

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-162-z Nivolumab**

Stand: Juli 2023

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Nivolumab

[zur neo-adjuvanten Behandlung resezierbaren NSCLC]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. <i>Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung</i> - für das metastasierte nicht-kleinzelige Lungenkarzinom - für die palliative Therapie
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> OPDIVO in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie ist indiziert für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression von ≥ 1 % aufweisen (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).
Cisplatin L01XA01 PlatiCept	Lungenkarzinom (kleinzellig und nicht kleinzellig): Im Rahmen von etablierten Kombinationstherapien mit anderen Chemotherapeutika oder zusätzlich zu einem entsprechenden chirurgischen Eingriff und/oder einer Radiotherapie. Cisplatin mit Paclitaxel ist eine etablierte Kombinationschemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms.
Vinorelbin L01CA04 Medac	Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Quellen: AMIice-Datenbank, Fachinformationen

## Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-162 (Nivolumab)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 6. Juli 2023

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse .....	5
3.1 Cochrane Reviews .....	5
3.2 Systematische Reviews .....	5
3.3 Leitlinien .....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	51
Referenzen .....	54

## Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI/KI	Konfidenzintervall
CRS	Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant radiotherapy
Crl	Kredibilitätsintervall
CSC	Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy
DFS	Disease-free survival
EBMC	Evidence Based Medicine Committee
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Locally advanced
LRFS	Local-regional recurrence survival
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression Free Survival
PORT	Postoperative radiation therapy
RCT	Randomized Controlled Trial
SAE	Serious Adverse Event
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Neoadjuvante (präoperative) sowie adjuvante (postoperative) Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).

*Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 14.06.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2468 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Wang, Z. et al., 2022 [9].

The efficacy of postoperative radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer: An updated systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

The present study reassessed the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) data to investigate whether PORT can improve survival in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.

#### Methodik

##### Population:

- patients with NSCLC who underwent a complete resection

##### Intervention/Komparator

- PORT

##### Endpunkte:

- kein PORT

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis Juli 2021 (PubMed, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Embase)

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool (RCTs); Newcastle Ottawa scale (Kohortenstudien)

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=13 RCTs (N=1318)
- n=19 retrospektive Studien

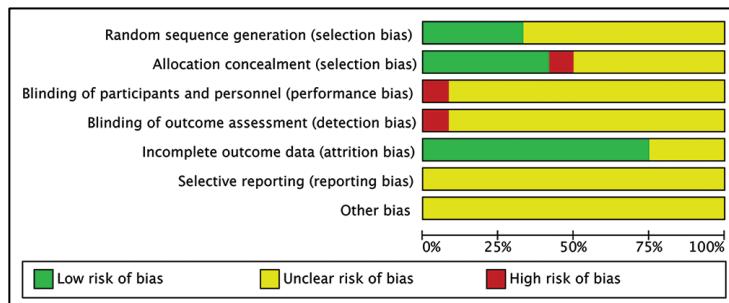
## Charakteristika der Population:

Table 1: Characteristics of the included studies								
Author/year	Continent	No. of PORT/non-PORT	Study type	Pathology	Chemotherapy	Dose	NOS score	
Weisenburger 1986 <sup>[18]</sup>	America	110/120	RCT	II–III	None	TD: 50 Gy	-	
Debevec 1996 <sup>[19]</sup>	Europe	35/39	RCT	IIIA-pN2	None	TD: <50 Gy	-	
Lafitte 1996 <sup>[20]</sup>	Europe	60/72	RCT	T2 N0 M0	None	-	-	
Stephens 1996 <sup>[21]</sup>	Europe	154/154	RCT	T1–2 N1–2 M0	None	TD: <50 Gy	-	
Mayer 1997 <sup>[22]</sup>	Oceania	83/72	RCT	T1–3 N0–2	None	-	-	
Dautzenberg 1999 <sup>[23]</sup>	Europe	373/355	RCT	I–III	Unknown	TD: 60 Gy	-	
Feng 2000 <sup>[24]</sup>	Asia	134/162	RCT	pN1–pN2	Unknown	TD: 60 Gy	-	
Trodella 2002 <sup>[25]</sup>	Europe	46/52	RCT	I	Unknown	TD: 50.4 Gy	-	
Perry 2007 <sup>[26]</sup>	America	19/18	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-	
Shen 2013 <sup>[27]</sup>	Asia	66/69	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50.4 Gy	-	
Sun 2017 <sup>[28]</sup>	Asia	51/50	RCT	IIIA-pN2	POCT	-	-	
Hui 2021 <sup>[8]</sup>	Asia	184/180	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-	
Pechoux 2020 <sup>[7]</sup>	France	249/252	RCT	pN2	Unknown	TD: 54 Gy	-	
Matsuguma 2008 <sup>[29]</sup>	Asia	45/46	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7	
Zou 2010 <sup>[30]</sup>	Asia	104/79	RS	III-pN2	POCT	MD: 50 Gy	7	
Dai 2011 <sup>[31]</sup>	Asia	96/125	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 60 Gy	7	
Wisnivesky 2012 <sup>[32]</sup>	America	810/597	RS	IIIA-pN2	POCT	-	7	
Kim 2014 <sup>[33]</sup>	Asia	38/111	RS	pN2	POCT	MD: 54 Gy	7	
Feng 2015 <sup>[34]</sup>	Asia	70/287	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7	
Robinson 2015 <sup>[35]</sup>	Asia	1850/2633	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 54 Gy	6	
Herskovic 2017 <sup>[36]</sup>	America	516/2175	RS	IIIA-pN2	POCT	MD: 54 Gy	7	
Park 2017 <sup>[37]</sup>	Asia	155/85	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	7	
Wang 2017 <sup>[38]</sup>	Asia	1198/2179	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7	
Wei 2017 <sup>[39]</sup>	Asia	1244/2090	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7	
Pang 2017 <sup>[40]</sup>	Asia	9040/5419	RS	IIIA-cN2	Unknown	-	7	
Xu 2018 <sup>[41]</sup>	Asia	89/156	RS	pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	6	
Kou 2018 <sup>[42]</sup>	Asia	1100/1100	RS	III-pN2	Unknown	-	7	
Bao 2019 <sup>[43]</sup>	Asia	112/103	RS	ypN2	Neoadjuvant chemotherapy	-	7	
Men 2019 <sup>[44]</sup>	Asia	341/1093	RS	pN2	Unknown	-	7	
Wang 2019 <sup>[45]</sup>	Asia	32/87	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	7	
Gao 2020 <sup>[46]</sup>	Asia	1568/1877	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	6	
Mankuzhy 2020 <sup>[47]</sup>	America	4269/4779	RS	pN2	Not clearly stated	-	7	

MD=median radiation dose, POCT=postoperative chemotherapy, RCT=randomized controlled trial, TD=total radiation dose. None, none of the patients received chemotherapy; unknown, chemotherapy was not reported in the literature, RS=Retrospective cohort study

## Qualität der Studien:

- RCTs:



- Retrospektiven Studien → siehe Table 1

## Studienergebnisse:

### • OS and DFS

- OS data were obtained from 31 studies, and DFS data were extracted from 16 studies. PORT, in comparison with the non-PORT group, improved DFS in NSCLC patients (16 studies with 4111 patients; HR: 0.84, 95% CI: 0.75–0.93). But PORT did not reveal an evident difference in OS when compared with the non-PORT group (31 studies with 49,342 patients; HR: 0.94, 95% CI: 0.86–1.04). The random-effects model was used because the heterogeneity test result of OS was significant, while DFS revealed small heterogeneity when fixed-effect model was used

### • OS by chemotherapy

- 10 and five studies reported the efficacy of PORT in NSCLC patients who did not receive POCT and who received POCT, respectively. In patients who did not receive POCT, the combined HR was 1.03 and the 95% CI was 0.84–1.23, indicating no difference. A survival benefit was detected for PORT in patients who underwent POCT (HR: 0.89, 95% CI: 0.80–0.98), and the heterogeneity was moderate.
- **OS by pathology type**
  - PORT significantly promoted OS (HR: 0.89, 95% CI: 0.83–0.96) in patients with pathologic lymph node stage of pN2 (22 studies with 32,719 patients). The remaining studies on patients with other pathologic types (nine studies with 16,623 patients) showed a significant heterogeneity. The pooled HR was 1.10, and the 95% CI was 0.92–1.31.
- **OS by study type**
  - 19 retrospective studies that included 46,682 patients and 12 RCTs that included 2660 patients were used to explore the efficacy of PORT in NSCLC patients. No significant difference was observed in both RCTs and retrospective studies. The pooled HR for OS in retrospective cohort studies was 0.9 (95% CI: 0.80–1.01). The combined HR for RCT studies was 1.07, and the 95% CI was 0.91–1.25

### Fazit der Autoren

Our findings illustrate that in the postoperative treatment for patients with stage III-N2 NSCLC, PORT contributes to a significantly increased DFS and LR and may not associate with an improved OS, indicating a cautious selection.

### Kommentare zum Review

- Vielzahl an Studien aus Asien
- Gepoolte Effektschätzer unter Einschluss nicht-randomisierter Studien zeigen gleichgerichtete Ergebnisse für OS wie die Effektschätzer für RCT
- Aussagen für OS-Vorteil nach Pathologietyp schwierig, da keine Auswertung nach Studientyp vorliegt.

---

### Lei, T. et al., 2021 [2].

Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

### Fragestellung

Meta-analysis to reassess the data of PORT in stage III-N2 NSCLC patients, to figure out whether these patients can benefit from PORT.

### Methodik

#### Population:

- completely resected III-N2 NSCLC patients

#### Intervention/Komparator

- postoperative radiotherapy ((neo-) adjuvant chemotherapy was allowed)

### Endpunkte:

- overall survival (OS) or disease-free survival (DFS) or local-regional recurrence survival (LRFS)

### Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, PubMed, and the Cochrane Library published studies before November 6, 2020

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- n=7 RCTs (N=1318)

### Charakteristika der Population:

- All trials included participants with completely resected tumours for which the disease stage was no greater than **IIIB(N2)** according to the 8th edition of the AJCC/TNM staging system.

Author	Recruitment	Phase of trials	Median age	N	RT technique	Chemotherapy Regimen	Primary end-point	DFS			OS		LRFS	
								Patients		HR	HR	HR	HR	
Debevec et al. (13)	1988 to 1992	NA	59 (35–80)	35	Linac	without chemotherapy	NA	NA	0.91 (0.44–1.87), NA	—	—	—	NA	
Stephens et al. (14)	July 1986 to October 1993	NA	62	39	—	—	NA	—	—	—	—	—	—	
Perry et al. (15)	May 1998 to June 2000	Phase III	NA	52	megavoltage x-ray / Cobalt	without chemotherapy	NA	NA	0.74 (0.48–1.15), P = 0.18	0.55 (0.29–1.05), P = 0.07	—	—	—	
Shen et al. (16)	April 2004 to March 2009	Phase III	NA	19	NA	sequential chemoradiotherapy	NA	NA	0.96 (0.40–2.28), P = 0.91	—	—	—	NA	
Sun et al. (17)	June 2009 to September 2014	Phase II	NA	66	3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	OS and DFS	0.67 (0.45–0.98), P = 0.041	0.69 (0.457–1.044), P = 0.073	HR = 0.48 (0.28–0.83), P = 0.009	—	—	—	
Hui et al. (18)	January 2009 to December 2017	Phase III	NA	50	—	—	DFS	0.85 (0.65–1.10), 1-sided P = 0.10	1.01 (0.68–1.51), P = 0.94	0.71 (0.51–0.97), P = 0.03	—	—	—	
Le Pechoux et al. (19)	August 2007 to July 2018	phase III	61 (36–85)	252	3D-CRT	prior (neo)-adjuvant CT	DFS	0.85 (0.67–1.07), P = 0.16	—	NA	—	—	NA	
				249	—	—		—	—	—	—	—	—	

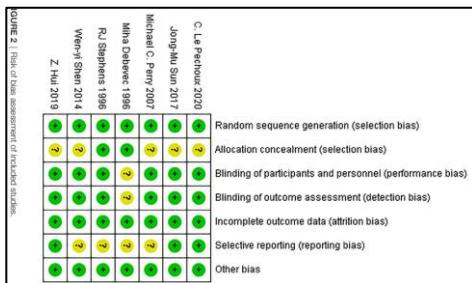
NA, not available.

TABLE 2 | The detail of radiotherapy and chemotherapy of included studies.

Trial	Radiotherapy dose				Prescription Technique	Clinical target volume	Chemotherapy
	Total dose (Gy)	Fractions	Durations (weeks)	Gy/day			
Debevec et al. (13)	30	10 or 12	2	2.5 or 3.0	Linac	isolateral hilum and mediastinum	No chemotherapy
Stephens et al. (14)	40	15	3	2.7	megavoltage X-ray and Cobalt	NA	No chemotherapy
Perry et al. (15)	50	25	5	2.0	NA	the mediastinum, supradlavicular fossae, and ipsilateral hilum	Paclitaxel and carboplatin
Shen et al. (16)	50.4	28	6	1.8	3DCRT with linac	ipsilateral mediastinum, hilum and subcarinal lymph node area	paclitaxel and cisplatin
JongMu Sun et al. (17)	50	25	5	2.0	3DCRT with linac	mediastinal lymphatic stations and the immediately adjacent lymph node stations	Adjuvant paclitaxel and carboplatin
Hui et al. (18)	50	25	6	2.0	3D-CRT/sIMRT	ipsilateral hilum, subcarinal region, and ipsilateral mediastinum	platinum based chemotherapy
Le Pechoux et al. (19)	54	27-30	6	1.8-2.0	3D-CRT	NA	prior (neo)-adjuvant CT was allowed

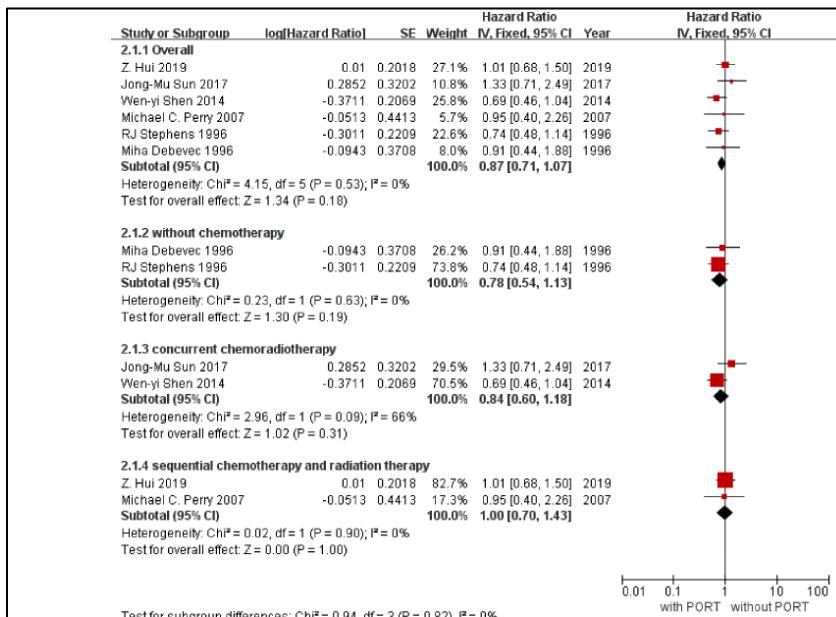
NA, not available.

## Qualität der Studien:

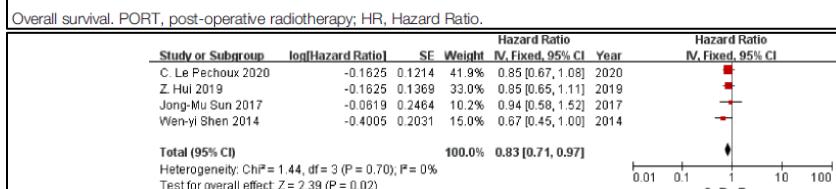


## Studienergebnisse:

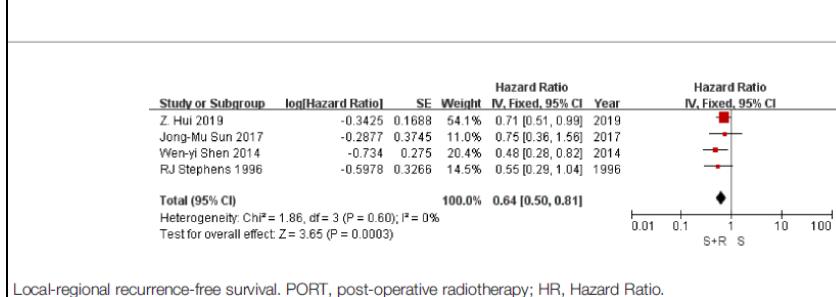
- Analyses show no benefit of PORT on OS (HR, 0.87; 95% CI, 0.71 to 1.07; p = 0.18)
- Significantly different effect of PORT on DFS (HR, 0.83; 95% CI, 0.71 to 0.97; p = 0.02) and LRFS (HR, 0.64; 95% CI, 0.50 to 0.81; p = 0.0003).
- There is not enough evidence of a difference in the effect on survival by the utility of chemotherapy along with PORT though subgroup analysis of no chemotherapy group, concurrent chemoradiotherapy and sequential chemoradiotherapy group.



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.94, df = 3 (P = 0.82), I<sup>2</sup> = 0%



Disease Free Survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.



Local-regional recurrence-free survival. PORT, post-operative radiotherapy; HR, Hazard Ratio.

## Fazit der Autoren

Our findings illustrate that in the postoperative treatment for patients with stage III-N2 NSCLC, PORT contributes to a significantly increased DFS and LR and may not associate with an improved OS, indicating a cautious selection.

---

### Zhang C et al., 2021 [10].

Short-term outcome of neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy in non–small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis

## Fragestellung

The aim of the present study was to evaluate the superiority of neoadjuvant immunotherapy compared with standard neoadjuvant chemotherapy in **resectable NSCLC** in terms of short-term clinical outcomes and surgical outcomes.

## Methodik

### Population:

- Patients whose tumor was pathologically confirmed as stage I-III NSCLC

### Intervention:

- neoadjuvant immunotherapy

### Komparator:

- standard neoadjuvant chemotherapy

### Endpunkte:

- objective response rate (ORR) of neoadjuvant treatment before surgery and at least 1 of the following clinical outcomes: MPR (viable tumor cells<10%), pathologic complete response (pCR), and complete reports of adverse events (optional for NeoIO, as most of those trials had not been officially published).

### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis März 2020 (PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the ClinicalTrials.gov database, and Web of Science)

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 10 Phase-II Studien (Immunotherapy-based neoadjuvant treatment; N=405)
- n= 11 Phase-II Studien (Chemotherapy-based neoadjuvant treatment; N=1395)

### Charakteristika der Population:

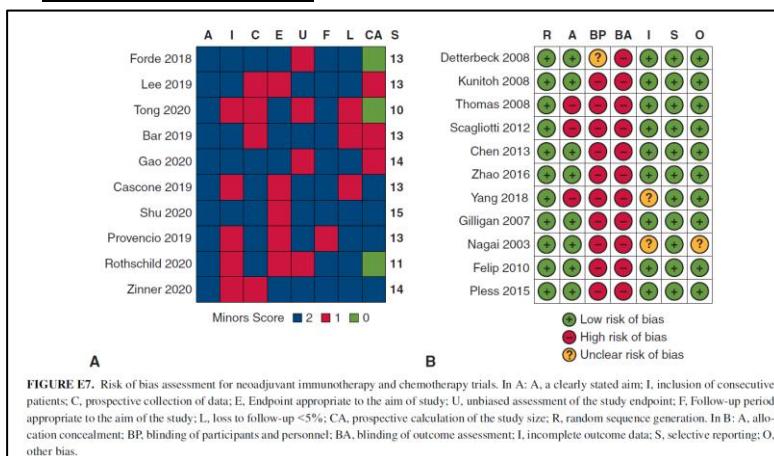
- All included NeoCT trials used cisplatin- or carboplatin-based chemotherapy as neoadjuvant regimens.
- Specifically, the included NeoIO trials included 6 PD-1/PD-L1-based single-agent trials and 5 immunotherapy combination cohorts; the NEOSTAR trial contained both single-agent and dual-agent immunotherapy cohorts.

TABLE 1. Summary of included neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy trials

Trial	N	Males, n (%)	Age, y, median (range)/ mean ± SD	Histology (SQC), n (%)	Stage (TNM)	Stage III proportion, n (%)	Neoadjuvant regimen	Treatment cycles	Primary endpoint
<b>Immunotherapy-based neoadjuvant treatment</b>									
Checkmate159 <sup>8</sup>	21	10 (47.6)	67 (55-84)	6 (28.6)	I-IIIA (7th)	7 (33.3)	Nivolumab	2	Safety/ outcome
LCMC3 <sup>13</sup>	101	47 (46.5)	65 (37-83)	35 (34.7)	IB-IIIB (8th)	46 (45.5)	Atezolizumab	2	MPR
TOP1501*	30	16 (53.3)	72 (47-81)	17 (56.7)	IB-IIIA (7th)	8 (26.7)	Pembrolizumab	2	Safety/ outcome
MK3457-233 <sup>15</sup>	13	6 (46.2)	66 (NR)	6 (46.2)	I-IIIB (8th)	0	Pembrolizumab	2	Safety
Sintilimab <sup>16</sup>	40	33 (82.5)	62 (47-70)	33 (82.5)	I-IIIB (8th)	18 (45.0)	Sintilimab	2	Safety
NEOSTAR (single)†	23	15 (65.2)	66.1 ± 8.5	10 (43.5)	I-IIIA (7th)	5 (21.7)	Nivolumab	3	MPR
NEOSTAR (comb)†	21	13 (61.9)	65.0 ± 8.3	7 (33.3)	I-IIIA (7th)	4 (19.0)	Nivolumab + ipilimumab	3	MPR
MAC <sup>9</sup>	30	15 (50.0)	67 (62-74)	12 (40.0)	II-IIIA (7th)	23 (76.7)	Atezolizumab + paclitaxel/ carboplatin	4	MPR
NADIM <sup>14</sup>	46	34 (73.9)	63 (41-77)	NR	IIIA (7th)	46 (100.0)	Nivolumab + paclitaxel/ carboplatin	3	2-y PFS
SAKK16/14‡	67	35 (52.2)	61 (41-74)	22 (32.8)	IIIA (7th)	67 (100.0)	Durvalumab + docetaxel/ cisplatin	5	1-y EFS
NCT03366766†	13	8 (61.5)	69 (49-80)	9 (69.2)	IB-IIIA (7th)	7 (53.8)	Nivolumab + histology- based chemotherapy	3	MPR
IO-based regimen	405	232 (57.3)	—	157 (38.8)	—	231 (57.0)	—	2-5	—
<b>Chemotherapy-based neoadjuvant treatment</b>									
JCOG9209 <sup>17</sup>	31	20 (64.5)	59 (32-74)	7 (22.6)	IIIA	31 (100.0)	Cisplatin/vinDESINE	3	NR
Chen et al. (2013) <sup>24</sup>	169	132 (78.1)	61 (34-75)	79 (46.7)	I-IIIA	66 (39.1)	Mitomycin/cisplatin/ vinDESINE	4	OS/PFS
CHEST <sup>23</sup>	129	100 (77.5)	60.6 (37.6-76.3)	48 (37.2)	IA-IIIA	6 (4.7)	Gemcitabine/cisplatin	3	PFS
CSLC0501 <sup>27</sup>	97	79 (81.4)	58 (26-75)	NR	IB-IIIA	29 (29.9)	Docetaxel/carboplatin	3	3-y DFS
MRCLU22/NVALT2/ EORTC08012 <sup>18</sup>	258	186 (72.1)	62 (37-77)	131 (50.8)	IA-IIIB	21 (8.1)	MVP/MIC/NP/paclitaxel/ carboplatin/gemcitabine/ cisplatin/docetaxel/ carboplatin	3	OS
NACTH III <sup>22</sup>	199	175 (87.9)	65 (35-80)	107 (53.8)	IA-IIIB	0	Paclitaxel/carboplatin	3	DFS
SAKK16/00 <sup>25</sup>	115	77 (67.0)	59 (30-74)	36 (31.3)	IIIA	115 (100.0)	Cisplatin/docetaxel	3	EFS
GLCCG <sup>21</sup>	260	215 (82.7)	59 (35-69)	148 (56.9)	IIIA-B	260 (100.0)	Cisplatin/etoposide	3	PFS
GINEST (GC) <sup>19</sup>	12	5 (41.7)	61.5 (42-83)	5 (41.7)	IA-II	0	Gemcitabine/cisplatin	3	pCR
GINEST (GP) <sup>19</sup>	35	20 (57.1)	63 (33-79)	17 (48.6)	IA-II	0	Gemcitabine/paclitaxel	3	pCR
GINEST (Gcb) <sup>19</sup>	40	21 (52.5)	63.5 (36-82)	12 (30.0)	IA-II	0	Gemcitabine/carboplatin	3	pCR
Zhao et al. (2016) <sup>26</sup>	10	9 (90.0)	58 (36-63)	3 (30.0)	IIIA	10 (100.0)	Vinorelbine/cisplatin	2	RR/CBR/ TRR
JCOG0204 <sup>20</sup>	40	NR	NR	10 (25.0)	IB-II	0	Cisplatin/docetaxel	2	1-y DFS
Chemotherapy-based regimen	1395	1039 (74.5)	—	603 (43.2)	—	538 (38.6)	—	2-4	—

SD, Stable disease; SQC, squamous cell carcinoma; MPR, major pathologic response; PFS, progression-free survival; EFS, event-free survival; NR, not reported; OS, overall survival; DFS, disease-free survival; MVP, Mitomycin/Vinblastine/Cisplatin; MIC, Mitomycin/Ifosfamide/Cisplatin; NP, Cisplatin/Vinorelbine; pCR, pathologic complete response; RR, response rate; CBR, clinical benefit rates; TRR, tumor regression rate. \*Study reported at the 2020 AATS meeting. †Studies reported at the 2020 ASCO meeting.

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

- Patients who received (PD-1/PD-L1 inhibitors (NeoIO) alone (13.3%; 95% confidence interval [CI], 9.0%-19.3%) had the lowest ORR compared with those who received NeoIO plus chemotherapy (CT) (62.5%; 95% CI, 54.4%-70.0%) or CT alone (41.6%; 95% CI, 36.8%-46.7%) (NeoIO vs CT, P<.001; NeoIO CT vs CT, P<.001).
- Receipt of NeoIO CT (36.2%; 95% CI, 19.2%-57.6%) was associated with an elevated pCR rate compared with receipt of NeoIO alone (10.6%; 95% CI, 6.5%-16.9%; P < .001) or standard CT (7.5%; 95% CI, 5.7%-9.8%; P < .001). Neoadjuvant CT (87.2%; 95% CI, 74.9%-94.0%) was associated with a lower R0 resection rate compared with NeoIO alone (92.7%; 95% CI, 83.4%-97.0%; P = .360) or NeoIO CT (91.6%; 95% CI, 84.3%-95.7%; P = .409).
- Meta-regression showed that a higher proportion of stage III patients was correlated with decreased surgical resection and R0 resection rates, whereas no impact was observed with neoadjuvant immunotherapy.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Current data suggest that compared with neoadjuvant chemotherapy, immunotherapy-based regimens may provide superior pathological response along with a higher rate of complete resection. Immunotherapy combined with chemotherapy in neoadjuvant chemotherapy may be a more favorable clinical option. Further randomized controlled trials are warranted to provide long-term results of neoadjuvant immunotherapy for localized NSCLC and help guide clinical practice.

---

### **Pang L-L et al., 2022 [6].**

Investigation of the optimal platinum-based regimen in the postoperative adjuvant chemotherapy setting for early-stage resected non-small lung

### **Fragestellung**

Hence, we conducted this systematic review and network meta-analysis (NMA) aiming to compare the efficacy and safety of different platinum adjuvant chemotherapy regimens.

### **Methodik**

#### Population:

- Patients with completely **resected NSCLC (squamous and non-squamous) at stage IB–IIIA**

#### Intervention/ Komparator:

- postoperative platinum chemotherapy regimen with observation-controlled group or those concerning two platinum chemotherapy regimens head-to-head comparison; given that vinorelbine, etoposide, pemetrexed, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vindesine are currently commonly used in the routine clinical practice, the counterpart of the platinum doublet including these above-mentioned drugs were considered eligible; and a platinum triplet must be a platinum doublet combined with anti-angiogenesis drug

#### Endpunkte:

- relapse-free survival (RFS), OS, 2-year, 3-year, 5-year RFS rate and OS

## Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche bis März 2021 (PubMed, EMBASE, and The Cochrane Library, Web of Science and Scopus)

## Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 20 RCTs (N=5483)

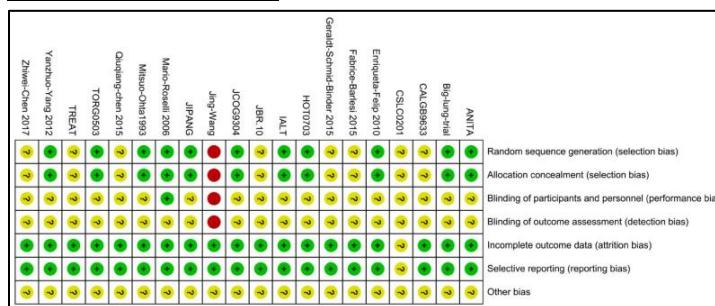
### Charakteristika der Population:

- 11 RCTs compared the postoperative platinum chemotherapy regimen with the observation-controlled group
- 9 RCTs comparing two platinum chemotherapy regimens head-to-head.

Trail	Publication year	Country of region	Chemotherapy regimes	Sample size	Median follow-up (months)	Phase	Radiotherapy	Patients characteristics (Pathology; stage, PS)	Age	Sex
ANITA <sup>37</sup>	2006	Multicentre	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> vs observation	840 (407 vs 433)	76	III	Not mandatory.	NSCLC; stage IB-IIIA	59 (32-75) vs 59 (18-75)	85% vs 87%
Big-lung-trial <sup>36</sup>	2003	UK	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> vs observation	66 (37 vs 29)	58.8	-	Not mandatory	NSCLC; stage I-III	/	/
CALGB 9633 <sup>10</sup>	2004	North Carolina	Carboplatin (AUC-6) + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> vs observation	344 (173 vs 171)	74	III	Not mentioned	NSCLC; T2 with pathologically negative lymph nodes	61 (34-78) vs 62 (40-81) (range)	65% vs 63%
CSLC0201 <sup>28</sup>	2016	China	Carboplatin + docetaxel vs observation	82 (43 vs 39)	132	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB-IIIA	/	/
NATCH <sup>39</sup>	2010	Multi Centre	Carboplatin (AUC-6.0) + paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> vs observation	423 (211 vs 212)	51	III	Postoperative radiotherapy was allowed in patients with pathologic N2 disease.	NSCLC; stage IA with tumour size more than 2 cm, IB, II or T3N1	64 (33-81) vs 64 (36-89) (range)	86% vs 88%
Barlesi et al <sup>61</sup>	2015	France	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> vs cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> + docetaxel	136 (67 vs 69)	20.2	-	Not mandatory.	NSCLC; stage IB-III	57 (44-74) vs 57 (36-71)	75% vs 74%
HOT0703 <sup>22</sup>	2020	Japan	Cisplatin 40 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> vs carboplatin (AUC-5) + gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup>	102 (51 vs 51)	69.6	II	Not mentioned	NSCLC; stage IB-IIIA	63 (40-72) vs 64 (36-74) (range)	67% vs 63%
IALT <sup>32</sup>	2004	France	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> vs observation	500 (248 vs 262)	49.2	-	Not allowed.	NSCLC; stage I, II or III	/	/
JBR10 <sup>35</sup>	2005;2010	North American	Cisplatin + vinorelbine vs observation	482 (240 vs 242)	111.6	III	Not mentioned	NSCLC; stage IB (T2N0) or II (T1-2N1)	61 (35-82) vs 60.5 (34-78)	64% vs 66%
JCOG9304 <sup>23</sup>	2003	Japan	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> + vindesine 3 mg/m <sup>2</sup> vs observation	159 (59 vs 60)	-	-	Not mentioned	NSCLC; N2	62 (41-75) vs 62 (43-74)	68% vs 62%
Jing Wang et al <sup>29</sup>	2012	China	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> vs observation	451 (225 vs 226)	46	-	Not mentioned	NSCLC; stage I, II and IIIA	55 (38-83) vs 58 (38-82)	71% vs 75%
JIPANG <sup>24</sup>	2020	Japan	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> + pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> vs cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup>	804 (402 vs 402)	45.2	III	Not allowed	Non-squamous NSCLC; N2 stage II or IIIA	65 (58-69) vs 64 (57-67)	60% vs 58%
Roselli et al <sup>34</sup>	2006	Italy	Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> + etoposide 120 mg/m <sup>2</sup> vs observation	140 (70 vs 70)	40.31	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB disease (pT2N0)	64.7±9.9 vs 62.9±9.2	91% vs 76%
JLSSSG <sup>25</sup>	1993	Japan	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> + vindesine 3 mg/m <sup>2</sup> vs observation	181 (90 vs 91)	31.2	-	Not mentioned	NSCLC; stage III	56.3±9.1 vs 58.9±8.4	77% vs 87%
Chen et al <sup>11</sup>	2015	China	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> + docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> vs cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> + gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup>	92 (45 vs 47)	22	-	Not mentioned	NSCLC; stage II-III	55 (32-67) vs 56 (31-67) (range)	84% vs 87%
Schmid-Bindert et al <sup>38</sup>	2015	Germany, France, and Spain	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> + pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> vs carboplatin (AUC-5) + pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup>	112 (63 vs 59)	-	II	Not-mentioned	NSCLC; stage IB, IIIA or IIB	61 (44-75) vs 59 (43-69)	78% vs 70%
TORG0503 <sup>26</sup>	2019	Japan	Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> + docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> vs carboplatin AUC-6+Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup>	111 (58 vs 53)	-	II	Not mentioned	NSCLC; stage IB, II and IIIA	63 (33-70) vs 59 (34-70)	60% vs 66%
Trail	Publication year	Country of region	Chemotherapy regimes	Sample size	Median follow-up (months)	Phase	Radiotherapy	Patients characteristics (Pathology; stage, PS)	Age	Sex
TREAT <sup>33</sup>	2015	German	Cisplatin 50 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> vs cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> + pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup>	132 (67 vs 66)	36m	II	Not allowed	NSCLC; stages IB, IIA, IIB,	58 (40-73) vs 60 (38-74)	72% vs 77%
Yanzhuo Yang et al <sup>30</sup>	2012	China	Carboplatin (AUC=5-6) + docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> + endostar 15 mg vs carboplatin+docetaxel	76 (38 vs 38)	22	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB-III	55.6 (36-74) vs 60.2 (45-77)	31% vs 27%
Chen et al <sup>37</sup>	2017	China	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> + vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> + endostar 7.5 mg/m <sup>2</sup> vs cisplatin+vinorelbine	250 (125 vs 125)	60	III	Not mentioned	NSCLC; stage IB to IIIA	58 (33-75) vs 55.5 (37-71)	66% vs 67%

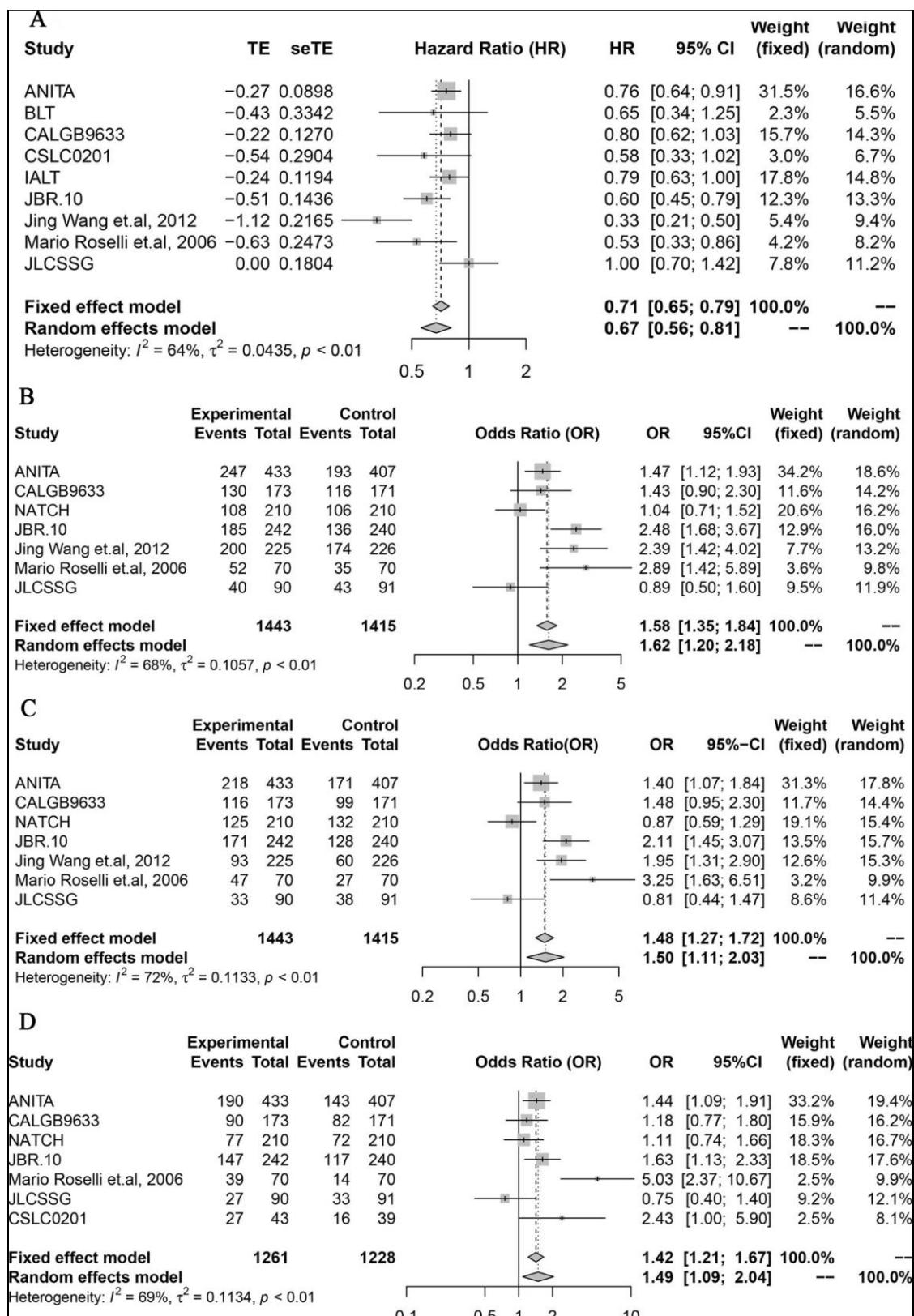
AUC, area under the curve; NSCLC, non-small cell lung cancer; PS, performance status.

