



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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: 2024-B-331 Tislelizumab

Stand: Februar 2025

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

Tiselizumab

[zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des 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“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Prä-operative (neoadjuvante) Strahlentherapie
- Post-operative (adjuvante) Strahlentherapie (Stadium III)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Atezolizumab: Beschluss vom 05.01.2023
- Nivolumab: Beschluss vom 01.02.2024
- Pembrolizumab: zwei Beschlüsse vom 17.10.2024

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:	
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	Tislelizumab ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.
Zytostatika	
Vinorelbin L01CA04 Navelbine	Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von: – als adjuvante Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie [...]
Antikörper	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) im Frühstadium</u> Tecentriq als Monotherapie wird angewendet zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv und deren Tumoren eine PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) aufweisen und kein EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-mutiertes oder ALK(anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien).
Nivolumab L01FF01 Opdivo	<u>Neoadjuvante Behandlung des NSCLC</u> OPDIVO ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko indiziert (Auswahlkriterien siehe Abschnitt 5.1).

Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non small cell lung carcinoma, NSCLC)</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1). KEYTRUDA ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).
--------------------------------------	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2024-B-331 (Tislelizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Januar 2025

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.....	27
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	48
Referenzen.....	51

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI/KI	Konfidenzintervall
CrI	Kredibilitätsintervall
CRS	Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant radiotherapy
CSC	Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy
DFS	Disease-free survival
EBMC	Evidence Based Medicine Committee
EFS	Event Free Survival
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
LoE	Level of Evidence
LRFS	Local-regional recurrence survival
MPR	major pathological response
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
pCR	pathologic complete response
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

Als neoadjuvante Behandlung und adjuvante Behandlung nach chirurgischer Resektion bei Patienten mit resezierbarem (Tumore ≥ 4 cm oder nodal positivem) 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 kleinzelliges 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 02.01.2025 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 2585 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 18 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

Banna, G. L. et al., 2024 [1].

Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy for Early-Stage Non–Small Cell Lung Cancer A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

To assess the pooled benefit of ICI-chemotherapy in 2-year EFS and pCR among patients with NSCLC and examine the impact of clinical, pathologic, and treatment-related factors.

Methodik

Population:

- patients at least 18 years of age with previously untreated, pathologically confirmed NSCLC staged IB to IIIB whose disease was deemed resectable and of any PD-L1 status

Intervention:

- neoadjuvant ICI-chemotherapy with or without adjuvant ICIs in

Komparator:

- neoadjuvant chemotherapy alone with or without placebo or observation

Endpunkte:

- EFS and pCR

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Cochrane Database of Systematic Reviews through November 1, 2023, and in oncology conference proceedings from January 1, 2008, to November 1, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias RoB 2 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs included 3387 patients

Charakteristika der Population/Studien:

Anmerkung: Studien zu den zugelassenen Wirkstoffen sind gelb markiert.

Table. Main Characteristics of Included Neoadjuvant ICI-Chemotherapy Randomized Clinical Trials and Outcomes of Interest

Source (phase)	Treatment (No. of cycles)		Primary end point	Patients, No.		2-y EFS (95% CI)		P value	pCR rate (95% CI)		P value	Surgery, exp vs control, %
	Control	Exp		Control	Exp	Control	Exp		Control	Exp		
Forde et al. ¹³ 2022; CheckMate 816 (3)	PBC (3), surgery	Nivolumab, 360 mg, plus PBC (3), surgery	EFS and pCR	179	179	45.3 (NR)	63.8 (NR)	<.001	2.2 (0.6-5.6)	24.0 (18.0-31.0)	<.001	83.2 vs 75.4
Heymach et al. ²¹ 2023; AEGEAN (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (12)	Durvalumab, 1500 mg, plus PBC (4), surgery, and durvalumab (12)	EFS by BICR; pCR	374	366	52.4 (45.4-59.0)	63.3 (56.1-69.6)	<.001	4.3 (2.5-6.9)	17.2 (13.5-21.5)	<.001	77.6 vs 76.7
Lei et al. ²² 2023; TD-FOREKNOW (2)	Platinum based chemotherapy with nab-paclitaxel (3), surgery	Camrelizumab, 200 mg, every 3 wk for 3 cycles plus PBC plus nab-paclitaxel (3), surgery	pCR	45	43	67.6 (48.0-81.2)	76.9 (56.3-88.7)	NA	8.9 (2.5-21.2)	32.6 (19.1-48.5)	<.001	93.0 vs 93.3
Zhang et al. ¹⁵ 2021; Neotorch (3)	Placebo plus PBC (3), surgery, placebo plus PBC (1), and then placebo (3)	Toripalimab, 240 mg, every 3 wk plus PBC (3), surgery, toripalimab, 240 mg, every 3 wk plus PBC (1), and toripalimab, 240 mg (13)	EFS in stage III by investigators; mPR evaluated by BIPR in stage III	202	202	38.7 (NR)	64.7 (NR)	<.001	1 (0.1-3.5)	28.2 (22.1-35.0)	<.001	82.2 vs 73.3
Provenzio et al. ²³ 2023; NADIM II (2)	PBC (3), surgery, and observation	Nivolumab, 360 mg, plus PBC (3), surgery, and nivolumab, 480 mg (6)	pCR	29	57	40.9 (26.2-63.6)	67.2 (55.8-81.0)	NA	7 (1-23)	37 (24-51)	.02	93.0 vs 69.0
Wakelee et al. ¹⁴ 2023; KEYNOTE-671 (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (13)	Pembrolizumab, 200 mg, plus PBC (4), surgery, and pembrolizumab, 200 mg (13)	EFS and OS	400	397	40.6 (34.8-46.3)	62.4 (56.8-67.5)	<.001	4 (2.3-6.4)	18.1 (14.5-22.3)	<.001	82.1 vs 79.4
Cascone et al. ¹⁶ 2023; CheckMate 771 (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (12)	Nivolumab, 360 mg, plus PBC (4), surgery, and nivolumab, 480 mg (12)	EFS by BICR	232	229	50.0 (NR)	70.0 (NR)	<.001	4.7 (2.4-8.3)	25.3 (19.8-31.5)	NR	78.0 vs 77.0
Yue et al. ²⁴ 2023; RATIONALE-315 (3)	Placebo plus PBC (4), surgery, and placebo (8)	Tislelizumab, 200 mg, plus PBC (3), surgery, and tislelizumab, 400 mg (8)	mPR by BIPR and EFS by BICR	227	226	NR	NR	NA	5.7 (NR)	40.7 (NR)	<.001	84.1 vs 76.2

Abbreviations: BICR, blinded independent central review; BIPR, blinded independent central pathology review; EFS, event-free survival; Exp, experimental; ICI, immune checkpoint inhibitor; mPR, major pathologic response;

NA, not applicable; NR, not reported; OS, overall survival; PBC, platinum-based chemotherapy; pCR, pathologic complete response.

