doulbe-blind	1L NSCLC IV	Platindoublette + (MK7684A vs. Pembro), inkl. Erhaltung
MK 7684A-007	III, doulbe-blind	1L SCLC ED	Platinum / Eto + (MK7684A vs. Atezolizumab) inkl. Erhaltung
Skyscraper 03	III, open label	NSCLC	Atezolizumab + Tiragolumab post. ChemoRT vs. Pacific (Durvalumab)

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