## Qualität der Studien:

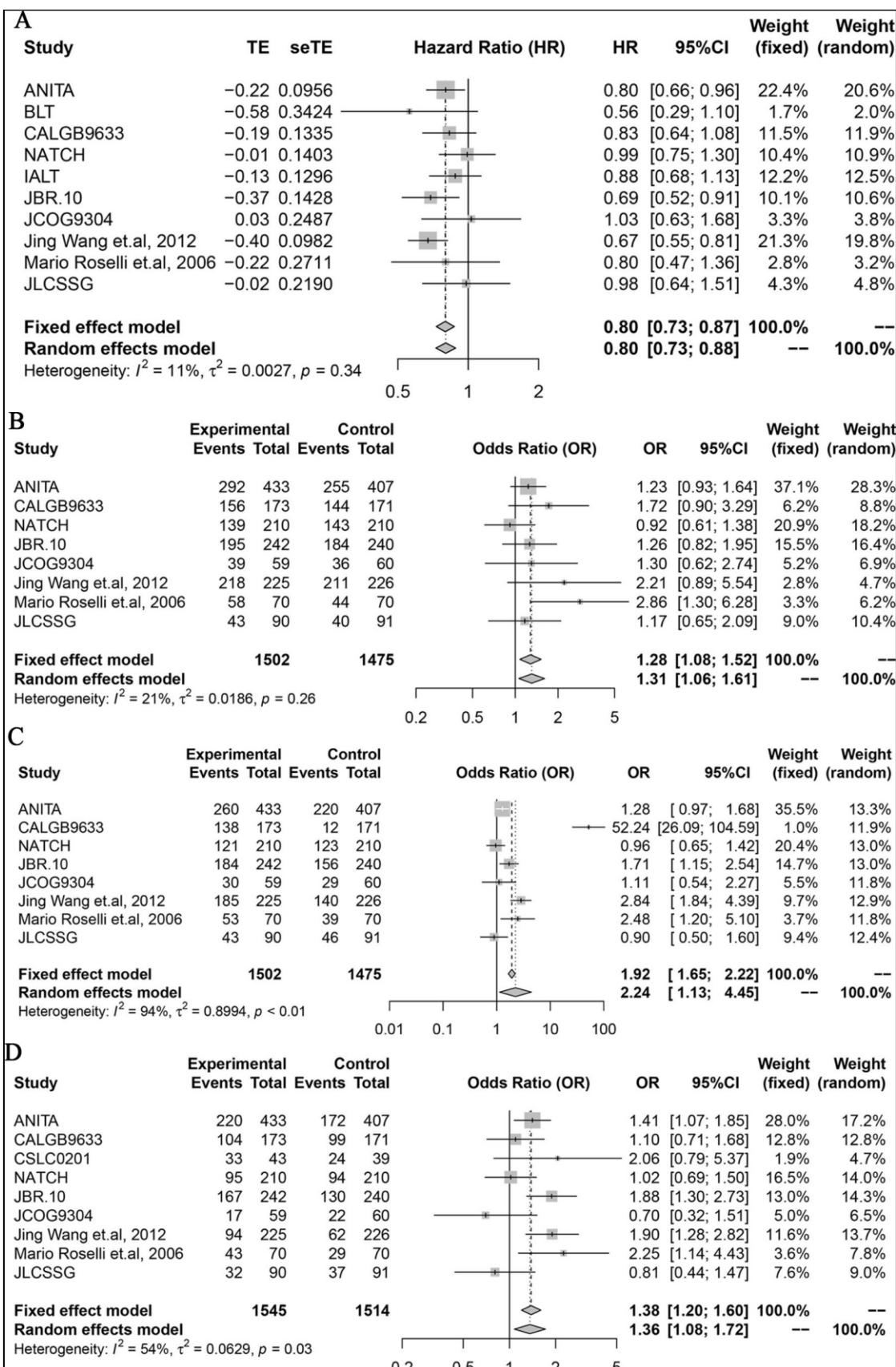


## Studienergebnisse:

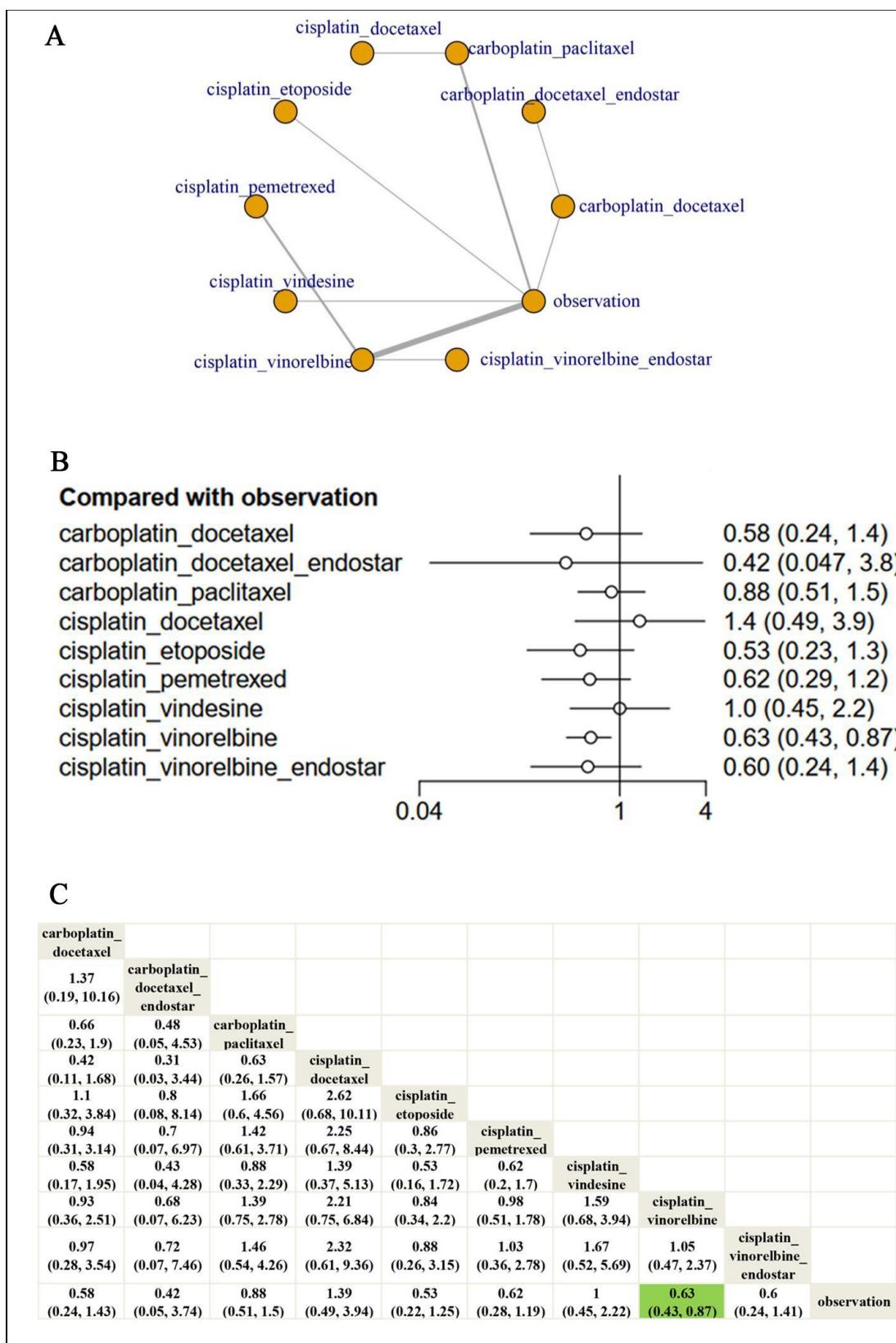
- The chemotherapy group had a significant RFS and OS advantage compared with the observation group (HR 0.67; 95% CI 0.56 to 0.81, p<0.0001; HR 0.80; 95% CI, 0.73 to 0.88, p<0.0001, respectively).
- Compared with the observation arm, only the ‘cisplatin\_vinorelbine’ regimen had a significant RFS and OS advantage (HR 0.63; 95% CI 0.43 to 0.87; HR 0.74; 95% CI 0.63 to 0.87, respectively) while the remaining chemotherapy regimens had no significant difference of efficacy compared with the observation group.
- In terms of the safety of adjuvant chemotherapy, the incidence of haematological toxicities and nausea/vomiting was not significantly higher in the ‘cisplatin\_vinorelbine’ arm than in other chemotherapy group.



**Figure 2** (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the RFS compared with the observation group. (B) A 2-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (C) A 3-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (D) A 5-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. RFS, relapse-free survival.



**Figure 4** (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the OS compared with the observation group. (B) A 2-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (C) A 3-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (D) A 5-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. OS, overall survival.



**Figure 5** (A) Network evidence of the comparisons for the best adjuvant chemotherapy concerning OS. (B) Forest plots of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning OS. (C) The league table of the comparisons for the different cytotoxicity chemotherapy regimens concerning OS. OS, overall survival; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this study summarised the adjuvant cytotoxicity chemotherapy regimens for patients with early-stage resected NSCLC. Research on adjuvant cytotoxicity chemotherapy might be an out-of-date topic but numerous NSCLC patients could obtain benefit from the optimal cytotoxicity chemotherapy regimen. ‘Cisplatin\_vinorelbine’ had a significant survival advantage with a relatively good safety profile in the adjuvant setting while the ‘cisplatin\_pemetrexed’ arm was not superior to the other therapeutic methods in improving survival.

## 3.3 Leitlinien

---

### Daly ME et al., 2022 [1].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

#### Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing clinicians on management of patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC).

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium und Patientenvertretung dargelegt;
- Interessenkonflikte und Angaben zur Finanzierung dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren:  
“[...] reviewed and approved by the Expert Panel and the ASCO Evidence Based Medicine Committee (EBMC)”;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: laufende Aktualisierung geplant, Änderungseinträge und Gültigkeitsdauer jedoch unklar: “ASCO’s formal updating process select existing guidelines are developed as living guidelines. The living guideline model requires constant updating of the literature and ongoing expert review and approval to provide current, user-friendly, high-quality, and evidence-based recommendations”

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (January 1990-August 2021) and Cochrane Library (January 2010-August 2021) of SRs and phase II and III randomized clinical trials (RCTs)

##### LoE/GoR:

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades<sup>7</sup>

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- **Strength of recommendations:** The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

## Recommendations

### Surgery

- Recommendation 2.1. For patients with stage IIIA (N2) NSCLC, induction therapy followed by surgery (with or without adjuvant therapy) may be offered if all of the following conditions are met: (1) A complete resection (R0) of the primary tumor and involved lymph nodes is deemed possible; (2) N3 lymph nodes are deemed to be not involved by multidisciplinary consensus; (3) Perioperative (90-day) mortality is expected to be low ( $\leq 5\%$ ) (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak)
- Recommendation 2.2. For selected patients with T4N0 disease (by size or extension), surgical resection may be offered if medically and surgically feasible following multidisciplinary review (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).

### Neoadjuvant therapy.

- Recommendation 3.1. Patients who are planned for a multimodality approach incorporating surgery as defined in Recommendation 2.1 should receive systemic neoadjuvant therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.2. Patients with N2 disease who are planned for surgical resection should receive neoadjuvant chemotherapy or neoadjuvant concurrent chemoradiation (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.3. For patients with resectable superior sulcus disease, neoadjuvant concurrent chemoradiation should be administered (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

### Adjuvant therapy.

- Recommendation 4.1. Patients with resected stage III NSCLC who did not receive neoadjuvant systemic therapy should be offered adjuvant platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 4.2. Patients with resected stage III NSCLC with EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation may be offered adjuvant osimertinib after platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.3. For patients with completely resected NSCLC with mediastinal N2 involvement without extracapsular extension who have received neoadjuvant or adjuvant platinum-based chemotherapy, postoperative radiation therapy should not be routinely offered (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).

#### Referenzen der Empfehlungen

18. Auperin A, Le Pé' choux C, Rolland E, et al: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:2181-2190, 2010
27. Früh M, Betticher DC, Stupp R, et al: Multimodal treatment in operable stage III NSCLC: A pooled analysis on long-term results of three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01). *J Thorac Oncol* 14:115-123, 2019
31. Eberhardt WE, Po" ttgen C, Gauler TC, et al: Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA(N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPATUE). *J Clin Oncol* 33: 4194-4201, 2015
32. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, 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* 374:379-386, 2009
33. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al: Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:442-450, 2007
35. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, et al: Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:365-369, 2002
37. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al: Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomised trial. *Lancet* 386:1049-1056, 2015
41. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, et al: A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 118:6126-6135, 2012
45. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1453-1461, 2003
48. Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M, et al: Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. Results of a randomized prospective study. The Japan Clinical Oncology Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:703-708, 1993
49. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020
56. Ou W, Sun HB, Ye X, et al: Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:1033-1041, 2010
57. Douillard JY, Rosell R, De LenaM, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-celllung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:719-727, 2006
58. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al: Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big lung trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:173-182, 2004
59. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004
60. Pisters KM, Kris MG, Gralla RJ, et al: Randomized trial comparing postoperative chemotherapy with vindesine and cisplatin plus thoracic irradiation with irradiation alone in stage III (N2) non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 56:236-241, 1994
61. Lad T: The comparison of CAP chemotherapy and radiotherapy to radiotherapy alone for resected lung cancer with positive margin or involved highest sampled paratracheal node (stage IIIA). *LCSG 791. Chest* 106:302s-306s, 1994
62. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA nonsmall-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The adjuvant navelbine International trialist association (ANITA) randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:695-701, 2008

147. Sorenson JB, Rayn J, Pilegaard HK, et al: Surgery for NSCLC stages T1-3N2M0 having preoperative pathologically verified N2 involvement: A prospective randomized multinational phase III trial by the Nordic Thoracic Oncology Group. *J Clin Oncol* 31 (15\_suppl; abstr 7504), 2013
148. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al: Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e314S-e340S, 2013
149. Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, et al: An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143:55-63, 2012
150. Chiang A, Detterbeck F, Stewart T, et al: Non-small cell lung cancer, in DeVita VT Jr, Lawrence T, Rosenberg S (eds): *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (ed 11). Baltimore, MD, Lippincott, Williams & Wilkins, 2019
151. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, et al: Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e369S-e399S, 2013
152. Kim AW, Detterbeck FC: Surgery for T4 and N3 non-small cell lung cancer, additional pulmonary nodules and isolated distant metastases, in Kernstine K, Reckamp K, Thomas CJ (eds): *Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management*. New York, NY, Demos Medical Publishing, 2011, pp 161-182
153. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al: Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: Long-term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 25:313-318, 2007
154. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al: Induction chemotherapy for T4 centrally located non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 225-233, 1999
155. Moreno AC, Morgensztern D, Yu JB, et al: Impact of preoperative radiation on survival of patients with T3N0 .7-cm non-small cell lung cancers treated with anatomic resection using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res* 184:10-18, 2013
156. Moreno AC, Morgensztern D, Boffa DJ, et al: Treating locally advanced disease: An analysis of very large, hilar lymph node positive non-small cell lung cancer using the National Cancer Data Base. *Ann Thorac Surg* 97:1149-1155, 2014
157. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383:1561-1571, 2014
158. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al: Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28:3138-3145, 2010
159. Machtay M, Paulus R, Moughan J, et al: Defining local-regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol* 7:716-722, 2012
160. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM, et al: Superior sulcus tumors: Treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:31-36, 1990
161. Palumbo VD, Fazzotta S, Fatica F, et al: Pancoast tumour: Current therapeutic options. *Clin Ter* 170: e291-e294, 2019
162. Rusch VW, Parekh KR, Leon L, et al: Factors determining outcome after surgical resection of T3 and T4 lung cancers of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119:1147-1153, 2000
163. Wright CD, Mathisen DJ: Superior sulcus tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2:43-49, 2001
164. Ginsberg RJ: Neoadjuvant (induction) treatment for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12: S33-S40, 1995 (suppl 2)
165. Kappers I, Belderbos JS, Burgers JA, et al: Non-small cell lung carcinoma of the superior sulcus: Favourable outcomes of combined modality treatment in carefully selected patients. *Lung Cancer* 59:385-390, 2008
166. Shimizu K, Nakata M, Maeda A, et al: Induction chemoradiation therapy with cisplatin plus irinotecan followed by surgical resection for superior sulcus tumor. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 16:326-330, 2010
169. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al: Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: A review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 33:870-876, 2015
171. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al: LBA3\_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Ann Oncol* 31: S1142-S1145, 2020 (suppl 4)