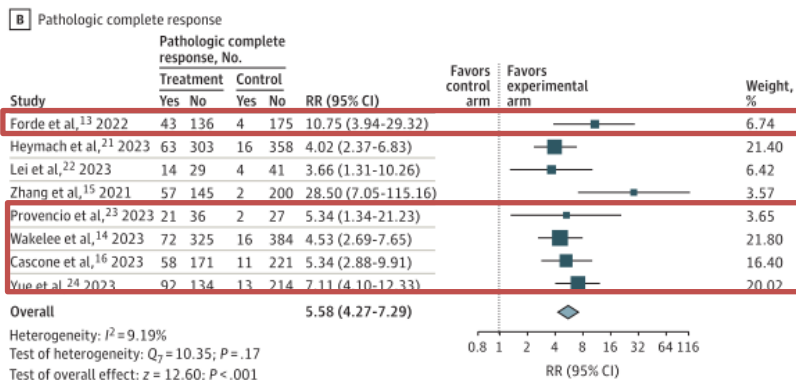
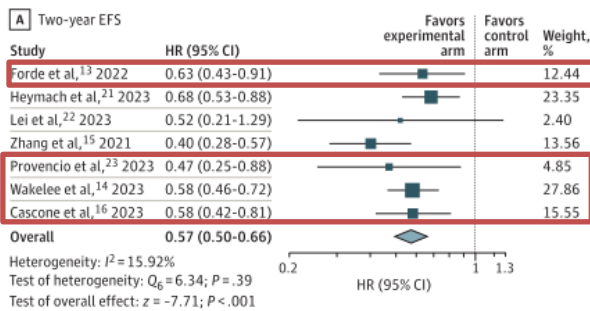
Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

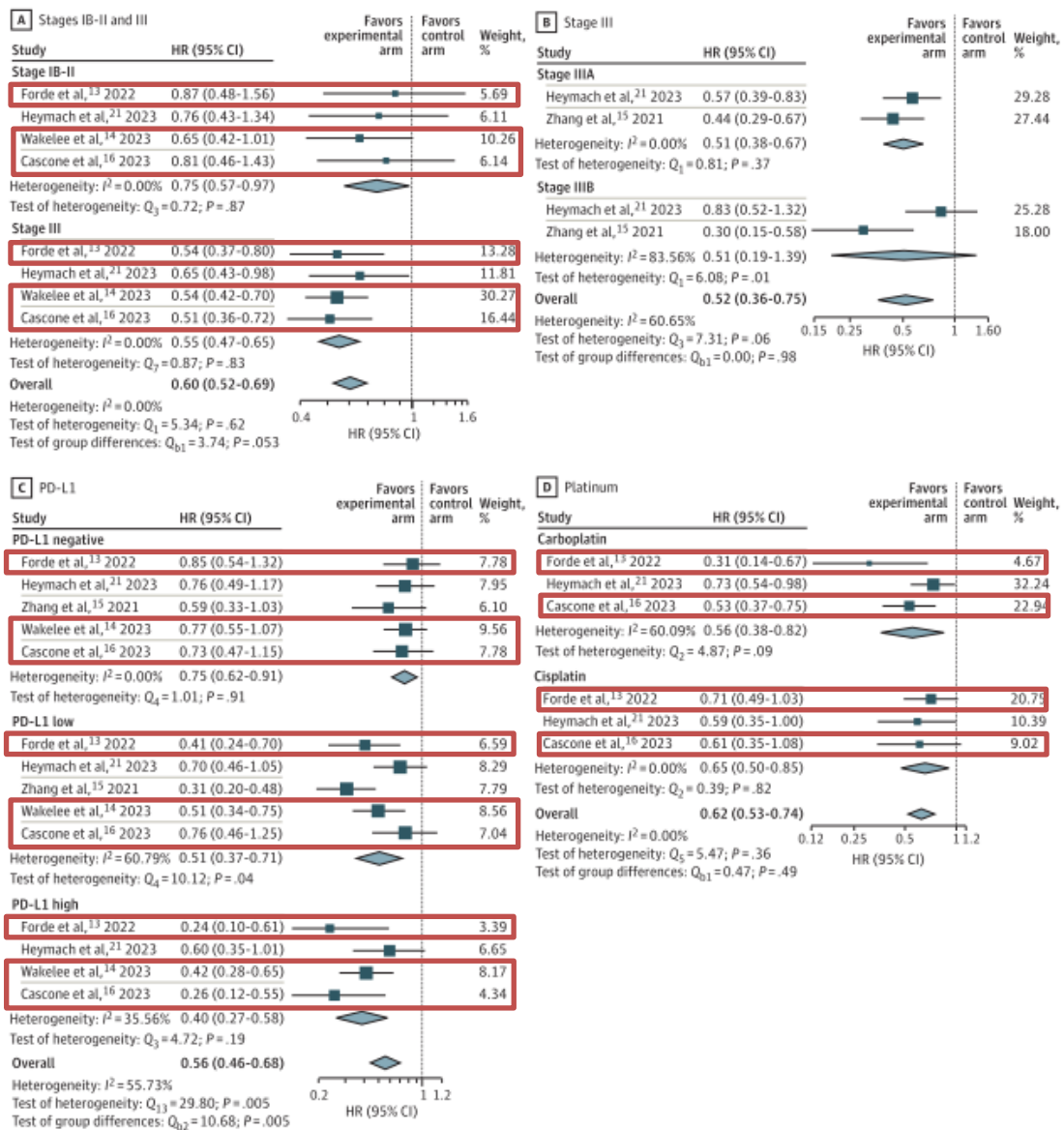
Anmerkung: Darstellung fokussiert auf die Studien mit zugelassenen Wirkstoffen. Diese sind markiert.

Figure 1. Outcomes by Meta-Analysis



Random-effects restricted maximum likelihood model. EFS indicates event-free survival; HR hazard ratio; RR, relative risk.

Figure 2. Subgroup Meta-Analysis of 2-Year Event-Free Survival



Random-effects restricted maximum likelihood model. HR indicates hazard ratio; PD-L1, programmed cell death ligand 1.

Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis of neoadjuvant ICI-chemotherapy RCTs in patients with early-stage NSCLC receiving neoadjuvant ICI-chemotherapy, neoadjuvant ICI-chemotherapy was associated with improved 2-year EFS and pCR. This association was not significantly modified by the main patient characteristics or tumor- or treatment-related factors, including high or low tumor PD-L1 status. Three cycles of neoadjuvant ICI-chemotherapy might be preferred to 4, while carboplatin-based regimens seemed equivalent to cisplatin-based ones. There appeared to be no need for additional adjuvant ICIs in the overall population, but this should be customized based on an individual's biomarker-based risk of relapse.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Zhang, W. et al., 2024 [17]
- Zhang, S. L. et al., 2024 [16]
- Zhang, W. et al., 2024 [18]

Papaportfyriou, A. et al., 2024 [10].

Comparative efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy with Nivolumab vs. Pembrolizumab in resectable non-small cell lung cancer: a systematic review.

Fragestellung

to compare the efficacy and safety profiles of nivolumab and pembrolizumab when used as neoadjuvant treatments in NSCLC.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with NSCLC

Intervention/Komparator:

- nivolumab versus pembrolizumab

Endpunkte:

- major pathological response and complete pathological response; Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, Wiley Online Library, ProQuest Dissertations and Theses Global, and Google Scholar from 2013 to 2024.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool for non-randomized studies of intervention (ROBINS-I tool) / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien/ Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Summary of the key characteristics of included studies in the systematic review.