---

## Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2022 [3,4]

*Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*

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

### Zielsetzung/Fragestellung

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

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

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2027 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

#### Recherche/Suchzeitraum:

- von Juni 2016 (Ende Suchzeitraum der Vorgängerversion der Leitlinie) bis Dezember 2021

#### LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

#### GoR

- Hinsichtlich der Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2022“) werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (A/B/0), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln. Für die Empfehlungen, die nicht im Rahmen der Aktualisierung bearbeitet wurden (gekennzeichnet mit „2010“) gelten weiterhin die Empfehlungsgraduierung der Version aus 2010. Diese sieht vier Empfehlungsgrade (A/B/C/D) vor

**Tabelle 7: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018 und 2022**

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

**Tabelle 8: Konsenssstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberchtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberchtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberchtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberchtigten

## Empfehlungen

### 8 Therapie des nicht-kleinzeligen Lungenkarzinoms

#### 8.3 Stadium I/II

(Methodikeranmerkung: entsprechend der Indikation werden hier ausschließlich Empfehlungen des Stadium II dargestellt)

##### **8.3.2 Therapie bei funktionell operablen Patienten**

(Methodikeranmerkung: Empfehlungen, die sich allein auf die Resektion beziehen, werden vorliegend nicht dargestellt und können der LL entnommen werden)

8.21	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Nach R1-Resektion sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard die weiteren Therapiemöglichkeiten (z.B. Nachresektion oder Strahlentherapie) besprochen werden.	
Level of Evidence <b>3b</b>	[624]	
	Starker Konsens	

### 8.3.3 Präoperative Systemtherapie

8.23	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
<b>B</b>	Im Stadium II sollte interdisziplinär diskutiert werden, ob eine systemische, anti-neoplastische Induktionstherapie, gefolgt von Resektion, als alternative Therapieoption durchgeführt wird. Entscheidungskriterien sind Expression von PD-L1, Risiken R1/R2-Resektion, Komorbiditäten, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch.	
<b>3</b>	[648], [643], [644], [649], [645], [646], [647]	
	Konsens	

#### Referenzen der Empfehlung

643. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer (Comment see De-Pas, T et al and Mok, T et al, J Clin Oncol Vol 20, 2603-4 and 2604-5). *J Clin Oncol.* 2002; 20:247-253. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773176>
644. Nicolson M, Gilligan D, Smith I, Groen H, Manegold C, van Meerbeeck J, et al. Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC LU22/NVALT/EORTC 08012 multi-centre randomised trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:7518. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544497>
645. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, Spaggiari L, Facciolo F, Orlowski TM, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:172-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124104>
646. Felip E, Rosell R, Maestre JA, Rodriguez-Paniagua JM, Moran T, Astudillo J, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3138-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516435>
647. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014;383:1561-71. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576776>
648. Forde P, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad M, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35403841/>
649. Pisters K, Vallieres E, Bunn PA, Crowley, J., Chansky K, et al. S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25:7520

### 8.3.4 Postoperative Systemtherapie

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion soll Patienten im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[653]</a> , <a href="#">[654]</a> , <a href="#">[655]</a> , <a href="#">[656]</a> , <a href="#">[657]</a>	
	Starker Konsens	

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2022
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
Level of Evidence	<a href="#">[658]</a> , <a href="#">[659]</a> , <a href="#">[660]</a>	
	Starker Konsens	

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad <b>A</b>	In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	
Level of Evidence <b>1a</b>	<a href="#">[654]</a> , <a href="#">[655]</a> , <a href="#">[661]</a> , <a href="#">[656]</a>	
	Starker Konsens	

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
<b>Empfehlungsgrad 0</b>	Patienten im Stadium II und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
<b>Level of Evidence 1b</b>	[662]	
	Konsens	

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
<b>Empfehlungsgrad B</b>	Patienten im Stadium II mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeföhrter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
<b>Level of Evidence 1</b>	[663]	
	Starker Konsens	

#### Referenzen der Empfehlungen

653. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter H, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(7):924-937. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122901/>
654. Burdett S, Pignon J, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(3):CD011430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730344/>
655. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins J, Johnson D, Le Chevalier T, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet. 2010;375(9722):1267-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20338627/>
656. Sedrakyan A, Van Der MJ, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 2004;128:414-419. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15354101>
657. Pignon JP, Stewart LA. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis (Comment to Marino, P, Cancer, Vol 76, p 593 - 601). Cancer. 1996;77:2413-2414. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625152>
658. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004;350(4):351-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14736927/>
659. Salazar M, Rosen J, Wang Z, Arnold B, Thomas D, Herbst R, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. JAMA Oncol. 2017;3(5):610-619. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112/>
660. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006;7:719-27. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
661. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected

- stage II-IIIA non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37:8501. URL: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.8501](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501)
662. Wu Y, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/>
663. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csószai T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333/>

### 8.3.5 Postoperative Radiotherapie

8.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
<b>Empfehlungsgrad A</b>	Im Stadium I, II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie nicht angeboten werden.	
<b>Level of Evidence 1a</b>	<a href="#">[670]</a> , <a href="#">[680]</a> , <a href="#">[681]</a> , <a href="#">[682]</a> , <a href="#">[683]</a> , <a href="#">[684]</a> , <a href="#">[685]</a> , <a href="#">[686]</a>	
	Starker Konsens	

#### Referenzen der Empfehlung

670. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>
680. Sirzen F, Kjellen E, Sorenson S, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2003;42:493-515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596509>
681. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, Ettinger DS, Johnstone DW, Pilepich MV, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol*. 2005;23:3480-3487. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908657>
682. Dautzenberg B, Chastang C, Arriagada R, Le Chevalier T, Belpomme D, Hurdebourcq M, et al. Adjuvant radiotherapy versus combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected nonsmall cell lung carcinoma A randomized trial of 267 patients GETCB (Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques). *Cancer*. 1995;76:779-786. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625180>
683. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer*. 2005;48:389-397. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893008>
684. Trodella L, Granone P, Valente S, Valentini V, Balducci M, Mantini G, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol*. 2002;62:11-19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830308>
685. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:442-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>
686. Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, Foote RL, Deschamps C, Trastek VF, et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:1402-1407. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9386711>

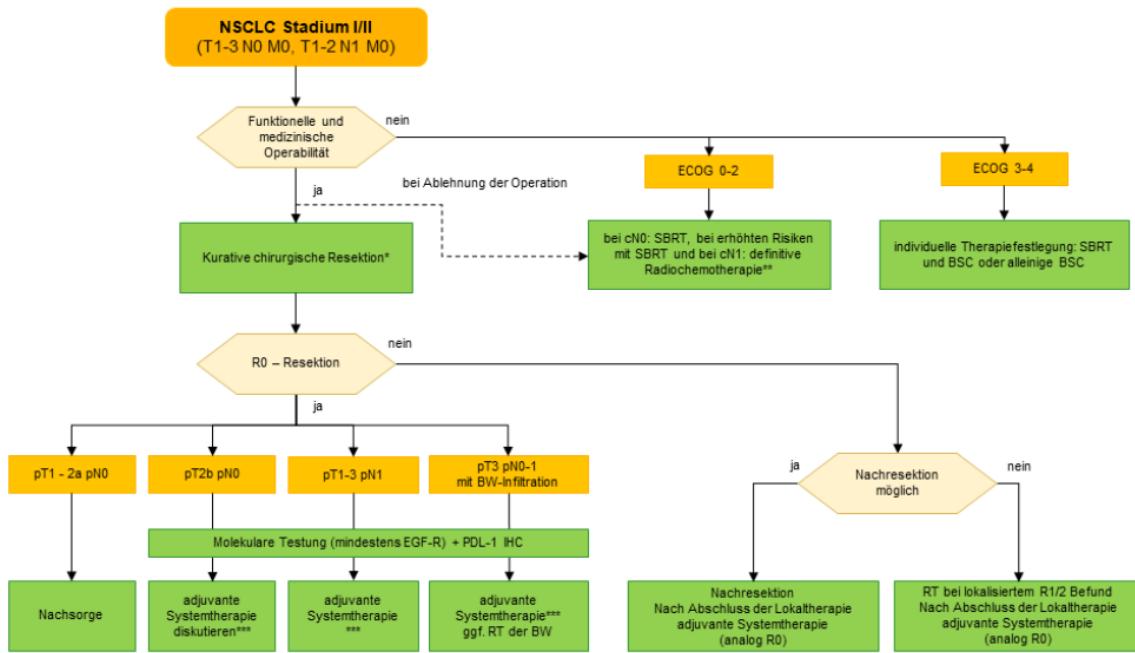


Abbildung: „8.36 Algorithmus Stauum I/II“

#### 8.4 Pancoast-Tumor

(Methodikeranmerkung: Das Kapitel 8.4 kann der LL entnommen werden.)

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

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

8.42	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
<b>Empfehlungsgrad</b> <b>A</b>	Im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	
<b>Level of Evidence</b> <b>1a</b>	[654], [697], [766], [767], [768], [769], [770], [679], [771], [667], [670], [671], [660], [772]	
Starker Konsens		

8.43	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Chemotherapie soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	[770], [693], [776], [777], [778], [779], [780], [781], [782], [783], [784], [785], [786], [787], [769], [788], [789], [667], [670], [671], [660], [678], [790], [756], [791], [772]	
	Starker Konsens	

8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten im Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) kann nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	[652]	
	Starker Konsens	

8.46	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeföhrter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1</b>	[663]	
	Starker Konsens	

8.47	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
<b>Empfehlungsgrad</b> <b>A</b>	Für Patienten mit inkompletter Resektion soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden. Sofern keine R0-Resektion sinnvoll zu erzielen ist, soll innerhalb eines multimodalen Gesamtkonzeptes nach Indikationsstellung im Thorax-Onkologischen Tumorboard eine postoperative Strahlentherapie angeboten werden.	
<b>Level of Evidence</b> <b>2</b>	[609], [809], [810], [811], [812], [813], [814], [815], [816], [817], [693], [352], [615], [683], [795], [818]	
	Starker Konsens	
8.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
<b>Empfehlungsgrad</b> <b>B</b>	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
<b>Level of Evidence</b> <b>1a</b>	[820], [821], [822], [823], [824], [825], [826]	
	Starker Konsens	

#### Referenzen der Empfehlungen

352. Dienemann H, Trainer C, Hoffmann H, Bulzebruck H, Muley T, Kayser K, et al. [Incomplete resections in bronchial carcinoma: morbidity and prognosis]. Chirurg. 1997;68:1014-9
609. Wang Y. Video-assisted thoracoscopic surgery for non-small-cell lung cancer is beneficial to elderly patients. Int J Clin Exp Med. 2015;8(8):13604-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550301/>
615. Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med. 2000;343:1217-1222. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11071672>
654. Burdett S, Pignon J, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(3):CD011430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730344/>
660. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2006;7:719-27. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
662. Wu Y, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-1723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955177/>
663. Filip E, Altorki N, Zhou C, Csőzsi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10308):1344-1357. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34555333/>
667. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95:1453-1461. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519751>
670. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004;350:351-360. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>

671. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2589-2597. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>
678. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1610-1623. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129443>
679. Salazar M, Rosen J, Wang Z, Arnold B, Thomas D, Herbst R, et al. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):610-619. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056112/>
683. Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590. *Lung Cancer.* 2005;48:389-397. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15893008>
693. Eberhardt W, Pöttgen C, Gauler T, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4194-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789/>
697. Andre F, Grunenwald D, Pignon J, Dujon A, Pujol J, Brichon P, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2981-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944131/>
756. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:622-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
766. Korevaar D, Crombag L, Cohen J, Spijker R, Bossuyt P, Annema J. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(12):960-968. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773666/>
767. Schmidt-Hansen M, Baldwin D, Hasler E, Zamora J, Abraira V, Roqué I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD009519. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393718/>
768. Eberhardt W, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1573-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/>
769. Waller D, Peake M, Stephens R, Gower N, Milroy R, Parmar M, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(1):173-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200998/>
770. Strauss G, Herndon J, Maddaus M, Johnstone D, Johnson E, Harpole D, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26(31):5043-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18809614/>
771. Sonobe M, Yamada T, Sato M, Menju T, Aoyama A, Sato T, et al. Identification of subsets of patients with favorable prognosis after recurrence in completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(8):2546-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24633668/>
772. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:3552-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506026>
776. Tachihiara M, Dokuni R, Okuno K, Tokunaga S, Nakata K, Katsurada N, et al. Phase II study of adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin with a short hydration method for completely resected nonsquamous non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2020;11(9):2536-2541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729237/>
777. Kreuter M, Vansteenkiste J, Griesinger F, Hoffmann H, Dienemann H, De Leyn P, et al. Trial on refinement of early stage non-small cell lung cancer Adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin: the TREAT protocol. *BMC Cancer.* 2007;7:77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488518/>
778. Hainsworth J, Williams S, Einhorn L, Birch R, Greco F. Successful treatment of resistant germinal neoplasms with VP-16 and cisplatin: results of a Southeastern Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol.* 1985;3(5):666-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2582097/>

779. McHugh D, Funt S, Silber D, Knezevic A, Patil S, O'Donnell D, et al. Adjuvant Chemotherapy With Etoposide Plus Cisplatin for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1332-1337. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109195/>
780. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):785-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604722/>
781. Eberhardt W, Gauler T, Lepechoux C, Stamatis G, Bildat S, Krbek T, et al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (15 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer.* 2013;82(1):83-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957964/>
782. Einhorn L, Rapoport B, Navari R, Herrstedt J, Brames M. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2017;25(1):303-308. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815710/>
783. Borner M, Joncourt F, Hotz M. Similarity of apoptosis induction by 2-chlorodeoxyadenosine and cisplatin in human mononuclear blood cells. *Br J Cancer.* 1997;76(11):1448-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400941/>
784. de Vries G, Rosas-Plaza X, van Vugt M, Gietema J, de Jong S. Testicular cancer: Determinants of cisplatin sensitivity and novel therapeutic opportunities. *Cancer Treat Rev.* 2020;88:102054. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593915/>
785. Feldman D, Bosl G, Sheinfeld J, Motzer R. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA.* 2008;299(6):672-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270356/>
786. Einhorn L, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med.* 1977;87(3):293-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/71004/>
787. Osieka R, Bruntsch U, Gallmeier W, Seeber S, Schmidt C. [cis-Diamino-dichloro-platinum (II) in the treatment of otherwise treatment-resistant malignant testicular teratoma (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1976;101(6):191-5, 199. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1248396/>
788. Metzenmacher M, Kopp H, Griesinger F, Reimuth N, Sebastian M, Serke M, et al. A randomized, multicenter phase II study comparing efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens of cisplatin and pemetrexed in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:1758835921996506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104223/>
789. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999;340:265-271. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920950>
790. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von BC, et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:1752-1759. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721251>
791. Ardizzone A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:847-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551145>
797. Zertifizierungssystem der DKG - Erhebungsbögen, Kennzahlen und Checklisten im Überblick. 2021; URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>
809. Yuan M, Men Y, Kang J, Sun X, Zhao M, Bao Y, et al. Postoperative radiotherapy for pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer with positive surgical margins. *Thorac Cancer.* 2021;12(2):227-234. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33247556/>
810. Edwards J, Chansky K, Van Schil P, Nicholson A, Boubia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):344-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014/>
811. Gu C, Wang R, Pan X, Huang Q, Luo J, Zheng J, et al. Comprehensive study of prognostic risk factors of patients underwent pneumonectomy. *J Cancer.* 2017;8(11):2097-2103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819411/>
812. Petrella F, Spaggiari L. Therapeutic options following pneumonectomy in non-small cell lung cancer. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(8):919-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27176616/>
813. Brandt W, Yan W, Leeman J, Tan K, Park B, Adusumilli P, et al. Postoperative Radiotherapy for Surgically Resected ypN2 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(3):848-855. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807005/>

814. Francis S, Orton A, Stoddard G, Tao R, Hitchcock Y, Akerley W, et al. Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):333-341. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29236592/>
815. Weder W, Collaud S, Eberhardt W, Hillinger S, Welter S, Stahel R, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(6):1424-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416887/>
816. Shepherd A, Iocolano M, Leeman J, Imber B, Wild A, Offin M, et al. Clinical and Dosimetric Predictors of Radiation Pneumonitis in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Postoperative Radiation Therapy. *Pract Radiat Oncol.* 11(1):e52-e62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068790/>
817. Paumier A, Le Péchoux C. Post-operative radiation therapy. *Transl Lung Cancer Res.* 2013;2(5):423-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25806262/>
818. Stamatis G, Djuric D, Eberhardt W, Pottken C, Zaboura G, Fechner S, et al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. *Eur.J.Cardiorthorac.Surg.* 2002;22:292-297. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142202>
820. Wu S, Shaikh F, Cerfolio R, Cooper B. PORT in Properly Selected Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer Should Not Be Quickly Dismissed. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(5):1585-1586. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447194/>
821. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe M. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):695-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439766/>
822. Robinson C, Patel A, Bradley J, DeWees T, Waqar S, Morgensztern D, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):870-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667283/>
823. Péchoux C, Mercier O, Belemzagha D, Bouaita R, Besse B, Fadel E. Role of adjuvant radiotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *EJC Suppl.* 2013;11(2):123-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26217121/>
824. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D, Zalcman G, et al. LBA3\_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1178. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2280>
825. Group PMT. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet.* 1998;352:257-263. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27684386>
826. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24:2998-3006. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769986>

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

8.49	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten im Stadium IIIA3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/- Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie.	
Level of Evidence <b>1a</b>	[829], [815], [792], [781], [768], [830], [831], [832], [833], [834], [835], [836], [837], [838], [839], [840], [841], [842], [358], [685], [843], [756], [818], [844], [845], [846], [847], [848]	
	Konsens	