Authors, Ref.	Methods	Participants	Interventions	Primary Outcomes	Outcomes for the Efficacy of Nivolumab vs. Pembrolizumab	Secondary Outcomes - PD-L1 Staining
Long Jiang, et al, 2021 [27]	RCS pCR was defined as 0% viable tumor cells in residual tumor, while major pathological response as 10% remaining.	31 NSCLC Patients stage IIA (1), IIB (4), IIIA (16), IIIB (10)	Neoadjuvant chemoimmunotherapy (27) or immunotherapy alone (4) with Pembrolizumab (15) or Nivolumab (16).	Analysis of surgical perspective outcome data after neoadjuvant immunotherapy followed by surgery for resectable NSCLC.	Pembrolizumab MPR (5/15 = 33%). Nivolumab MPR (7/16 = 43%).	PD-L1 < 1%: 10/31. PD-L1 > 1%: 12/31. unknown PD-L1 status: 9/31. MPR in PD-L1 < 1%: 3/22. MPR in PD-L1 > 1%: 3/22.
Rui Han, et al., 2023 [28]	RCS. Pathological assessment according to the multidisciplinary recommendations of the IASLC (MPR < 10% viable tumor cells, pCR: 0%).	29 NSCLC Patients stage III (23), stage IV (6)	Neoadjuvant Chemoimmunotherapy with Pembrolizumab (6), Nivolumab (5), Sertelimab and Tislelizumab (18).	Clinical features of patients with good pathological response to neoadjuvant chemoimmunotherapy and potential biomarkers that discriminate population sensitivity to this therapy.	Pembrolizumab cPR (3/6 = 50%) & MPR (2/6 = 33%). Nivolumab cPR (5/5 = 100%).	Treated patients had either > 1% (7/11) or unknown (4/11) PD-L1 status.
Junqi Wu, et al., 2022 [29]	RCS. MPR: no more than 10% viable tumor cells, pCR: the absence of viable tumor cells in all slides. In addition, tumor bed without any characteristic of treatment related response was classified as NR. The presence of treatment-associated necrosis or fibrotic tissue while vital tumors cells > 10% was labeled PR.	76 Patients with NSCLC: Stage IB:1, Stage IIB:5, Stage IIIA: 41, Stage IIIB: 29.	Chemoimmunotherapy with Nivolumab: 34. Chemoimmunotherapy with Pembrolizumab: 42.	The feasibility, safety, and antitumor activity of pembrolizumab or nivolumab plus chemotherapy in treatment-naïve and driver mutation negative patients with potentially resectable NSCLC.	Pembrolizumab MPR: 13/42 = 31%, pCR: 17/42 = 40%, PR: 8/42, NR: 4/42. Nivolumab MPR: 8/34 = 23%, pCR: 11/34 = 32%, PR: 13/34, NR: 2/34.	PD-L1 < 1% with Pembrolizumab: 19/42. PD-L1 > 1% with Pembrolizumab: 18/42 = 43%. PD-L1 < 1% with Nivolumab: 11/34. PD-L1 > 1% with Nivolumab: 17/34 = 50%.
Zhi-Yong Chen, et al., 2022 [30]	RCS. MPR is defined as ≤ 10% of the viable tumor.	44 Patients with NSCLC II-III Stage	Immunotherapy +/- chemotherapy: 29 Pat. with Nivolumab, 8 Pat. with Pembrolizumab.	The association of the dynamic changes in PET/CT with MPR in patients receiving different preoperative immunotherapies.	21/29 = 72% MPR with Nivolumab. 4/8 = 50% MPR with Pembrolizumab.	All patients had > 1% PD-L1 status.

Qualität der Studien:

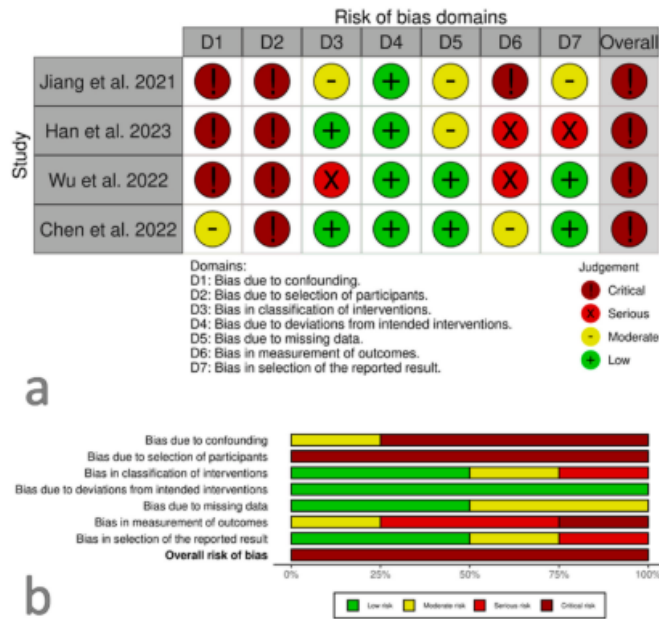


Figure 3. Risk of bias summary plots using the ROBINS-I tool. Panel (a) displays the risk of bias evaluated for each individual study included in the systematic review [27–30]. Panel (b) illustrates the risk of bias according to each domain assessed using the ROBINS-I tool, providing a comprehensive view of the potential biases affecting the study results.

- **Risk of Bias across Studies:** The quality of evidence for all outcomes was assessed as ranging from moderate to very low. The main reasons for downgrading the quality of evidence pertained to: (1) the inclusion of non-randomized studies with serious methodological issues, (2) the indirectness attributed to the presence of a different timeframe of immunotherapy received before radical surgery, whereas a direct comparison of pembrolizumab vs. nivolumab’s effectiveness was not the primary outcome of the included studies, and (3) the imprecision of estimates due to narrative synthesis. This means that further research with well-designed studies is very likely to have an important impact and is likely to change our current estimates of effect.

Studienergebnisse:

- Except for the study by Chen et al., where a significant disparity in patient numbers was observed between the pembrolizumab (8 patients) and nivolumab (29 patients) groups, the remaining studies had a relatively equal distribution of patients across both treatment groups.
- Regarding the major pathological response (MPR) rates for pembrolizumab were 33% in studies by Jiang et al. and Han et al., and 31% and 50% in the studies by Wu et al. and Chen et al., respectively.
- For nivolumab, the MPR rates were 43%, 23%, and 72% in the studies by Jiang et al., Wu et al., and Chen et al., respectively. Complete pathological response (CPR) was reported in the studies by Han et al. and Wu et al., achieving rates of 50% and 40% in the pembrolizumab group and 100% and 32% in the nivolumab group, respectively.
- As a secondary outcome, PD-L1 expression levels greater than 1% were found in 43% and 50% of patients receiving pembrolizumab and nivolumab, respectively, in the study by Wu et al. In the studies by Jiang et al. and Han et al., PD-L1 expression greater than 1% was observed in 38% and 63% of all patients, respectively, while in the study by Chen et al., all patients exhibited PD-L1 expression over 1%.

- Regarding safety, the studies by Jiang et al. and Wu et al. noted no significant differences in mortality and major postoperative complications compared to studies involving adjuvant immunotherapy. Major complications from immunotherapy reported as grade 3 from the study of Wu et al. included neutropenia (4/42 and 3/34 for the pembrolizumab and nivolumab groups, respectively), increased aminotransferases (1/42 and 4/34), skin rash (3/42 and 1/34), anemia (3/42 and 2/34), hyponatremia (1/42 and 1/34), and urinary tract infections (0/42 and 1/34).

Fazit der Autoren

This systematic review has confirmed the safety of neoadjuvant immunotherapy in patients with resectable NSCLC. Patients with locally advanced tumors are often ideal candidates for neoadjuvant treatments, which can potentially reduce tumor size and subsequently lessen the extent of the lung resection required. The efficacy of neoadjuvant immunotherapy should be evaluated by a multidisciplinary tumor board to ensure comprehensive patient care. In cases with technical challenges related to tumor resection, minimally invasive techniques proved beneficial and were successfully implemented without leading to significant postoperative complications. There were no instances of excessive or unexpected adverse effects, and, notably, no postoperative mortality was reported. These findings underline the potential of neoadjuvant immunotherapy not only to facilitate surgical outcomes, but also to maintain a high safety profile, even in complex clinical scenarios. For future practice, it is crucial to continue monitoring the long-term outcomes and further investigate the impact of neoadjuvant immunotherapy on patient survival and quality of life. This will help to solidify its role in the standard treatment regimen for NSCLC.

Wang Z et al., 2022 [14].

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:

- 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:

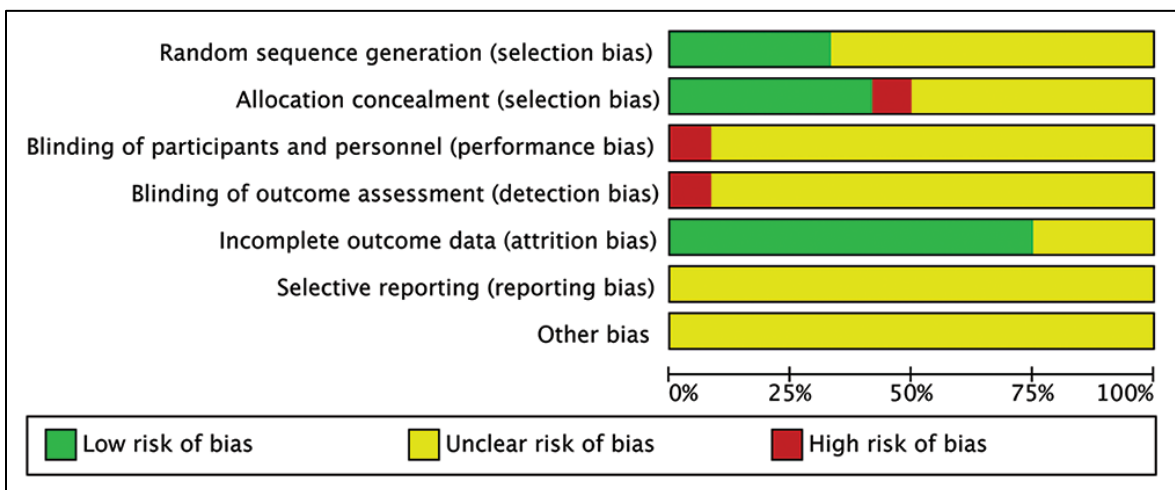
Table 1: Characteristics of the included studies

Author/year	Continent	No. of PORT/non-PORT	Study type	Pathology	Chemotherapy	Dose	NOS score
Weisenburger 1986 ^[18]	America	110/120	RCT	II-III	None	TD: 50 Gy	-
Debevec 1996 ^[19]	Europe	35/39	RCT	IIIA-pN2	None	TD: <50 Gy	-
Lafitte 1996 ^[20]	Europe	60/72	RCT	T2 N0 M0	None	-	-
Stephens 1996 ^[21]	Europe	154/154	RCT	T1-2 N1-2 M0	None	TD: <50 Gy	-
Mayer 1997 ^[22]	Oceania	83/72	RCT	T1-3 N0-2	None	-	-
Dautzenberg 1999 ^[23]	Europe	373/355	RCT	I-III	Unknown	TD: 60 Gy	-
Feng 2000 ^[24]	Asia	134/162	RCT	pN1-pN2	Unknown	TD: 60 Gy	-
Trodella 2002 ^[25]	Europe	46/52	RCT	I	Unknown	TD: 50.4 Gy	-
Perry 2007 ^[26]	America	19/18	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-
Shen 2013 ^[27]	Asia	66/69	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50.4 Gy	-
Sun 2017 ^[28]	Asia	51/50	RCT	IIIA-pN2	POCT	-	-
Hui 2021 ^[8]	Asia	184/180	RCT	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	-
Pechoux 2020 ^[7]	France	249/252	RCT	pN2	Unknown	TD: 54 Gy	-
Matsuguma 2008 ^[29]	Asia	45/46	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7
Zou 2010 ^[30]	Asia	104/79	RS	III-pN2	POCT	MD: 50 Gy	7
Dai 2011 ^[31]	Asia	96/125	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 60 Gy	7
Wisnivesky 2012 ^[32]	America	810/597	RS	IIIA-pN2	POCT	-	7
Kim 2014 ^[33]	Asia	38/111	RS	pN2	POCT	MD: 54 Gy	7
Feng 2015 ^[34]	Asia	70/287	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	7
Robinson 2015 ^[35]	Asia	1850/2633	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	MD: 54 Gy	6
Herskovic 2017 ^[36]	America	516/2175	RS	IIIA-pN2	POCT	MD: 54 Gy	7
Park 2017 ^[37]	Asia	155/85	RS	IIIA-pN2	POCT	TD: 50 Gy	7
Wang 2017 ^[38]	Asia	1198/2179	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7
Wei 2017 ^[39]	Asia	1244/2090	RS	IIIA-pN2	Unknown	-	7
Pang 2017 ^[40]	Asia	9040/5419	RS	IIIA-cN2	Unknown	-	7
Xu 2018 ^[41]	Asia	89/156	RS	pN2	Not clearly stated	MD: 50.4 Gy	6
Kou 2018 ^[42]	Asia	1100/1100	RS	III-pN2	Unknown	-	7
Bao 2019 ^[43]	Asia	112/103	RS	ypN2	Neoadjuvant chemotherapy	-	7
Men 2019 ^[44]	Asia	341/1093	RS	pN2	Unknown	-	7
Wang 2019 ^[45]	Asia	32/87	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	7
Gao 2020 ^[46]	Asia	1568/1877	RS	IIIA-pN2	Not clearly stated	-	6
Mankuzhy 2020 ^[47]	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 [4].

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
								HR	HR	HR
Debevec et al. (13)	1988 to 1992	NA	59 (35–80)	35	Linac	without chemotherapy	NA	0.91 (0.44–1.87), NA	NA	
Stephens et al. (14)	July 1986 to October 1993	NA	62	39	–	–	–	–	–	
				52	megavoltage x-ray /Cobalt	without chemotherapy	NA	0.74 (0.48–1.15), P = 0.18	0.55 (0.29–1.05), P = 0.07	
Perry et al. (15)	May 1998 to June 2000	Phase III	NA	19	NA	sequential chemoradiotherapy	NA	0.95 (0.40–2.28), P = 0.91	NA	
				18	–	–	–	–	–	
Shen et al. (16)	April 2004 to March 2009	Phase III	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
				69	–	–	–	–	–	–
Sun et al. (17)	June 2009 to September 2014	Phase II	60 (38–78)	51	3DCRT with linac	concurrent chemoradiotherapy	DFS	0.94 (0.58–1.52), P = 0.400	1.33 (0.71–2.49), P = 0.38	0.75 (0.36–1.58), NA
				50	–	–	–	–	–	–
Hui et al. (18)	January 2009 to December 2017	Phase III	NA	184	3D-CRT/sIMRT	sequential chemoradiotherapy	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
				180	–	–	–	–	–	–
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			Gy/day	Prescription Technique	Clinical target volume	Chemotherapy
	Total dose (Gy)	Fractions	Durations (weeks)				
Debevec et al. (13)	30	10 or 12	2	2.5 or 3.0	Linac	ipsilateral 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, supraclavicular 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.