8.50	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	neu 2022
<b>Empfehlungsgrad B</b>	Wird im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	
<b>Level of Evidence 1b</b>	<a href="#">[850]</a> , <a href="#">[851]</a> , <a href="#">[852]</a> , <a href="#">[781]</a> , <a href="#">[792]</a> , <a href="#">[693]</a> , <a href="#">[853]</a>	
	Konsens	
8.51	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	modifiziert 2022
<b>Empfehlungsgrad B</b>	Bei alleiniger Induktionschemotherapie sollte nach Operation und R0-Resektion im Stadium IIIA3 eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen.	
<b>Level of Evidence 2b</b>	<a href="#">[855]</a> , <a href="#">[810]</a> , <a href="#">[792]</a> , <a href="#">[698]</a> , <a href="#">[856]</a> , <a href="#">[857]</a> , <a href="#">[858]</a> , <a href="#">[859]</a> , <a href="#">[860]</a> , <a href="#">[821]</a> , <a href="#">[861]</a> , <a href="#">[862]</a> , <a href="#">[863]</a> , <a href="#">[864]</a> , <a href="#">[865]</a> , <a href="#">[866]</a> , <a href="#">[824]</a>	
	Starker Konsens	

#### Referenzen der Empfehlungen

358. Thomas M, Rube C, Semik M, von EM, Freitag L, Macha HN, et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 1999;17:1185. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561177>
685. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:442-50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>
693. Eberhardt W, Pöttgen C, Gauler T, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4194-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789/>
698. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch V, Vansteenkiste J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1675-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26709477/>
756. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:622-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
768. Eberhardt W, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1573-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897013/>
781. Eberhardt W, Gauer T, Lepechoux C, Stamatis G, Bildat S, Krbek T, et al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (15 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer.* 2013;82(1):83-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957964/>
792. Pless M, Stupp R, Ris H, Stahel R, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2015;386(9998):1049-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26275735/>
810. Edwards J, Chansky K, Van Schil P, Nicholson A, Bouibia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-

- Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2020;15(3):344-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014/>
815. Weder W, Collaud S, Eberhardt W, Hillinger S, Welter S, Stahel R, et al. Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139(6):1424-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416887/>
818. Stamatis G, Djuric D, Eberhardt W, Pottken C, Zaboura G, Fechner S, et al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. Eur.J.Cardiothorac.Surg. 2002;22:292-297. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142202>
821. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe M. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(3):695-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18439766/>
824. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D, Zalcman G, et al. LBA3\_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. Annals of Oncology. 2020;31:S1178. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2280>
829. Farray D, Mirkovic N, Albain K. Multimodality therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2005;23(14):3257-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886313/>
831. Pöttgen C, Gauler T, Bellendorf A, Guberina M, Bockisch A, Schwenzer N, et al. Standardized Uptake Decrease on [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Neoadjuvant Chemotherapy Is a Prognostic Classifier for Long-Term Outcome After Multimodality Treatment: Secondary Analysis of a Randomized Trial for Resectable Stage IIIA/B Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(21):2526-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247220/>
832. Früh M, Betticher D, Stupp R, Xyrafas A, Peters S, Ris H, et al. Multimodal Treatment in Operable Stage III NSCLC: A Pooled Analysis on Long-Term Results of Three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01). J Thorac Oncol. 2019;14(1):115-123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267838/>
833. Pezzetta E, Stupp R, Zouhair A, Guillou L, Taffé P, von Briel C, et al. Comparison of neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy versus radiochemotherapy followed by resection for stage III (N2) NSCLC. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;27(6):1092-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15896624/>
834. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt W, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi89-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860613/>
835. Pöttgen C, Eberhardt W, Bildat S, Stüben G, Stamatis G, Hillejan L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and definitive high-dose radiotherapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (stages IIIa/IIIb): a pilot phase I/II trial. Ann Oncol. 2002;13(3):403-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11996471/>
836. Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M. Surgery in stage III non-small-cell lung cancer. Lancet. 2009;374(9687):359-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632715/>
837. Junker K, Langner K, Klinke F, Bosse U, Thomas M. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. Chest. 2001;120(5):1584-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11713138/>
838. Van Schil P, Van Meerbeeck J, Kramer G, Splinter T, Legrand C, Giaccone G, et al. Morbidity and mortality in the surgery arm of EORTC 08941 trial. Eur Respir J. 2005;26(2):192-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055865/>
839. Senan S, Brade A, Wang L, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016;34(9):953-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811519/>
840. Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Dooms C, Van Raemdonck D, Nafteux P, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;36(3):433-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19502079/>
841. Behera M, Steuer C, Liu Y, Fernandez F, Fu C, Higgins K, et al. Trimodality Therapy in the Treatment of Stage III N2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A National Cancer Database Analysis. Oncologist. 2020;25(6):e964-e975. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943520/>
842. Friedel G, Budach W, Dippon J, Spengler W, Eschmann S, Pfannenberg C, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent

- resection: a single-center study. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):942-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100967/>
843. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrissi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:379-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
844. Friedel G, Hruska D, Budach W, Wolf M, Kyriss T, Hurtgen M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2000;30:175-185. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137202>
845. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1210-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780630>
846. Le CT, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 1994;10 Suppl 1:S239-S244. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8087515>
847. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest.* 2000;117:358-364. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669675>
848. Pottgen C, Eberhardt W, Grannass A, Korfee S, Stuben G, Teschler H, et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:4987-92
850. Hainsworth J, Waterhouse D, Shih K, Boccia R, Priego V, McCleod M, et al. Phase II trial of preoperative pemetrexed plus carboplatin in patients with stage IB-III nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2018;118:6-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572004/>
851. Masters G, Wang X, Hodgson L, Shea T, Vokes E, Green M. A phase II trial of high dose carboplatin and paclitaxel with G-CSF and peripheral blood stem cell support followed by surgery and/or chest radiation in patients with stage III non-small cell lung cancer: CALGB 9531. *Lung Cancer.* 2011;74(2):258-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529989/>
852. De Candis D, Stani S, Bidoli P, Bedini V, Potepan P, Navarría P, et al. Induction chemotherapy with carboplatin/paclitaxel followed by surgery or standard radiotherapy and concurrent daily low-dose cisplatin for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol.* 2003;26(3):265-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796598/>
853. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J.Clin.Oncol.* 2007;25:1698-1704. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404369>
855. Chun S, Hu C, Choy H, Komaki R, Timmerman R, Schild S, et al. Impact of Intensity-Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):56-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034064/>
856. Chiappetta M, Leuzzi G, Sperduti I, Bria E, Mucilli F, Lococo F, et al. Mediastinal Up-Staging During Surgery in Non-Small-Cell Lung Cancer: Which Mediastinal Lymph Node Metastasis Patterns Better Predict The Outcome? A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(5):464-471.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389508/>
857. Shang X, Li Z, Lin J, Yu H, Zhao C, Wang H, et al. Incorporating the Number of PLN into the AJCC Stage Could Better Predict the Survival for Patients with NSCLC: A Large Population-Based Study. *Journal of Oncology.* 2020;2020:1087237. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/1087237>
858. Osarogiagbon R, Faris N, Stevens W, Fehnel C, Houston-Harris C, Ojeabulu P, et al. Beyond Margin Status: Population-Based Validation of the Proposed International Association for the Study of Lung Cancer Residual Tumor Classification Recategorization. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):371-382. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783180/>
859. Sun X, Men Y, Wang J, Bao Y, Yang X, Zhao M, et al. Risk of cardiac-related mortality in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *Thorac Cancer.* 2021;12(9):1358-1365. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728811/>
860. Arriagada R, Dunant A, Pignon J, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):35-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933916/>
861. Billiet C, De Ruysscher D, Peeters S, Decaluwé H, Vansteenkiste J, Dooms C, et al. Patterns of Locoregional Relapses in Patients with Contemporarily Staged Stage III-N2 NSCLC Treated with Induction Chemotherapy and Resection: Implications for Postoperative Radiotherapy Target Volumes. *J Thorac Oncol.* 2016;11(9):1538-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374454/>

862. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J, Fisher D, Parmar M, Arriagada R, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10:CD002142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727451/>
863. Sun J, Noh J, Oh D, Kim H, Lee S, Choi Y, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Chemoradiotherapy with Chemotherapy for Completely Resected Unsuspected N2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017;12(12):1806-1813. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28962948/>
864. Shen W, Ji J, Zuo Y, Pu J, Xu Y, Zong C, et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: an early closed randomized controlled trial. Radiother Oncol. 2014;110(1):120-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183868/>
865. Billiet C, Decaluwe H, Peeters S, Vansteenkiste J, Dooms C, Haustermans K, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis. Radiother Oncol. 2014;110(1):3-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100149/>
866. Girard N, Mornex F, Douillard J, Bossard N, Quoix E, Beckendorf V, et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. Lung Cancer. 2010;69(1):86-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879013/>

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

8.52	<b>Konsensbasiertes Statement</b>	modifiziert 2022
<b>EK</b>	In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens (siehe Empfehlungen 8.48 und 8.49) abgewogen werden.	
	Starker Konsens	
8.53	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	neu 2022
<b>EK</b>	Bei primär eingeschmolzenen Tumoren sollten Risiken einer (Radio)chemotherapie gegenüber denen einer primären Operation abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

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

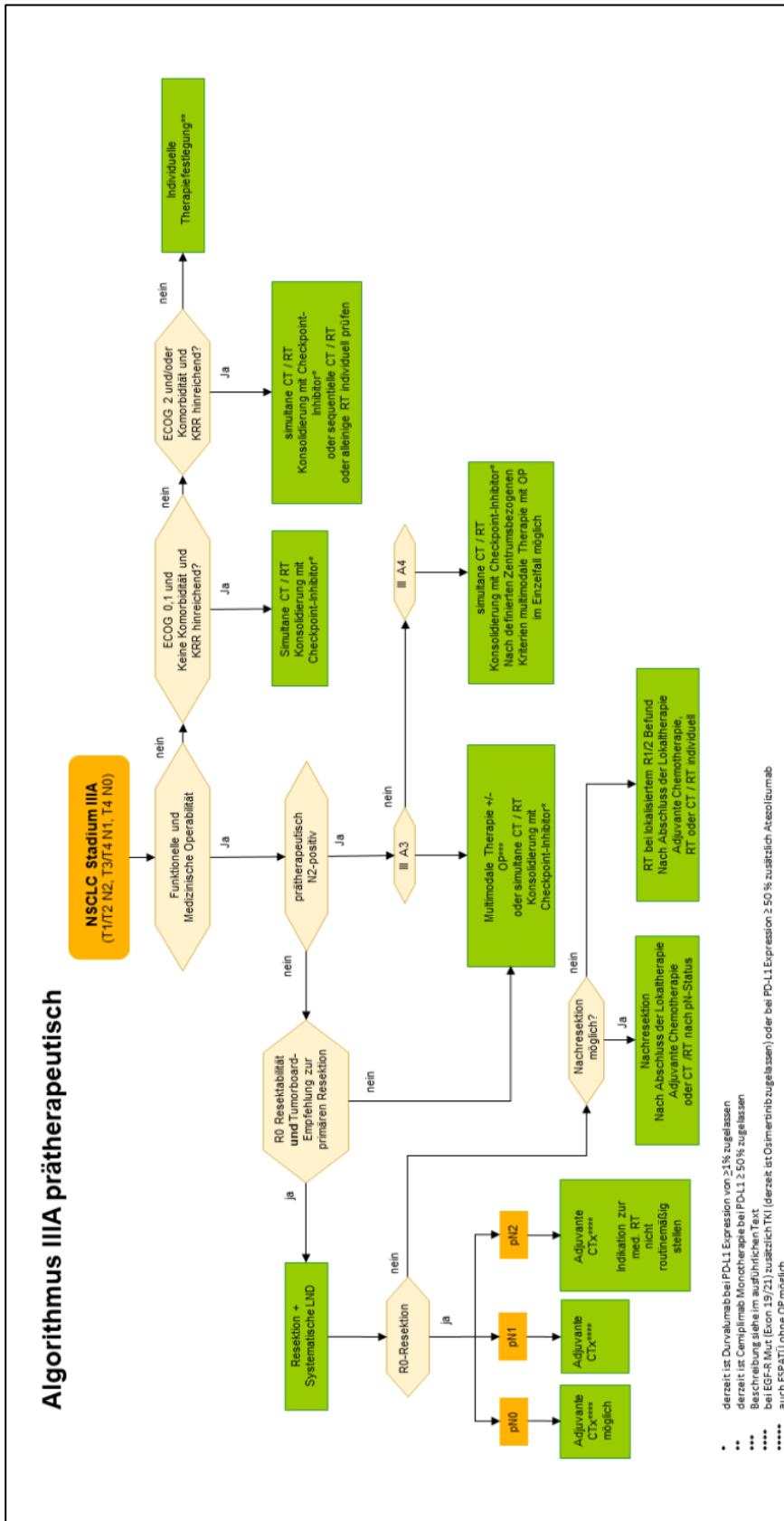
8.54	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	modifiziert 2022
<b>Empfehlungsgrad 0</b>	Für selektierte Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB kann nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation erfolgen, sofern eine R0 Resektion sehr wahrscheinlich ist.	
<b>Level of Evidence 1b</b>	[842], [693], [810], [792], [780], [884], [885], [886], [887], [888], [889], [715], [880], [879], [839], [843], [756], [689]	
	Starker Konsens	

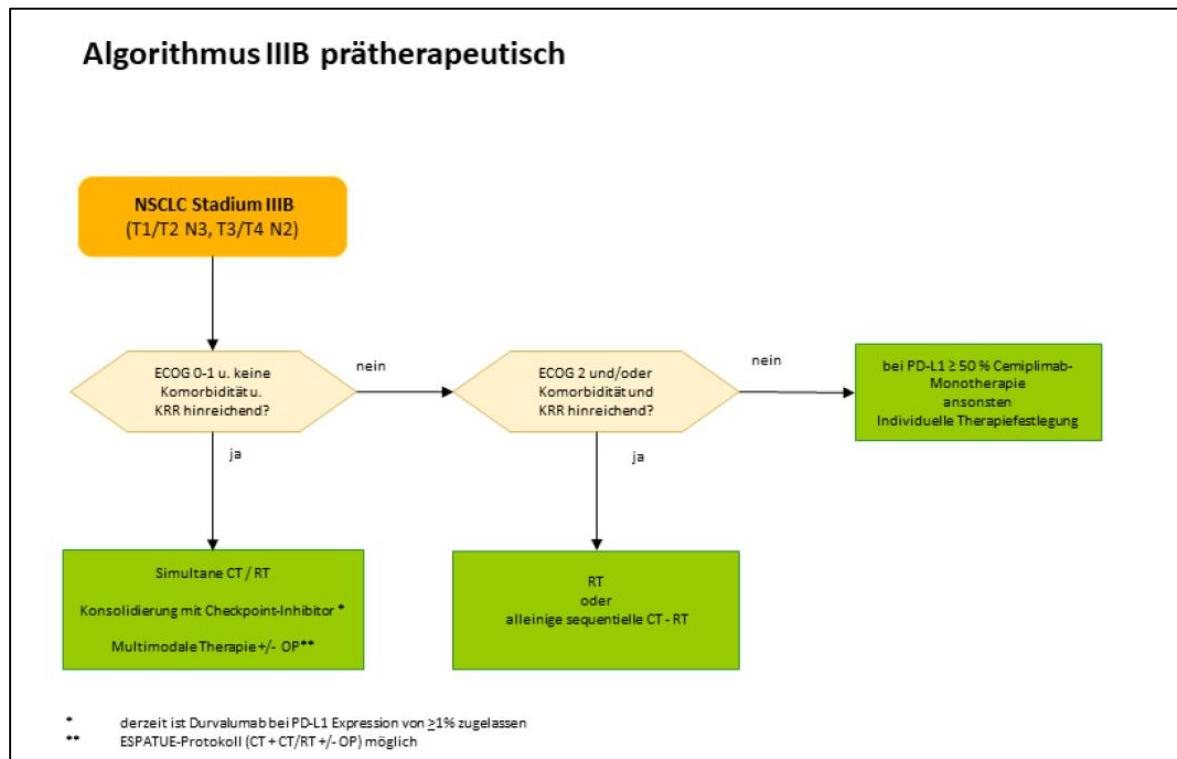
##### Referenzen der Empfehlung

689. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;379:2342-2350

693. Eberhardt W, Pöttgen C, Gauler T, Friedel G, Veit S, Heinrich V, et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4194-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527789/>
715. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste J, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):860-867. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476803/>
756. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, Stuschke M, Harstrick A, Menker H, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:622-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469351>
780. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher D, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):785-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19604722/>
810. Edwards J, Chansky K, Van Schil P, Nicholson A, Bouibia S, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):344-359. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31731014/>
839. Senan S, Brade A, Wang L, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811519/>
842. Friedel G, Budach W, Dippon J, Spengler W, Eschmann S, Pfannenberg C, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):942-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100967/>
843. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:379-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632716>
879. Curioni-Fontecedro A, Perentes J, Gelpke H, Xyrafas A, Bouchaab H, Mach N, et al. Preoperative chemotherapy and radiotherapy concomitant to cetuximab in resectable stage IIIB NSCLC: a multicentre phase 2 trial (SAKK 16/08). *Br J Cancer.* 2019;120(10):968-974. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988393/>
880. Guberina N, Pöttgen C, Schuler M, Guberina M, Stamatis G, Plönes T, et al. Comparison of early tumour-associated versus late deaths in patients with central or >7 cm T4 N0/1 M0 non-small-cell lung-cancer undergoing trimodal treatment: Only few risks left to improve. *Eur J Cancer.* 2020;138:156-168. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889370/>
884. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman M, Krasna M, Burrows W, Gore E, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(2):456-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22543206/>
885. Cerfolio R, Bryant A, Jones V, Cerfolio R. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(4):718-23; discussion 723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19233668/>
886. Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338734/>
887. Pöttgen C, Stuschke M, Graupner B, Theegarten D, Gauler T, Jendrossek V, et al. Prognostic model for long-term survival of locally advanced non-small-cell lung cancer patients after neoadjuvant radiochemotherapy and resection integrating clinical and histopathologic factors. *BMC Cancer.* 2015;15:363. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943191/>
888. Bradley J, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):187-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601342/>
889. Bradley J, Hu C, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for

Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2020;38(7):706-714. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841363/>





## National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [5].

Lung cancer: diagnosis and management

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

#### Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
  - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR

- Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL
- Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
- Health Technology Assessment Database – HTA
- EMBASE (Ovid)
- MEDLINE (Ovid)
- MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

#### LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I tool
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

#### Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.
- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

#### Updates-Kennzeichnung:

These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].

Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

### **Empfehlungen**

#### 1.7 Combination treatment for non-small-cell lung cancer

- 1.7.2 Ensure that all people for whom multimodality treatment is potentially suitable (surgery, radiotherapy and chemotherapy in any combination) are assessed by a thoracic oncologist and by a thoracic surgeon. [2011]
- 1.7.3 Offer postoperative chemotherapy to people with good performance status (WHO 0 or 1) and T1a–4, N1–2, M0 NSCLC. [2011]

- 1.7.4 Consider postoperative chemotherapy for people with good performance status (WHO 0 or 1) and T2b–4, N0, M0 NSCLC with tumours greater than 4 cm in diameter. [2011]
- 1.7.5 Offer a cisplatin-based combination chemotherapy regimen for adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.6 For people with stage I–II NSCLC that are suitable for surgery, do not offer neoadjuvant treatment outside a clinical trial. [2011, amended 2019]
- 1.7.7 Ensure eligible people have the benefit of detailed discussion of the risks and benefits of adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.8 Treat Pancoast tumours in the same way as other types of NSCLC. Offer multimodality therapy according to resectability, stage of the tumour and performance status of the person. [2011]
- 1.7.9 For people with operable stage IIIA–N2 NSCLC who can have surgery and are well enough for multimodality therapy, consider chemoradiotherapy with surgery. [2019]
- 1.7.10 Discuss the benefits and risks with the person before starting chemoradiotherapy with surgery, including that:
  - chemoradiotherapy with surgery improves progression-free survival
  - chemoradiotherapy with surgery may improve overall survival. [2019]
- 1.7.11 For people with stage IIIA–N2 NSCLC who are having chemoradiotherapy and surgery, ensure that their surgery is scheduled for 3 to 5 weeks after the chemoradiotherapy. [2019]
- 1.7.12 Multidisciplinary teams that provide chemoradiotherapy with surgery should have expertise in the combined therapy and in all of the individual components. [2019]
- 1.7.13 Centres performing lung resections for lung cancer should validate their data for the Royal College of Physicians Lung Cancer Clinical Outcomes publication and the National Lung Cancer Audit. [2019]

## 1.8 Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer

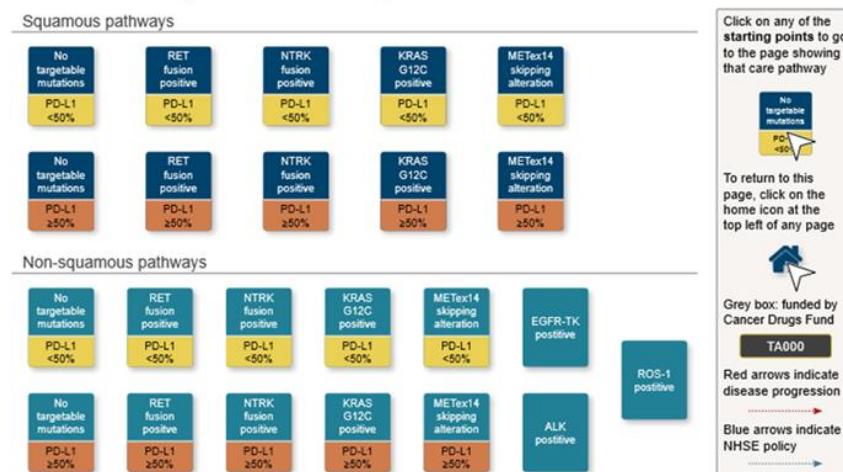
### Treatment pathways

We have produced treatment pathways bringing together NICE recommended treatment options from this guideline and relevant technology appraisal guidance on advanced non-small-cell lung cancer (squamous and non-squamous). The treatment pathways cover the recommended treatment options at each decision point.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/treatment-pathways-11189888173>

## Systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer: treatment options

22 September  
2022



*Methodikernmerkung: „Treatment pathways“ hier nicht weiter aufgeführt, da keine konkrete Angabe zu Tumorstadium, keine Unterscheidung bzgl. neo- bzw. adjuvanter Behandlung sowie Fokus auf Tumorprogress.*

**Passiglia F et al., 2020 [7].**

*Italian Association of Medical Oncology (AIOM)*

Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, Patientenvertretung nicht angegeben;
- Interessenkonflikte dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht erwähnt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu den zugrundeliegenden Evidenzen ist über die Hintergrundinformationen dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: keine Angabe zu Gültigkeit bzw. Aktualisierung

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.

#### LoE/GoR

- GRADE
- The global quality of evidence was defined as follow:
  - High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.

- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.
- The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):
  - Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
  - Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
  - Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

## Recommendations

Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Early and Locally Advanced NSCLC.

Global quality of evidence GRADE	Clinical recommendation	Strength of recommendation
Moderate	For patients with resectable NSCLC and abnormal mediastinal lymph-nodes at CT/PET scan, invasive sampling by endosonography should be considered as treatment of choice (compared to mediastinoscopy).	Conditional for
Moderate	For patients with stage I NSCLC, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) should be considered as treatment of choice	Conditional for
High	For patients with surgically resected, stage I-IIIA NSCLC, cisplatin-doublets adjuvant chemotherapy should be considered as a treatment of choice	Strong for
High	For patients with surgically resected, stage I-II NSCLC, post-operative radiotherapy must not be considered as a treatment option	Strong against
High	For patients with unresectable stage III NSCLC and ECOG-PS 0-1, definitive concurrent chemoradiation should be considered as treatment of choice	Strong for
High	For patients with unresectable stage III NSCLC, a cisplatin-based combination regimen should be considered as treatment of choice in association to definitive radiotherapy	Strong for
Low	For patients with unresectable stage III NSCLC, with partial response or stable disease (RECIST v1.1) after definitive chemoradiation, and tumor PD-L1 $\geq 1\%$ , consolidation treatment with durvalumab for 12 months should be considered as treatment of choice	Strong for

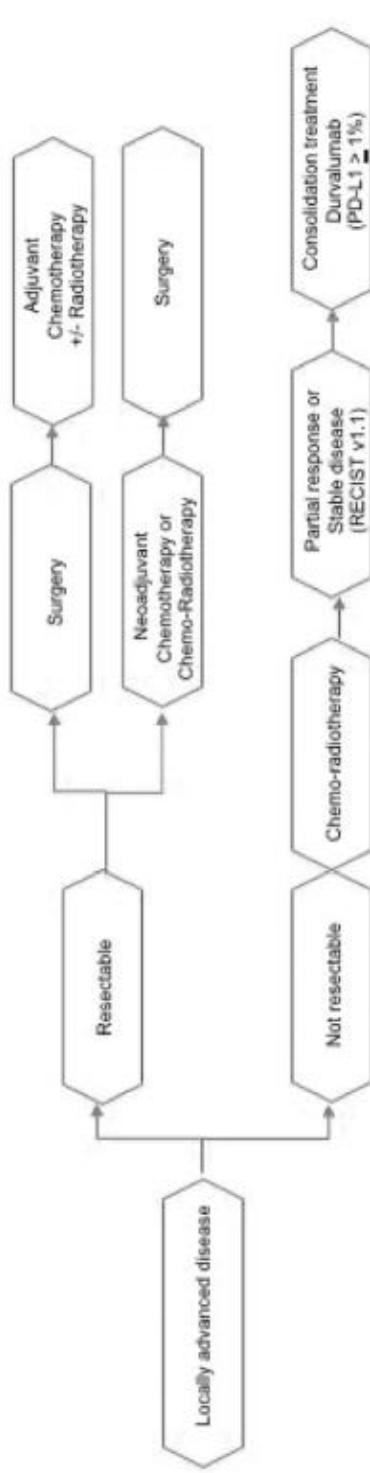


Fig. 3. Treatment of Locally Advanced NSCLC.

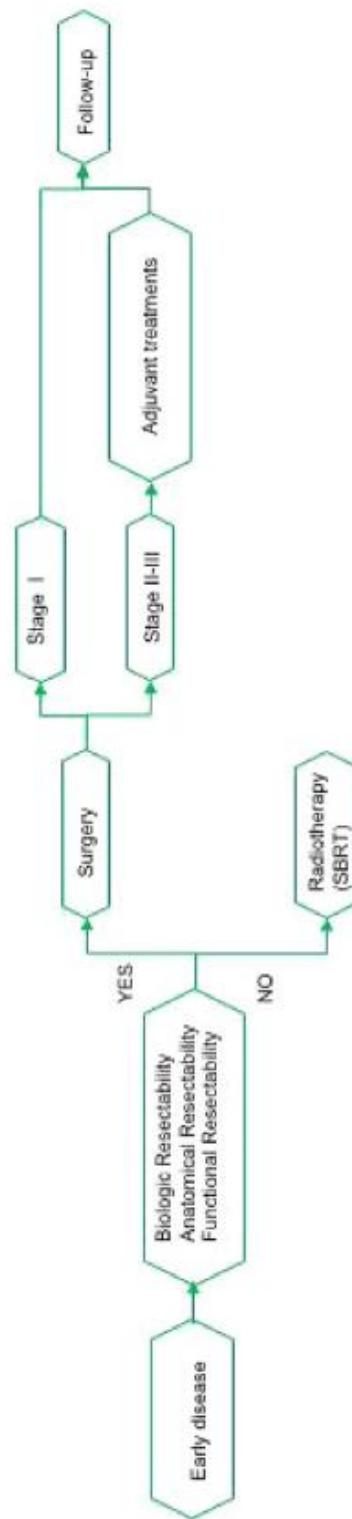


Fig. 2. Treatment of Early Stage NSCLC.

## Hintergrund

### 5. Treatment of early disease

#### 5.3. Adjuvant treatments

Post-operative platinum-based chemotherapy is recommended for all patients with stage II and III surgically resected disease, with performance status (ECOG PS) of 0–1 and without significant comorbidities (Table 1). Two meta-analysis demonstrated that post-operative platinum-based chemotherapy led to more than 10 % reduction in the risk of death, resulting in about 5 % absolute 5-years OS and diseasefree survival (DFS) improvement. Incidence of severe toxicities was about 65 %, with grade 3–4 neutropenia reported in 37 % of cases (Pignon et al., 2008; Burdett et al., 2015). Although the optimal interval between surgery and adjuvant treatment, emerging from randomized studies, is actually considered 6–8 weeks, a recent analysis of the National Cancer Database showed a comparable outcome in patients treated after a longer interval (Salazar et al., 2017). Data coming from the LACE meta-analysis suggested that adjuvant chemotherapy efficacy and tolerability are the same in the small subgroup of >70 years old patients, while prospective data on patients > 75 years old are lacking (Pignon et al., 2008). The majority of studies investigating carboplatin-based adjuvant regimens failed to show any survival benefit (Strauss et al., 2008; Ou et al., 2010; Felip et al., 2010), while direct comparison with cisplatin-doublests are currently lacking. Based on the results of the JBR.10 and ANITA trials (Douillard et al., 2006; Butts et al., 2010), cisplatin-vinorelbine is currently considered as the best regimen for adjuvant setting. Third generation agents, with at least comparable efficacy, such as gemcitabine, may be considered as an alternative valid option. Even if platinum-pemetrexed showed equal efficacy and better tolerability profile in phase II-III studies (Kreuter et al., 2016; Kenmotsu et al., 2019), it is not currently reimbursed and recommended as adjuvant therapy in Italy. In the decision process for adjuvant chemotherapy, several factors, including, age, pre- and post-operative morbidities, should be considered and discussed within a multidisciplinary team (Fig. 2). Several studies investigated the role of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in the adjuvant setting showing conflicting results, with a potential benefit likely limited to EGFR-mutated NSCLC (Kelly et al., 2015; Goss et al., 2013; Yue et al., 2018; Zhong et al., 2018; Li et al., 2014). The high heterogeneity of included populations, comparator arms, and treatment regimens, among these studies, along with the absence of OS data, do not allow to draw any definitive conclusion about the efficacy of these agents. Waiting for the ongoing prospective randomized trials investigating the efficacy of third-generation TKIs in biomarker-selected NSCLC patients, the use of EGFR-TKIs is not currently recommended in the adjuvant setting. Several studies and meta-analyses clearly demonstrated that postoperative radiotherapy (PORT) in patients with stage I-II NSCLC, is associated with higher risk of death [HR 1.18 (95 % CI 1.07–1.31)], disease recurrence [HR 1.10 (IC 95 % 0.99–1.21)], and local recurrence [HR 1.12 (IC 95 % 1.01–1.24), with absolute 5 % decrease in survival rate at 2 years (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998; Burdett et al., 2016). Therefore, it cannot be recommended as part of adjuvant strategies (Table 1).

#### Referenzen

- Burdett, S., Pignon, J.P., Tierney, J., et al., 2015. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 3 CD011430
- Burdett, S., Rydzewska, L., Tierney, J., et al., 2016. Postoperative radiotherapy for nonsmall cell lung cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 10 CD002142. Review. Oct 11.
- Butts, C.A., Ding, K., Seymour, L., et al., 2010. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. J. Clin. Oncol. 28 (1), 29–34.

- Douillard, J.Y., Rosell, R., De Lena, M., et al., 2006. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 7 (9), 719–727.
- Felip, E., Rosell, R., Maestre, J.A., et al., 2010. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage nonsmall-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 28 (July19), 3138–3145.
- Goss, G.D., O'Callaghan, C., Lorimer, I., et al., 2013. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J. Clin. Oncol.* 31 (27), 3320–3326. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.1816>. Sep 20.
- Kelly, K., Altorki, N.K., Eberhardt, W.E., et al., 2015. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 33 (34), 4007–4014. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8918>. Dec 1.
- Kenmotsu, H., Yamamoto, N., Yamanaka, T., et al., 2019. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIA non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): the JIPANG study. *J. Clin. Oncol.* 37 (15\_suppl), 8501. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.8501](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8501). May 20
- Kreuter, M., Vansteenkiste, J., Fischer, J.R., et al., 2016. Three-year follow-up of a randomized phase II trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine (the TREAT study). *J. Thorac. Oncol.* 11 (January 1), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.014>
- Li, N., Ou, W., Ye, X., et al., 2014. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann. Surg. Oncol.* 21 (June 6), 2091–2096. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3586-9>.
- Ou, W., Sun, H., Ye, X., et al., 2010. Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 5, 1033–1041.
- Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., et al., 2008. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 3552–3559.
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 352, 257–263.
- Salazar, M.C., Rosen, J.E., Wang, Z., et al., 2017. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA Oncol.* 3, 610–619
- Strauss, G.M., Herndon 2nd, J.E., Maddaus, M.A., et al., 2008. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and leukemia group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer treatment Group study groups. *J. Clin. Oncol.* 26, 5043–5051.
- Yue, D., Xu, S., Wang, Q., et al., 2018. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-smallcell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 6 (November 11), 863–873. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30277-7).
- Zhong, W.Z., Wang, Q., Mao, W.M., et al., 2018. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 19 (January1), 139–148. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30729-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30729-5).

## 6. Treatment of locally advanced disease

### 6.1.2. Neoadjuvant treatments

Several studies and meta-analyses (Lim et al., 2009; NSCLC Metaanalysis Collaborative Group, 2014) suggested that the estimated benefit from neoadjuvant chemotherapy is comparable to that expected with adjuvant chemotherapy (5 % absolute 5 years OS increase), thus it may be considered as a feasible and ethical approach for patients with stage IIIA-IIIB (N2) NSCLC, and should be always evaluated in the context of multidisciplinary teams.

The phase III, randomized, Lung Intergroup trial 0139 (Albain et al., 2009) compared concurrent definitive chemoradiation versus concurrent induction chemoradiation followed by surgery in stage III (N2) NSCLC patients, showing no survival differences between the two treatment arms. A significant increase of median OS in favor of trimodal strategy has been observed in the subgroup of patients undergoing lobectomy (OS: 34 months versus 22 months), while median OS was significantly lower (19 months) with

pneumonectomy. Another study compared sequential chemoradiation versus chemotherapy alone as induction treatment in stage III (N2) NSCLC, showing no significant OS differences between the two arms (Pless et al., 2014). These data suggest that concurrent chemoradiation may be an effective induction strategy in selected patients with stage IIIA-IIIB (N2) NSCLC, and should be evaluated in the context of an experienced multidisciplinary team.

An Italian 2019 survey revealed as in patients with stage III, nonbulky, multi-station N2 disease, 66 % of thoracic specialists declare to prefer a neoadjuvant approach (with chemo or chemoradiation), rather than a definitive concomitant chemoradiation treatment (Bruni et al., 2018).

#### Referenzen

- Albain, K.S., Swann, R.S., Rusch, V.W., et al., 2009. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet.* 373, 379–386.
- Bruni, A., Grossi, F., Katia, F., et al., 2018. The standard of care for LA-NSCLC in the era of Immunotherapy (IT): an Italian National Survey on the current pattern of care among Italian Thoracic Oncologist Community. *Ann. Oncol.* 29 (suppl 8) viii488–viii492.
- Lim, E., Harris, G., Patel, A., et al., 2009. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J. Thorac. Oncol.* 4, 1380–1388.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group, 2014. Preoperative chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383, 1561–1571.
- Pless, M., Stupp, R., Ris, H., et al., 2014. Final results of the SAKK 16/00 Trial: a randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemoradiation to chemotherapy alone in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 25 (suppl 4) 1v417.

#### 6.1.3. Adjuvant treatments

Several studies included in the LACE meta-analysis (Pignon et al., 2008) demonstrated a 4.2 % absolute 5 years survival rate improvement for the subgroup of patients with stage IIIA-IIIB (N1 or single station N2) NSCLC who received adjuvant chemotherapy after surgical resection, suggesting cisplatin-doublets as the best regimen.

Although the results of the PORT meta-analysis (PORT Meta-analysis Trialists Group, 2000) showed a not clear survival benefit in patients with stage III, N2 pathological disease undergoing radiotherapy after radical surgery, more recent meta-analyses demonstrated that PORT is associated to a reduction in risk of loco-regional and systemic recurrences (Billiet et al., 2014; Li et al., 2016; Liu et al., 2019), with a significant increase in OS in the subgroup of patients with extensive pN2 involvement (HR = 0.85; 95 % CI: 0.79-0.92) (Liu et al., 2019). Waiting for the final results of the prospective LungArt trial, PORT may be considered as an effective treatment for surgically resected patients with extensive N2 pathological involvement or R1 disease, and should be evaluated in the context of an experienced multidisciplinary team.

#### Referenzen

- Billiet, C., Decalvè, H., Peeters, S., et al., 2014. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a metaanalysis. *Radiother. Oncol.* 110, 3–8.
- Li, N., Ou, W., Ye, X., et al., 2014. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann. Surg. Oncol.* 21 (June 6), 2091–2096. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3586-9>.
- Liu, T., Mu, Y., Dang, J., et al., 2019. The role of postoperative radiotherapy for completely resected pIIIA-N2 non-small cell lung cancer patients with different clinicopathological features: a systemic review and meta-analysis. *J. Cancer* 10 (17), 3941–3949 June 24.
- Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., et al., 2008. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 26, 3552–3559.
- PORT Meta-analysis Trialists Group, 2000. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.(2)* CD002142.