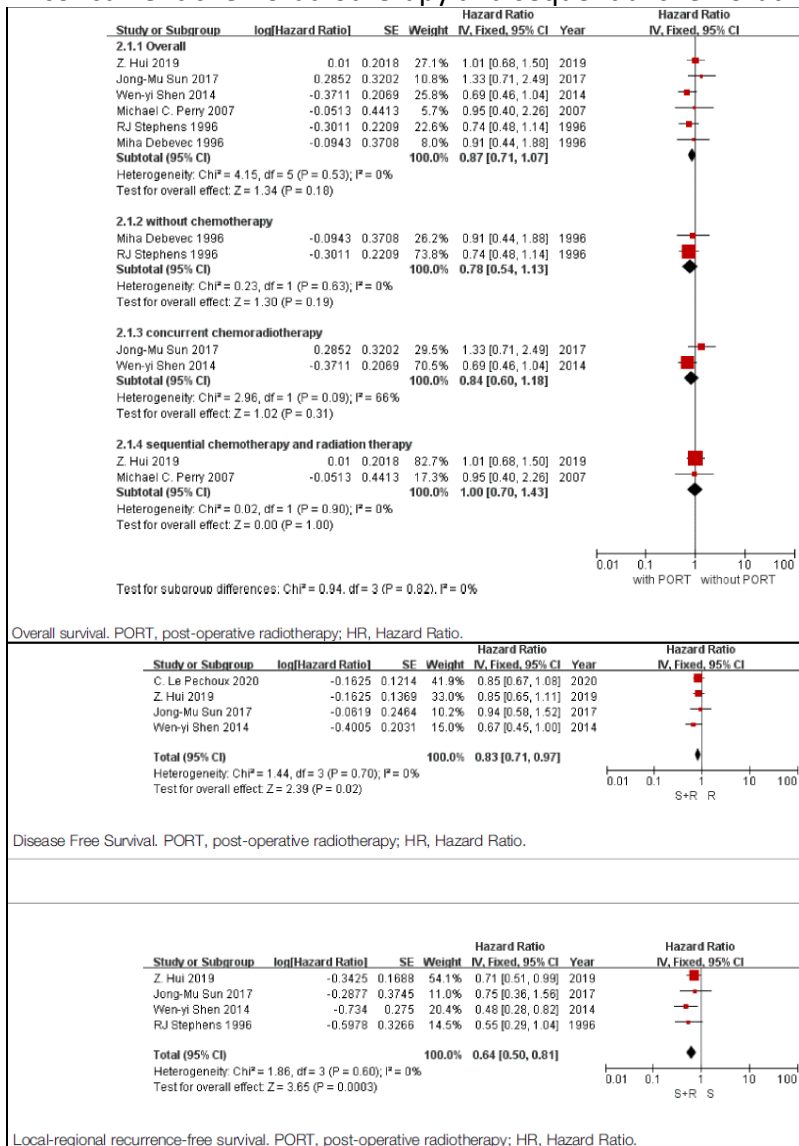
Qualität der Studien:

FIGURE 2 | Risk of bias assessment of included studies.

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
C. Le Pechoux 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Jong-Mu Sun 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Michael C. Perry 2007	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Miha Debevec 1996	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
RJ Stephens 1996	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Wen-yi Shen 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Z. Hui 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low

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.



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 [15].

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:

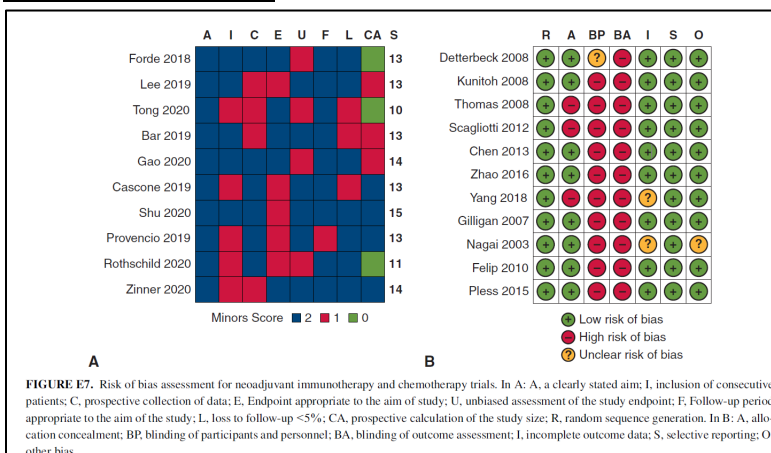
- All included NeoCT trials used cisplatin- or carboplatin-based chemotherapy as neoadjuvant regimens.
- Specifically, the included NeoIO trials included 6 PD-1/PD-L1–based single-agent trials and 5 immunotherapy combination cohorts; the NEOSTARtrial contained both single-agent and dual-agent immunotherapy 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
Immunotherapy-based neoadjuvant treatment									
Checkmate159 ⁸	21	10 (47.6)	67 (55-84)	6 (28.6)	I-IIIa (7th)	7 (33.3)	Nivolumab	2	Safety/ outcome
LCMC3 ¹³	101	47 (46.5)	65 (37-83)	35 (34.7)	IB-IIIb (8th)	46 (45.5)	Atezolizumab	2	MPR
TOPI501*	30	16 (53.3)	72 (47-81)	17 (56.7)	IB-IIIa (7th)	8 (26.7)	Pembrolizumab	2	Safety/ outcome
MK3457-233 ¹⁵	13	6 (46.2)	66 (NR)	6 (46.2)	I-IIb (8th)	0	Pembrolizumab	2	Safety
Sintilimab ¹⁶	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 ⁹	30	15 (50.0)	67 (62-74)	12 (40.0)	II-IIIa (7th)	23 (76.7)	Atezolizumab + paclitaxel/ carboplatin	4	MPR
NADIM ¹⁴	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	—
Chemotherapy-based neoadjuvant treatment									
JCOG9209 ¹⁷	31	20 (64.5)	59 (32-74)	7 (22.6)	IIIa	31 (100.0)	Cisplatin/vindesine	3	NR
Chen et al. (2013) ²⁴	169	132 (78.1)	61 (34-75)	79 (46.7)	I-IIIa	66 (39.1)	Mitomycin/cisplatin/ vindesine	4	OS/PFS
CHEST ²³	129	100 (77.5)	60.6 (37.6-76.3)	48 (37.2)	IA-IIIa	6 (4.7)	Gemcitabine/cisplatin	3	PFS
CSLC0501 ²⁷	97	79 (81.4)	58 (26-75)	NR	IB-IIIa	29 (29.9)	Docetaxel/carboplatin	3	3-y DFS
MRCLU22/NVALT2/ EORTC08012 ¹⁸	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 ²²	199	175 (87.9)	65 (35-80)	107 (53.8)	IA-IIb	0	Paclitaxel/carboplatin	3	DFS
SAKK16/00 ²⁵	115	77 (67.0)	59 (30-74)	36 (31.3)	IIIa	115 (100.0)	Cisplatin/docetaxel	3	EFS
GLCCG ²¹	260	215 (82.7)	59 (35-69)	148 (56.9)	IIIa-B	260 (100.0)	Cisplatin/etoposide	3	PFS
GINEST (GC) ¹⁹	12	5 (41.7)	61.5 (42-83)	5 (41.7)	IA-II	0	Gemcitabine/cisplatin	3	pCR
GINEST (GP) ¹⁹	35	20 (57.1)	63 (33-79)	17 (48.6)	IA-II	0	Gemcitabine/paclitaxel	3	pCR
GINEST (GCb) ¹⁹	40	21 (52.5)	63.5 (36-82)	12 (30.0)	IA-II	0	Gemcitabine/carboplatin	3	pCR
Zhao et al. (2016) ²⁶	10	9 (90.0)	58 (36-63)	3 (30.0)	IIIa	10 (100.0)	Vinorelbine/cisplatin	2	RR/CBR/ TRR
JCOG0204 ²⁰	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/Isofosfamide/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 [9].

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 ³⁷	2006	Multicentre	Cisplatin 100 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² 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 ³⁸	2003	UK	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² vs observation	66 (37 vs 29)	58.8	-	Not mandatory	NSCLC; stage I-III	/	/
CALGB 9633 ¹⁰	2004	North Carolina	Carboplatin (AUC-6) +paclitaxel 200mg/m ² 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 ³⁹	2016	China	Carboplatin + docetaxel vs observation	82 (43 vs 39)	132	-	Not mentioned	NSCLC; stage IB-IIIa	/	/
NATCH ³⁹	2010	Multi Centre	Carboplatin (AUC-6.0) +paclitaxel 200mg/m ² 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 2cm, IB, II or T3N1	64 (33-81) vs 64 (36-89) (range)	86% vs 88%
Barlesi et al ⁴¹	2015	France	Cisplatin 75 mg/m ² + gemcitabine 1250 mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75mg/m ²	136 (67 vs 69)	20.2	-	Not mandatory.	NSCLC; stage IB-III	57 (44-74) vs 57 (36-71)	75% vs 74%
HOT0703 ²²	2020	Japan	Cisplatin 40 mg/m ² + gemcitabine 1000 mg/m ² vs carboplatin (AUC-5) + gemcitabine 1000 mg/m ²	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 ³²	2004	France	Cisplatin 100 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² vs observation	500 (248 vs 262)	49.2	-	Not allowed.	NSCLC; stage I, II or III	/	/
JBR10 ³⁵	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 ²³	2003	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + vindesine 3mg/m ² vs observation	159 (59 vs 60)	-	-	Not mentioned	NSCLC;N2	62 (41-75) vs 62 (43-74)	68% vs 62%
Jing Wang et al ³⁹	2012	China	Cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 30mg/m ² 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 ³⁴	2020	Japan	Cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ² vs cisplatin 80 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ²	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 ³⁴	2006	Italy	Cisplatin 100 mg/m ² + etoposide 120mg/m ² 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%
JLCOSSG ²⁵	1993	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + vindesine 3mg/m ² vs observation	181 (90 vs 91)	31.2	-	Not mentioned	NSCLC; stage III	56.3±9.1 vs 58.9±8.4	77%S. 87%
Chen et al ⁴¹	2015	China	Cisplatin 75 mg/m ² + docetaxel 75mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + gemcitabine 1250 mg/m ²	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 ⁶⁵	2015	Germany, France, and Spain	Cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ² vs carboplatin (AUC-5) + pemetrexed 500mg/m ²	112 (63 vs 59)	-	II	Not-mentioned	NSCLC; stage IB, IIA or IIB	61 (44-75) vs 59 (43-69)	78% vs 70%
TORG0503 ²⁶	2019	Japan	Cisplatin 80 mg/m ² + docetaxel 60mg/m ² vs carboplatin AUC-6+Paclitaxel 200mg/m ²	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 ³³	2015	German	Cisplatin 50 mg/m ² + vinorelbine 25mg/m ² vs cisplatin 75 mg/m ² + pemetrexed 500mg/m ²	132 (67 vs 65)	36m	II	Not allowed	NSCLC; stages IB, IIA, IIB,	58 (40-73) vs 60 (38-74)	72% vs 77%
Yanzhuo Yang et al ⁶⁰	2012	China	Carboplatin (AUC=5-6) + docetaxel 75mg/m ² + 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 ⁶⁷	2017	China	Cisplatin 75 mg/m ² + vinorelbine 25mg/m ² + endostar 7.5 mg/m ² 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:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ANITA	+	+	?	?	+	+	?
Big-lung-trial	+	+	?	?	+	+	?
CALGB9633	?	?	?	?	+	+	?
CSLC0201	?	?	?	?	?	?	?
Enriquez-Felip 2010	+	+	?	?	+	+	?
Fabrice-Barkel 2015	?	?	?	?	+	+	?
Gerardi-Schmid-Binder 2015	?	?	?	?	+	+	?
HOTO703	+	+	?	?	+	+	?
IALT	+	+	?	?	+	+	?
JBR.10	?	?	?	?	+	+	?
JCOG9304	+	+	?	?	+	+	?
Jing-Wang	+	+	+	+	+	+	?
JIPANG	+	+	+	+	+	+	?
Mario-Roseili 2006	+	+	?	?	+	+	?
Mitsuo-Ohta1993	+	+	?	?	+	+	?
Quqiang-chen 2015	?	?	?	?	+	+	?
TORG6503	+	+	?	?	+	+	?
TREAT	+	+	?	?	+	+	?
Yanzhuo-Yang 2012	+	+	?	?	+	+	?
Zhiwei-Chen 2017	?	?	?	?	+	+	?

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.