Pisters, K. et al., 2022 [8].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIA completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

### Zielsetzung/Fragestellung

What is the role of adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy in patients with completely resected stage I to IIIA non–small-cell lung cancers (NSCLCs)?

In 2017, ASCO with Ontario Health—Cancer Care Ontario published a guideline on adjuvant therapy in resected stage I-III NSCLCs. Two RCTs were published in 2020 and 2021 and prompted this amendment to the 2017 guideline.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

Update: Amendment to the 2017 guideline

- Repräsentatives Gremium, keine Patientenvertretung angegeben;
- Interessenkonflikte dargelegt, Angaben zur Finanzierung fehlen;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz zutreffend;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt; externes Begutachtungsverfahren: “[...] independently reviewed and approved by the EBMC”;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: laufende Aktualisierung geplant, Änderungseinträge und Gültigkeit jedoch unklar: “ASCO’s formal updating process select existing guidelines are developed as living guidelines. The living guideline model requires constant updating of the literature and ongoing expert review and approval to provide current, user-friendly, high-quality, and evidence-based recommendations”

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Update-Recherche: targeted electronic literature search to identify RCTs of osimertinib and atezolizumab in this patient population was conducted, keine Angabe bzgl. Suchzeitraum

### LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades<sup>7</sup>

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

- Certainty of evidence: The quality of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. The quality of evidence is rated for each outcome across studies. Factors assessed when rating the quality of evidence include study design, consistency of results, directness of evidence, precision, publication bias, magnitude of effect, confounding, and dose-response gradient. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the Expert Panel's confidence that an estimate of the effect is adequate to support a particular recommendation. The certainty of the evidence is defined as one of four grades: high, moderate, low, or very low. Definitions are available in Table 1.

## Recommendations

### 2021 UPDATED RECOMMENDATION

- Recommendation 1.3

Stages IIA, IIB, and IIIA: Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended for all patients. Adjuvant osimertinib is recommended after chemotherapy for patients with tumors with sensitizing EGFR mutations, regardless of the PD-L1 status. Adjuvant atezolizumab is recommended for all patients with PD-L1  $\geq 1\%$  after cisplatin-based chemotherapy except for patients with sensitizing EGFR mutations (Type: evidence based and panel consensus; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Note: the guideline recommendations are based on the 7<sup>th</sup> edition staging system used in the studies as opposed to the current 8th edition staging system for lung cancer.<sup>5</sup>

#### Referenzen zu den Empfehlungen

2. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al: Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 383:1711-1723, 2020
3. Felip E, Altorki N, Zhou C, 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* 398:1344-1357, 2021
5. AJCC 8th Edition for Lung cancer. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8) New York, NY: Springer, 2017

### 2016 RECOMMENDATION (*Guideline 2017-unverändert*)

- Recommendation 2.1. Stages IA/B and IIA/B: Adjuvant radiation therapy is not recommended (Type: Evidence based and Panel consensus; Harms outweigh benefits; Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong<sup>2</sup>).
- Recommendation 2.2. Stage IIIA (N2): Adjuvant radiation therapy is not recommended for routine use. A postoperative multimodality evaluation, including a consultation with a radiation oncologist, is recommended to assess benefits and risks of adjuvant radiotherapy for each patient with N2 disease (Type: Evidence based and Panel consensus; Benefits outweigh harms; Evidence quality: Intermediate<sup>4</sup>; Strength of recommendation: Moderate).

#### Referenzen zu den Empfehlungen

2. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al: Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIA resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 25:5506-5518, 2007
3. Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, et al: Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* [epub ahead of print on July 12, 2016]
4. Rodrigues G, Choy H, Bradley J, et al: Adjuvant radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 5:149-155, 2015

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2023) am 13.06.2023**

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]
2	((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	nsclc*:ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jun 2018 to present

**Systematic Reviews in PubMed am 13.06.2023** <sup>1,2,3</sup>

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
2	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
3	#2 AND (((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
4	#1 OR (#3)
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthe*[tiab]) AND review[pt]) OR (((evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR

<sup>1</sup> Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

2 Recherche in New PubMed gültig ab 18.05.2020

<sup>3</sup> Ab 01.2023 preprint [pt] in PubMed eingefügt, durch NOT ausgeschlossen

#	Suchfrage
	studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthe*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthe*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

#### Leitlinien in PubMed am 13.06.2023 <sup>4</sup>

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

---

<sup>4</sup> Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

#	Suchfrage
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND (((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]])
7	((#6) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

#### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 13.06.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356-1384.
2. **Lei T, Li J, Zhong H, Zhang H, Jin Y, Wu J, et al.** Postoperative radiotherapy for patients with resectable stage III-N2 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:680615.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 14.06.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm\\_S3\\_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom\\_2022-11.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf).
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 14.06.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI\\_S3\\_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom\\_2022-11.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLI_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf).
5. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 14.03.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 14.06.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
6. **Pang LL, Gan JD, Huang YH, Liao J, Lv Y, Ali WA, et al.** Investigation of the optimal platinum-based regimen in the postoperative adjuvant chemotherapy setting for early-stage resected non-small lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12(6):e057098.
7. **Passiglia F, Bertolaccini L, Del Re M, Facchinetti F, Ferrara R, Franchina T, et al.** Diagnosis and treatment of early and locally advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;148:102862.
8. **Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N.** Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIA completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40(10):1127-1129.

9. **Wang Z, Yang B, Zhan P, Wang L, Wan B.** The efficacy of postoperative radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2022;18(7):1910-1918.
10. **Zhang C, Hong HZ, Wu YL, Zhong WZ.** Short-term outcome of neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *JTCVS Open* 2021;8:588-607.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-162

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	10.07.2023

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

Indikation
...ist indiziert für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ aufweisen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Ein hohes Rezidivrisiko des resezierbaren NSCLC besteht in den Stadien IIB–IIIA nach der aktuellen 8. Version der TNM-Klassifikation, also vor allem bei großen Primärtumoren ( $> 5\text{ cm}$ ) oder positivem Nodalstatus (N1–N2). Standard einer neoadjuvanten Systemtherapie ist eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit drei bis vier Zyklen; der Kombinationspartner wird in Abhängigkeit von der Histologie (plattenepithelial vs. nichtplattenepithelial) und von Komorbiditäten gewählt.  Eine postoperative Radiotherapie ist bei R0-Resektion nur ausnahmsweise indiziert; eine neoadjuvante Chemoradiotherapie im Stadium IIIA zeigte in einer Metaanalyse im Vergleich zur Chemotherapie keinen Vorteil hinsichtlich der Überlebensraten (1).  Inzwischen liegen positive Resultate aus Phase-III-Studien zur Kombination der neoadjuvanten Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) vor. Hieraus kann derzeit noch kein Standard definiert werden (siehe unten), die molekulare Testung auf PD-L1 aus der Primärbiopsie/Liquid Biopsy sollte jedoch für individuelle Entscheidungen bereits Standard sein.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Wirksamkeit der neoadjuvanten Chemotherapie wurde im Vergleich zur Chemoradiotherapie in einer Reihe von Studien vornehmlich bei NSCLC im Stadium IIIA untersucht (1). Eine Phase-III-Studie zur Kombination aus Nivolumab und neoadjuvanter Chemotherapie des resektablen NSCLC vs. alleiniger Chemotherapie ergab ein deutlich höheres ereignisfreies Überleben (EFS) in der Kombination als unter alleiniger Chemotherapie bei PD-L1-Expression > 1 % (2); der Anteil kompletter pathologischer Remissionen unter Kombination mit dem ICI lag mit 24 % vs 2,2 % deutlich höher (2). Ein erhöhtes OS konnte bislang nicht gezeigt werden. Nivolumab wurde für die oben genannte Indikation inzwischen zugelassen. Weitere Studien zur Rolle von ICI in der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Therapie mit abweichendem Design wie prä-/postoperativem ICI-Einsatz bzw. adjuvanter ICI-Monotherapie nach Kombinationschemotherapie ergaben ebenfalls Vorteile für die Chemoimmuntherapie (3, 4).

Die ausgeprägte Heterogenität der Patientenkollektive insbesondere im Stadium III, die in den Studien teils recht breiten Einschlusskriterien hinsichtlich der Krankheitsstadien und das jeweils unterschiedliche Studiendesign erlauben bislang keine Definition eines Standards für die Chemoimmuntherapie im neoadjuvanten Setting. Generell kann anhand prädefinierter Subgruppenanalysen davon ausgegangen werden, dass der größte Effekt einer Einbeziehung von ICI in die neoadjuvante Therapie im Stadium IIIA sowie bei erhöhter PD-L1-Expression zu beobachten ist. Therapieentscheidungen sollten daher im Rahmen von interdisziplinären Tumorboards anhand der folgenden Kriterien getroffen werden:

1. Wahrscheinlichkeit, dass eine R0-Resektion ohne vorherige Systemtherapie möglich ist; Risiko der Tumorprogression unter neoadjuvanter Therapie (neoadjuvanter vs. adjuvanter Ansatz),
2. Einschätzung des individuellen Risikos für schwere UAW der Immuntherapie (Pat. mit aktiven Immunopathien waren in den Studien ausgeschlossen),
3. Komorbiditäten, Alter, ECOG > 1.

Die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie setzt in jedem Fall ein engmaschiges Monitoring der Patienten voraus.

#### Referenzliste:

1. Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol 2018; 16(1):8. doi: 10.1186/s12957-018-1313-x.
2. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med 2022; 386(21):1973–85. doi: 10.1056/NEJMoa2202170.
3. Filip E, Altorki N, Zhou C, Csőzsi T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021; 398(10308):1344–57. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.

4. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, Gao S et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-162

<b>Verfasser</b>	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AIO) Pneumologisch-Onkologische Arbeitsgemeinschaft der DKG (POA)	
Datum der Erstellung	17. Juli 2023

<b>Indikation</b>
...ist indiziert für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ aufweisen
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<b>Zusammenfassung</b>
Die neoadjuvante, platinbasierte Kombinationschemotherapie (sog. Induktionstherapie) ist eine der Therapieoptionen beim resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom in den klinischen Stadien II, IIIA und IIIB. Sie wird mit einem Platinderivat in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, präferentiell einem Taxan (alternativ: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbine) durchgeführt. Entscheidungskriterien sind das Risiko für eine R1/R2-Resektion, Komorbidität, Compliance-Einschätzung und Patientenwunsch. Die Therapieoptionen wurden im Sommer 2022 durch Daten zur Wirksamkeit einer Immunchemotherapie erweitert. Allerdings sind bisher keine Immuncheckpoint-Inhibitoren für die neoadjuvante Therapie zugelassen.  Alternative zur neoadjuvanten Therapie ist die adjuvante systemische Therapie nach Resektion. Optionen sind: <ul style="list-style-type: none"><li>- platinhaltige Chemotherapie in den Stadien IIA – IIIA, gefolgt von</li><li>- bei PD-L1 Expression auf Tumorzellen <math>\geq 50\%</math> in den Stadien IIA – IIIA und bei EGFR/ALK Wildtyp: Atezolizumab;</li></ul>

Die systemische platinhaltige Chemotherapie in der adjuvanten Therapie sollte präferentiell mit Cisplatin durchgeführt werden, viele neoadjuvante Studien haben auch eine Kombinationstherapie mit Carboplatin beinhaltet. Wichtig bei der neoadjuvanten Therapie ist es, die Therapie so zu gestalten, dass der Patient die Operation erreicht. Die patientenindividuelle Entscheidung über die Wahl der Arzneimittel ist abhängig von Allgemeinzustand, Komorbidität, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und den Vorgaben der jeweiligen Standard-setzenden Studien.

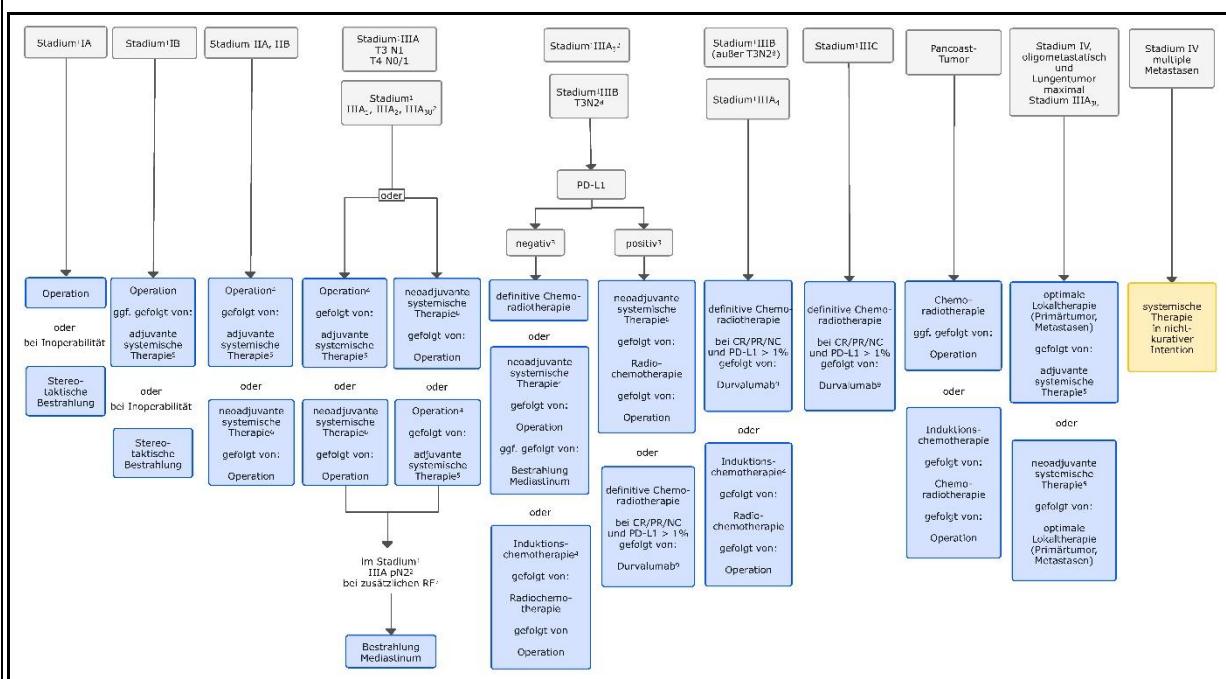
## Fragestellung

Der Stand des Wissens hat sich gegenüber unserer letzten Stellungnahme in dieser Indikation (2023-B-020) nicht grundlegend geändert, aber durch neue Daten erweitert.

## Stand des Wissens

Die Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) erfolgt stadienabhängig [1, 2], in den frühen Stadien mit kurativem Therapieanspruch, siehe Abbildung 1.

**Abbildung 1: Therapiestruktur für das nicht-kleinzelige Lungenkarzinom (NSCLC) [2]**



Legende: → kurativ intendierte Therapie; → nicht-kurativ intendierte Therapie;

<sup>1</sup> klinische Stadien;

<sup>2</sup> Die Festlegung der individuellen Therapie soll in einem interdisziplinären Tumorboard unter Beteiligung aller diagnostisch und therapeutisch tätigen Disziplinen erfolgen;

<sup>3</sup> negativ: PD-L1 <1%; positiv: PD-L1 ≥1%;

<sup>4</sup> Operation – Überbegriff für alle Formen der Tumorresektion bzw. -ablation;

<sup>5</sup> die adjuvante systemische Therapie nach Resektion umfasst

- Platin-haltige Chemotherapie in den Stadien IIA – IIIA und

- bei EGFRmut (del 19, L858R) in den Stadien IB – IIIA: Osimertinib (zur Klassifikationsänderung von UICC 7. Edition bzw. nach UICC 8 und

- bei PD-L1-Expression auf Tumorzellen  $\geq 50\%$  in den Stadien IIA – IIIA bei EGFR/ALK Wildtyp: Atezolizumab;
- oder eine Kombination aus diesen Optionen

<sup>6</sup> Platin-haltige Kombinationschemotherapie + Nivolumab, für abweichende Zulassungen in den jeweiligen Ländern siehe Arzneimittel Zulassungsstatus.

<sup>7</sup> zusätzliche Risikofaktoren: multipler N2-Befall und Kapselüberschreitung;

<sup>8</sup> pT3 Kriterium aufgrund der Tumogröße, Brustwandinfiltration oder einer Größe zwischen 5 -7 cm erfüllt;

<sup>9</sup> siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; Zulassung in der Schweiz unabhängig vom PD-L1-Status

### Stadium IIA und IIB

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Operation ist die entscheidende, auf Kuration ausgerichtete Therapiemodalität, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIA zwischen 60 und 65%, für das Stadium IIB zwischen 53 und 56% [1, 2]. Im Stadium IIA und IIB sollte eine Systemtherapie, adjuvant oder als Induktionstherapie, durchgeführt werden.

Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [3]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Pat. lag die 5-Jahresüberlebensrate um 11,6% höher als in der Kontrollgruppe.

Aus dem CRISP Register ist bekannt, dass 79% der Pat. im Stadium II/III mit primärer OP eine adjuvante Chemotherapie erhalten (309 von 392). Bezogen auf Pat. mit adjuvanter Chemotherapie erhalten ca. 25% Carbo- und 65% Cisplatin (der Rest wechselt oder erhält platin-freie Chemo).

Der Wert einer adjuvanten Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten und Immuncheckpoint-Inhibitoren ist derzeit Gegenstand zahlreicher Studien. Bisher vorliegende, therapierelevante Ergebnisse für Pat. ohne sensitivierende EGFR-Mutationen sind:

- Immuncheckpoint-Inhibitoren
  - In der IMpower 010-Studie bei Pat. mit NSCLC in den Stadien IB-IIIA (TNM 7) nach adjuvanter Chemotherapie führte eine anschließende Immuntherapie mit Atezolizumab über 16 Zyklen zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,81). Die Unterschiede waren deutlicher bei Pat. in den höheren Erkrankungsstadien, und zeigten einen Trend zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Expression von PD-L1. Die Zulassung beschränkt die Indikation auf Pat. mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ , hohem Rezidivrisiko und Ausschluss einer EGFR- bzw ALK-Alteration). Daten zum Einfluss von Atezolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit sind noch unreif [4], allerdings mit einer HR von 0,42 für die zugelassene Gruppe statistisch hoch signifikant und klinisch relevant. Kritisch ist darauf hinzuweisen, dass die aktuelle Klassifikation des NSCLC nach TNM 8 durchgeführt wird, wodurch sich individuelle Verschiebungen in der Indikation ergeben.