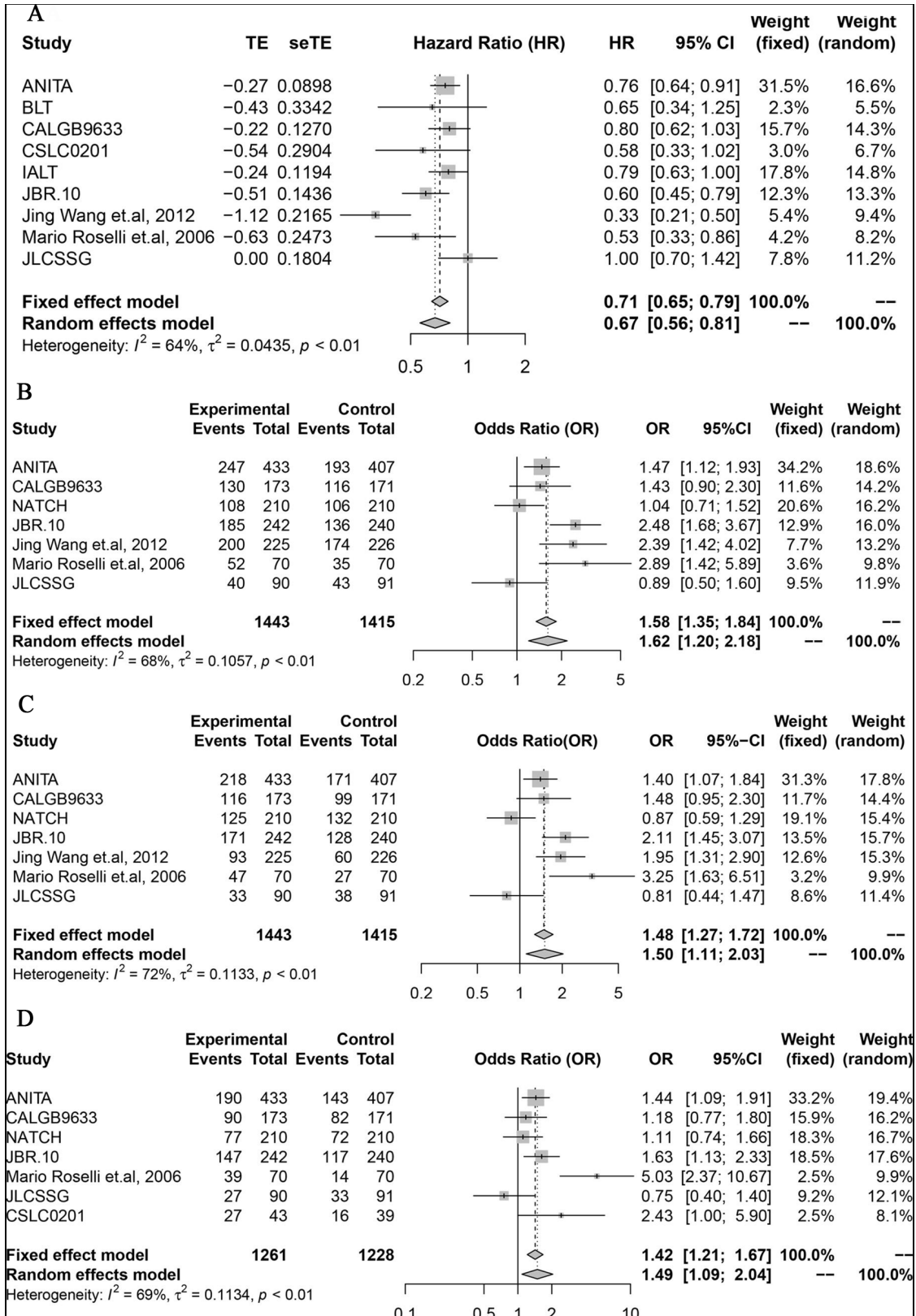


Figure 2 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the RFS compared with the observation group. (B) A 2-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation arm. (C) A 3-year RFS rate of the chemotherapy arm in comparison with the observation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

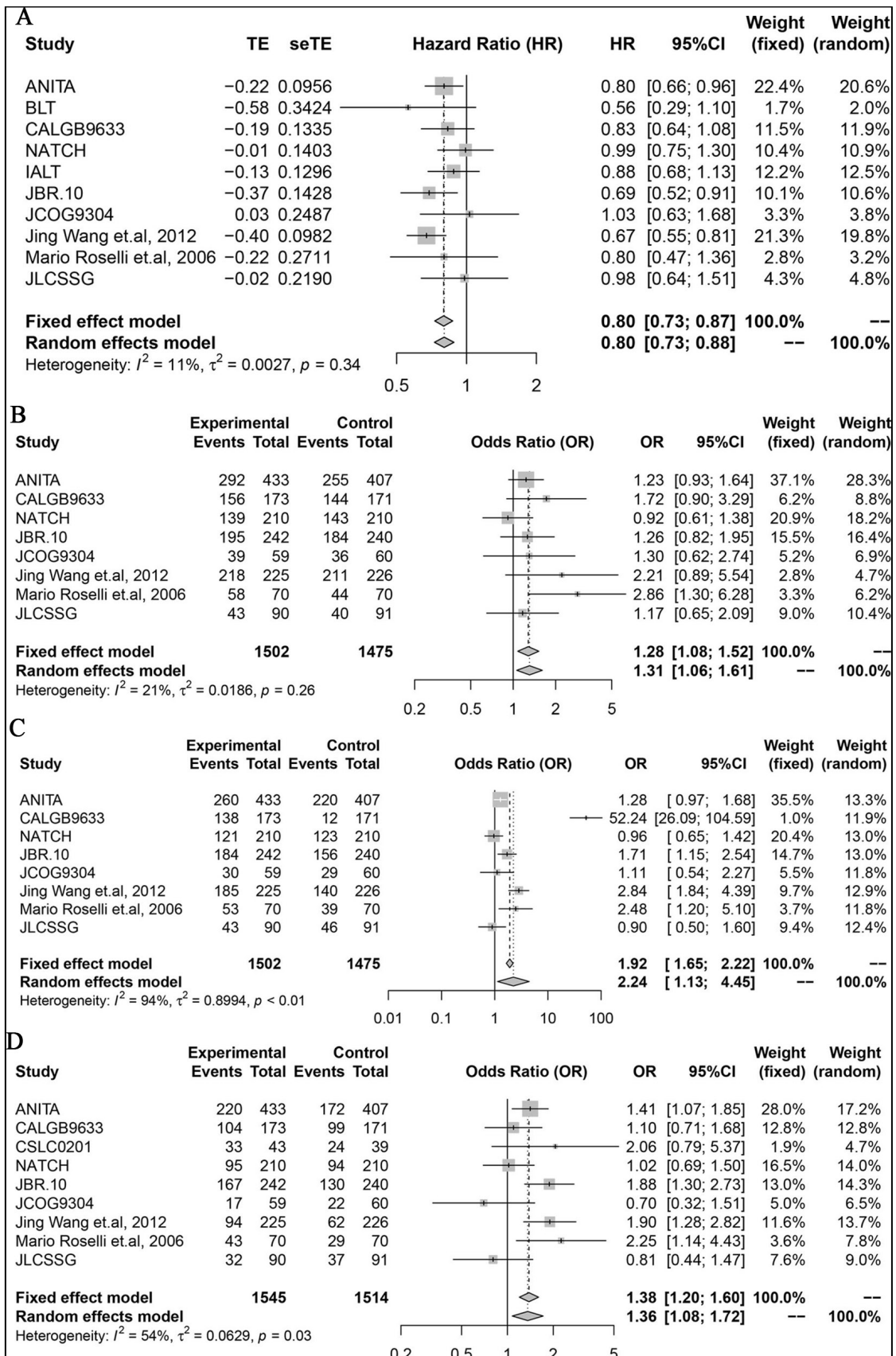


Figure 4 (A) The efficacy of platinum-based postoperative adjuvant chemotherapy in improving the OS compared with the observation group. (B) A 2-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (C) A 3-year OS rate of the chemotherapy arm compared with the observation arm. (D)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

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.

Wang L et al., 2023 [13].

Effect of postoperative radiotherapy on survival in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

An updated meta-analysis was conducted in this study to investigate the efficacy of PORT and prognosis in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 NSCLC.

Methodik

Population:

- patients aged ≥ 18 years with completely resected and pathologically confirmed stage N2 NSCLC

Intervention/Komparator:

- PORT in the study group and nonPORT in the control group, regardless of whether postoperative adjuvant chemotherapy was combined in both groups

Endpunkte:

- OS, DFS, LRFS, or distant metastasis-free survival (DMFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases were searched up to 2 March 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / NOS

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 studies (6340 patients)

Charakteristika der Population/Studien:

- participants were predominantly males, multiple or multisite lymph node metastases were common, and the radiotherapy dose range was 30–66 Gy and 1.8–3.0 Gy/d.

Qualität der Studien:

- most studies were considered at low risk of bias, four studies were unclear on the risk of allocation concealment, one study was unclear on the risk of blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessors, and four studies were unclear on the risk of selective outcome reporting. For non-RCT studies, the NOS quality scores ranged from 7 to 9, and all studies were rated as of 'high quality'.