Eine Alternative zur adjuvanten Systemtherapie ist die Induktionschemotherapie, auch als präoperative (bei primär resektablen Pat.) oder neoadjuvante (bei potentiell resektablen Pat.) Therapie bezeichnet. Basis der Induktionschemotherapie beim NSCLC vor Operation waren zwei randomisierte, im Jahr 1994 publizierte Studien zum Vergleich dieser neuen Therapieform versus alleinige Operation. Die Ergebnisse suggerierten einen Überlebensvorteil für die Induktionschemotherapie bei Pat. im Stadium IIIA. Die größte Metaanalyse auf der Basis individueller Daten von 2.385 Pat. schloss die klinischen Stadien IB (nach UICC7, 46% der Pat.), IIB (26%) und IIIA

(21%) ein, und zeigte eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate durch die kombinierte Therapie (HR 0,87; p = 0,0007) [5]. Im indirekten Vergleich entsprechen die Daten dieser kombinierten Therapie denen der adjuvanten Chemotherapie. Allerdings sind die Kollektive nicht identisch. Die Einschlusskriterien zur Induktionschemotherapie beruhen auf der klinischen Stadieneinteilung, während die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auf der pathologischen Klassifikation beruht. Die adjuvante Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten in DKG zertifizierten Zentren nicht mehr als 28% der R0 resezierten Patienten, eine Carboplatin-haltige adjuvante Chemotherapie weitere etwa 20% der Patienten, so dass weniger als 50% aller Patienten, die Kandidaten wären für eine adjuvante Chemotherapie sind, diese auch erhalten.

Ergebnisse direkter, randomisierter Studien zum Vergleich der Induktionschemotherapie versus adjuvante Chemotherapie fehlen weitgehend. Nur eine spanische Studie führte einen dreiarmligen Vergleich von alleiniger Operation versus einer neoadjuvanten oder einer adjuvanten Therapie durch, ohne Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zwischen den Studienarmen [6] (bei allerdings einem hohen Anteil von Pat. im Stadium I, in denen weder die neoadjuvante noch die adjuvante perioperative Therapie einen Vorteil bringt). Argument für die Induktionstherapie ist die höhere Therapieadhärenz, bezogen auf die Systemtherapie. Auch ist die Morbidität der postoperativen Chemotherapie nach Pneumonektomie erhöht. Potentiell ist in der neoadjuvanten Situation die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren wirksamer als in der adjuvanten Situation, da das Immunsystem weder durch die Operation noch die adjuvante Chemotherapie eingeschränkt ist und in Anwesenheit des Tumors die Anzahl von Neoantigenen und damit die Anzahl von anti-Tumor-T-Zell Klonen erhöht sein kann.

Im Mai 2022 wurden die ersten Daten zur Kombination der neoadjuvanten Chemotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorgelegt [7]. In die CheckMate 816-Studie wurden auch Pat. im Stadium II (UICC 8) aufgenommen, die Studie war allerdings nicht gepowert für die Stadien-Subgruppen, so dass der Vorteil im Stadium IB und II (UICC7, Stadium II UICC8) zwar numerisch vorhanden, aber nicht statistisch signifikant war.

Im Juni 2023 wurde die Daten von KEYNOTE-671 zur neoadjuvanten Immunchemotherapie mit Pembrolizumab + platinhaltiger Chemotherapie publiziert [8]. Sie umfasst eine neoadjuvante Immunchemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Immuntherapie. Hier zeigte sich im Stadium II ein positiver Effekt der Immunchemo- gegenüber der Chemotherapie (HR 0,65). Der Effekt war allerdings im Stadium II zum Zeitpunkt des publizierten Datenschnitts nicht statistisch signifikant. Das trifft auch auf Pat. mit einem PD-L1 TPS <1% (HR 0,77) zu.

Im April des Jahres wurde eine weitere Studie mit Durvalumab vorgestellt, die ebenfalls ein positives Signal für die Patienten mit der Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie zeigte (AEGEAN Studie).

In der postoperativen Situation nach R0 Resektion hat die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf die Prognose und ist nicht indiziert. Die Strahlentherapie ist eine Alternative als primäre Therapiemaßnahme bei inoperablen Pat. Sie kann auch indiziert sein in einer R1 oder R2 Situation, wenn eine erneute Operation nicht möglich ist.

### Stadium III - Übersicht

Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Pat. Grundsätzlich besteht auch hier ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und

40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10% [1, 2]. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant.

#### Stadium IIIA T3 N1, T4 N0, T4 N1

Die Therapieempfehlungen für Pat. im klinischen Stadium T3 N1, T4 N0 und T4 N1 entsprechen im Wesentlichen denen für das Stadium IIB. Die Operation ist die lokale Therapie der Wahl, wenn keine Kontraindikationen aufgrund der Tumorkontinuität oder von Komorbiditäten vorliegen. In der Regel sollten Pat. mit Infiltration von Thoraxwand (T3), Wirbelkörper, Pulmonalarterie, Mediastinum, Trachea oder Bifurkation (T4 extension (T4 Ext)) zur Evaluation der potenziellen Resektabilität einem erfahrenen Thoraxchirurgen vorgestellt werden. Bei Infiltration von Aorta oder Ösophagus (T4 extension (T4 Ext)) sind operative Verfahren wegen der hoch komplexen Eingriffe mit hoher Mortalität eher zurückhaltend zu bewerten. Es wird dringend empfohlen, die Vorgehensweise in einer interdisziplinären Tumorkonferenz zu besprechen. Bei einem durch Befall mehrerer ipsilateraler Lungenlappen bedingten T4-Stadium sollte die Integration einer Operation erwogen werden. Hierbei sollten lungenschonende Verfahren bevorzugt werden.

Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, bei hoher PD-L1-Expression und EGFR/ALK WT anschließend eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab.

Eine Alternative zur adjuvanten ist die Induktionschemotherapie. Die Metaanalyse von 3 prospektiv randomisierten Studien zeigte, dass die Induktionschemotherapie und die Induktionsradiochemotherapie einen günstigen Einfluss auf das Ansprechen, das mediastinale Downstaging, und die pathologische CR der mediastinalen Lymphknoten haben, ohne die periinterventionelle Mortalität zu beeinflussen. In der Radiochemotherapy-Gruppe erreichten mehr Pat. eine R0 Resektion. Allerdings fanden sich keine langfristigen Unterschiede zwischen Chemo- und Radiochemotherapy hinsichtlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens nach 2, 4, und 6 Jahren [9, 10].

Aktuell liegen die ersten Daten zur Kombination der neoadjuvanten Chemotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vor. In der CheckMate 816-Studie führte die Kombination Platin-haltiger Chemotherapie mit Nivolumab gegenüber der Chemotherapie zu einer Steigerung der Rate pathohistologischer, kompletter Remissionen von 2,2 auf 24,0%, zur Verlängerung der ereignisfreien Überlebenszeit (HR 0,63; p=0,005) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,57; p=0,008) [7], allerdings sind die Daten noch unreif. Nivolumab ist in dieser Indikation bisher nicht zugelassen. Der positive Effekt in Bezug auf das ereignisfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit ist in der aktuellen Auswertung auf Pat. im Stadium IIIA und auf Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥1% auf den Tumorzellen beschränkt. 83,2% der Pat. im Immunochemo- und 75,4% der Pat. im Chemotherapie-Arm wurden einer Operation in kurativer Intention zugeführt. Vorteil der neoadjuvanten Therapie ist, dass potenziell alle Pat. einer solchen, ICI-haltigen Therapie zugeführt werden können. Kritisch ist ein engmaschiges Monitoring, um Nonresponder rechtzeitig zu identifizieren und den Zeitpunkt einer kurativ intendierten Operation nicht zu verpassen.

Die Ergebnisse werden gestützt durch Daten einer kleineren, randomisierten Studie bei 87 Pat. in den Stadien IIIA und IIIB [10]. Hier führte die Hinzunahme von Nivolumab zu einer Platin-basierten Chemotherapie zur signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen (7 vs 37), zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (HR 0,47) und auch der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,43).

Der Effekt war auch in der Subgruppe der Pat. im Stadium III statistisch signifikant (HR 0,54; KI 0,42-0,70). Die Studie nahm alle Pat. auf. Der Effekt zugunsten der Immunchemotherapie war größer bei Pat. mit PD-L1 TPS  $\geq$ 1%.

Im Juni 2023 wurde die Daten von KEYNOTE-671 zur perioperativen Immunchemotherapie mit Pembrolizumab + platinhaltiger Chemotherapie publiziert [9]. Sie umfasst eine neoadjuvante Immunchemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Immuntherapie. In der Gesamtstudie mit 797 Pat. führte die Immunchemo- gegenüber der Chemotherapie zur signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen (4,0 vs 18,1%), zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (HR 0,58; p<0,00001) und auch der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,73; p=0,02124). Der Effekt war auch in der Subgruppe der Pat. im Stadium III statistisch signifikant (HR 0,54; KI 0,42-0,70). Die Studie nahm alle Pat. auf. Der Effekt zugunsten der Immunchemotherapie war bei Pat. mit einem PD-L1 TPS <1% statistisch nicht signifikant (HR 0,77).

Grundvoraussetzung der interdisziplinären Diskussion und kritischen Bewertung unter Beisein der Thoraxchirurgen sollte immer die Wahrscheinlichkeit des operativen Erreichens einer kompletten Tumorresektion (R0) sein. Sollte hier das Risiko einer R1 oder R2 Resektion hoch sein, soll für diese Pat. die definitive, simultane Radiochemo(immun)therapie in ablativer Intensität als definitive Lokaltherapie gewählt werden (mit der Alternative als definitive oder Induktionsbehandlung).

#### Stadium IIIA<sub>1</sub>, IIIA<sub>2</sub>, IIIA<sub>3U</sub>

Bei Pat. in den Stadien IIIA<sub>1</sub> und IIIA<sub>2</sub> ist das Stadium N2 definitionsgemäß erst in der histologischen Aufarbeitung bzw. intraoperativ diagnostiziert worden, diese Pat. sind als N0 oder N1 in die Operation gegangen. Bei diesen Pat. ist postoperativ eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Sie führte in der Metaanalyse von unterschiedlich behandelten Pat. im Stadium IIIA zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% [3], in der Langzeit-Analyse von mit Cisplatin / Vinorelbine adjuvant behandelten Pat. um 14,7%. Nach einer R0 Resektion wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Bei hoher PD-L1 Expression und EGFR/ALK WT sollte anschließend eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab erfolgen [4].

Wurde intraoperativ ein N2-Befall per Schnellschnitt-Diagnostik gesichert (IIIA<sub>2</sub>) und der Eingriff anschließend ohne Resektion abgebrochen, ist das ursprünglich geplante Therapieregime neu zu bewerten. Interdisziplinär ist zu entscheiden, ob in Kenntnis des neuen Befundes nunmehr ein Protokoll mit Induktionschemotherapie und anschließender chirurgischer Resektion oder eine definitive Radiochemo(immun)therapie gewählt wird.

Die zusätzliche postoperative Strahlentherapie des Mediastinums nach R0-Resektion wird nicht generell empfohlen [1, 2].

Nach einer R1-Resektion – ohne die Option einer Nachresektion – kann die Strahlentherapie als primäre adjuvante Therapie indiziert sein. Zusätzliche Entscheidungsfaktoren für die interdisziplinäre Tumorkonferenz sind die lokale Situation und der N-Status.

#### Stadium IIIA<sub>3</sub>

Das optimale therapeutische Konzept bei diesen Pat. wird weiterhin kontrovers diskutiert. Entscheidend ist die Frage, ob individuell ein kurativer Therapieanspruch besteht. Tumore mit T3N2

Situation, die unter TNM7 noch dem Stadium IIIA zugeordnet wurden, fallen in der aktuellen Version TNM8 vollständig unter die Therapieempfehlung für das Stadium IIIB, sollten aber als IIIB (N2) wie Stadium IIIA gewertet werden und sind in allen neoadjuvanten Studien (T3N2, T4N2) vertreten. Da in früher begonnenen Studien zu neuen Arzneimitteln wie CheckMate 816 vermutlich etliche Pat. mit T3N2 eingeschlossen wurden, haben wir diese Subgruppe aus dem Stadium IIIB zusätzlich in dieses Kapitel aufgenommen. Dies ist insbesondere relevant, wenn das T3 Kriterium aufgrund der Tumorgröße, Brustwandinfiltration oder einer Größe zwischen 5 -7 cm erfüllt wird.

Das Vorgehen wird prätherapeutisch im Rahmen interdisziplinärer Tumorkonferenzen festgelegt. Optionen sind:

- primäre Operation bei Unilevel-N2 (IIIA<sub>3U</sub>), gefolgt von adjuvanter Systemtherapie;
- definitive, kurativ intendierte, simultane Radiochemotherapie, gefolgt von Durvalumab als konsolidierende Immuntherapie bei Pat. mit PD-L1-positiven Tumoren ohne Krankheitsprogress;
- Induktionschemotherapie, gefolgt von Operation bzw. Bestrahlung. Die Induktionschemotherapie führte in der Metaanalyse von 7 Studien zu einer Steigerung der 5-Jahresüberlebensrate um 6-7% absolut gegenüber einer alleinigen Operation [12].
- Eine weitere Alternative ist die trimodale Therapie mit konsekutiver Anwendung der Induktionschemotherapie, gefolgt von Radiochemotherapie (gleichzeitig) und abschließender Operation [13].

#### Stadium IIIA<sub>4</sub>, Stadium IIIB

Diese Pat. gelten nicht als primär resezierbar, auch wenn die Inklusion eines operativen Verfahrens im Stadium IIIA<sub>4</sub> und IIIB nicht prinzipiell auszuschließen und insbesondere bei gutem Ansprechen auf eine Induktionstherapie bei jungen und fitten Pat. erwogen werden kann, wenn eine R0-Resektion realistisch erscheint [13]. Diese Patienten sind mit hoher Wahrscheinlichkeit in die Checkmate 816 eingeschlossen worden, so dass auch potentiell operable Patienten neoadjuvanten (Induktions-) Therapien zugeführt werden können.

Bei Pat., die nicht lokal kurativ zu behandeln sind, oder deren Tumore nicht „in ein Strahlenfeld passen“, erfolgt die Therapie in nicht-kurativer Intention.

#### Durchführung der Induktionstherapie (neoadjuvante Therapie)

Die Einschlusskriterien zur neoadjuvanten (Induktions-) Chemotherapie beruhen auf der klinischen Stadieneinteilung, während die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auf der pathologischen Klassifikation beruht. Durch EBUS/EUS und PET-CT ist die Wahrscheinlichkeit der Konsistenz der Stadienerhebung präoperativ und postoperativ jedoch sehr hoch. Ergebnisse direkter, randomisierter Studien zum Vergleich der Induktionschemotherapie versus adjuvante Chemotherapie fehlen weitgehend. Argument für die neoadjuvante (Induktions-) Therapie ist die höhere Therapieadhärenz, bezogen auf die Systemtherapie sowie die Möglichkeit der Evaluation der Effektivität der neoadjuvanten Therapie per Bildgebung und per histopathologischer Untersuchung des Operationsmaterials. Die adjuvante Therapie hingegen therapiert blind, weil der Tumor komplett reseziert ist und damit die Effektivität der adjuvanten Therapie nur durch das Nicht-Auftreten eines

Rezidivs evaluiert werden kann. Des Weiteren ist die Morbidität der adjuvanten (postoperativen) Chemotherapie nach Pneumonektomie erhöht.

Einen alleinigen Chemotherapiestandard gibt es für die Induktionstherapie nicht. Effektive Kombinationen medikamentöser Tumortherapie für die Induktionsmodalität sind

- Cisplatin / Paclitaxel
- Cisplatin / Docetaxel
- Cisplatin / Gemcitabin
- Cisplatin / Pemetrexed
- Cisplatin / Vinorelbine
- Carboplatin / Paclitaxel

In der Regel werden drei oder vier Zyklen der Induktionschemotherapie (wie bei der adjuvanten Therapie) appliziert und die Operation etwa 4 Wochen nach Tag 1 des 3. oder 4. Zyklus der Chemotherapie geplant. Kritisch ist ein engmaschiges Monitoring, um Nonresponder rechtzeitig zu identifizieren und den Zeitpunkt einer kurativ intendierten Operation nicht zu verpassen. Eine kleine chinesische Studie überprüfte 2 vs. 3 Zyklen der neoadjuvanten Therapie. Hier war die Gabe von 2 Zyklen der Gabe von 3 Zyklen deutlich unterlegen.

Die zwischenzeitlich publizierten Daten von drei randomisierten Studien zeigen einen signifikanten Vorteil der kombinierten Immunchemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Pat. im Stadium III mit einem PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  [7-9].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind ausführlich dargestellt. Sie betreffen vor allem das Stadium, die Expression von PD-L1 und die Komorbidität.

Eine Treibermutation wie EGFR und ALK gilt als Ausschlusskriterium für die adjuvante Therapie mit Atezolizumab. Patienten in der Checkmate 816 wurden ausgeschlossen von der Studie, wenn eine bekannte EGFR- und ALK-Alteration vorlag. Pat. mit einer bekannten EGFR- und ALK-Alteration würden von den meisten Experten als nicht Kandidaten für eine Chemo-Immuntherapie angesehen werden.

#### Referenzliste:

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzzellig-nsclc>
3. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124

4. Felip E, Altorki N, Zhou C 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. IMpower010 Investigators. Lancet 398:1344-1357, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5
5. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group\*: Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer:a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 383: 1561–1571, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5)
6. Felip E, Rosell R, Maestre JA et al.: Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 28:3138-3145, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.27.6204](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6204)
7. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.: Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapie in Resectable Lung Cancer N Engl J Med 386:1973-1985, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2202170
8. Wakelee H, Liberman M, Kato et al.: Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med Jun 3, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302983](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983)
9. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL et al.: Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med Jun 28, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2215530](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215530)
10. Chen X, Peng X, Zhou Y et al.: Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol 16:8, 2018. DOI:[10.1186/s12957-018-1313-x](https://doi.org/10.1186/s12957-018-1313-x)
11. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al: SAKK Lung Cancer Project Group. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. Lancet 386:1049-1056, 2015. DOI:[10.1016/S0140-6736\(15\)60294-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60294-X)
12. Burdett S, Stewart L, Rydzewska L: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007, Issue 3. DOI: [10.1002/14651858.CD006157.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006157.pub2)
13. Eberhardt WE, Pöttgen C, Gauer TC et al.: Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). J Clin Oncol 33:4194-4201, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.6812