Studienergebnisse:

- The PORT significantly increased OS [hazard ratio (HR) = 0.77, 95% CI: 0.71–0.84, $p < 0.001$], LRFS (HR = 0.63, 95% CI: 0.52–0.76, $p < 0.001$), and DFS (HR = 0.72, 95% CI: 0.63–0.82, $p < 0.001$) while it showed no significant difference in improving DMFS (HR = 0.86, 95% CI: 0.71–1.05, $p = 0.14$).
- Subgroup analyses
 - significantly improved OS in patients was observed in the retrospective study group (HR = 0.75, 95% CI: 0.69–0.82, $p < 0.05$) compared with the RCT study group (HR = 0.87, 95% CI: 0.71–1.07, $p > 0.05$)
 - Compared with the subgroup without adjuvant chemotherapy, significantly improved OS in patients was observed in the sequential postoperative chemoradiotherapy group (HR = 0.79, 95% CI: 0.70–0.90, $p < 0.05$) and postoperative concurrent chemoradiotherapy group (HR = 0.73, 95% CI: 0.60–0.90, $p < 0.05$) or a subgroup with both sequential and concurrent chemoradiotherapy (HR = 0.75, 95% CI: 0.62–0.90, $p < 0.05$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this study suggest that PORT may provide better local recurrence control and survival benefit in the postoperative treatment of patients with completely resected stage N2 NSCLC, and may be included in the postoperative treatment options. Nevertheless, this conclusion needs to be further confirmed by more prospective studies based on modern precision radiotherapy techniques in the future, and longterm survival needs to be observed in future follow-ups.

Li, D. et al., 2022 [7].

The effect of adjuvant chemoradiotherapy on survival after R0 resection for stage III-N2 nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

to answer whether adjuvant postoperative chemoradiotherapy (POCRT) can bring survival benefits to patients with stage III-N2 nonsmall cell lung cancer after R0 resection.

Methodik

Population:

- patients with pathologically diagnosed stage III-N2 NSCLC, underwent R0 resection

Intervention:

- adjuvant POCRT group

Komparator:

- POCT group alone

Endpunkte:

- OS, DFS, LRFS, and DMFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to June 25, 2021, the databases of PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, and Wanfang

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale / NOS scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 studies / 8959 patients (3356 patients received POCRT and 5603 patients received POCT alone)

Charakteristika der Population/Studien:

Table 3
Basic characteristics of the included literature.

Study	Number of patients	Region	Research design	POCRT / POCT	Median radiation dose	Radiotherapy technique	Median follow-up time (mo)	Stage	Main outcome indicators
W Wei 2020	183	China	Retrospective	78/105	50Gy	IMRT	38	III-N2	②⑤
HH Dai 2011	221	China	Retrospective	96/125	NA	3DCRT and 2DRT	35.1	IIIa-N2	①②③④⑤⑥
Kim 2014	219	Korea	Retrospective	41/178	54Gy	3DCRT and 2DRT	NA	III-N2	②④
LY Su 2019	175	China	Retrospective	60/115	NA	3DCRT and IMRT	48	III-N2	①②⑦
Y Liu 2013	126	China	Retrospective	70/56	52Gy	3DCRT and IMRT	27.8	IIIa-N2	①②
JT Wu 2009	48	China	RCT	24/24	NA	3DCRT	NA	IIIa-N2	①③
CY Mao 2010	100	China	Retrospective	40/60	NA	3DCRT and 2DRT	NA	IIIa-N2	①②
X Zhang 2010	52	China	Retrospective	29/21	NA	3DCRT	28.5	III-N2	①
YL Li 2018	97	China	Retrospective	33/64	55Gy	3DCRT	29	IIIa-N2	②⑧
W Han 2017	313	China	Retrospective	23/90	50Gy	3DCRT and IMRT	38.8	IIIa-N2	①②
Zou 2010	183	China	Retrospective	104/79	50Gy	3DCRT and 2DRT and IMRT	72	III-N2	②④⑤
L Deng 2018	804	China	Retrospective	276/528	50 Gy	3DCRT and IMRT	32.07	IIIa-N2	②④⑤⑧
Perry 2007	37	America	RCT	19/18	NA	NA	41.5	IIIa-N2	①
WY Shen 2014	137	China	RCT	66/69	NA	3DCRT and IMRT	45	IIIa-N2	②④
W Feng 2015	357	China	Retrospective	70/287	50.4Gy	3DCRT	NA	IIIa-N2	①②③④⑥
F Gao 2020	2479	China	Retrospective	1290/1189	NA	NA	NA	IIIa-N2	②
M. Chen 2020	440	China	Retrospective	223/217	50.0Gy	3DCRT and IMRT	NA	III-N2	⑦⑧
Douillard 2008	118	America	Retrospective	48/70	NA	NA	NA	III-N2	②
ZG Hui 2021	310	China	RCT	140/170	50.0Gy	3DCRT and IMRT	NA	IIIa-N2	①②③④
JM Sun 2017	101	Korea	RCT	52/50	50.0Gy	3DCRT	NA	III-N2	①②③④
Alex Herskovic 2017	2691	America	Retrospective	516/2175	NA	NA	32.23	IIIa-N2	①②
Hyojung Park 2016	135	Korea	Retrospective	64/71	50.0Gy	3DCRT	NA	III-N2	①②③④⑤⑥

Notes: 2DRT = two-dimensional general radiotherapy, 3DCRT = three-dimensional conformal radiotherapy, IMRT = intensity modulated radiotherapy, ① 3-year overall survival, ② 5-year overall survival, ③ 3-year Disease-free survival, ④ 5-year Disease-free survival, ⑤ 5-year locoregional recurrence-free survival, ⑥ 5-year distant metastasis-free survival, ⑦ 3-year overall survival (N2 single station lymph node metastasis), ⑧ 3-year overall survival (N2 multiple stations lymph node metastasis).

Qualität der Studien:

- all studies were of high quality

Table 1
The included randomized controlled trials were scored according to the Jadad scale.

Author	Published date	Randomization	Blind	Withdrawal and loss of follow-up	Total score
Perry	2007	2	1	0	3
WY Shen	2014	2	1	0	3
JT Wu	2009	2	1	1	4
ZG Hui	2021	2	2	1	5
JM Sun	2017	2	1	1	4

Table 2
The included retrospective studies were scored according to the NOS scale.

Category	Entries	Study																	
		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯		
Section	Representation of the exposure cohort	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	
	Representation of the nonexposed cohort	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	
	Determination of exposure	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	
Comparability	No outcome event occurred before the study began	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	
	Comparability of cases and controls on the basis of the design and analysis	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	
Outcome	Results determination method	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	
	Adequate follow-up time	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	
	Complete follow-up	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	
Total scores		7	7	6	7	7	6	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	7	6

Notes: ① Wei W; ② HH Dai; ③ Kim; ④ LY Su; ⑤ Y Liu; ⑥ CY Mao; ⑦ L Deng; ⑧ X Zhang; ⑨ YL Li; ⑩ W Han; ⑪ Zou; ⑫ Wen Feng; ⑬ Fei Gao; ⑭ J Jin; ⑮ Douillard; ⑯ Alex Herskovic; ⑰ Hyojung Park.

Studienergebnisse:

- meta-analysis showed that POCRT could improve 3 and 5 years overall survival (OS) rate (OR = 1.52, 95%CI: 1.05–2.20; OR = 1.30, 95%CI: 1.16–1.46), 3 and 5 years disease-free survival (DFS) rate (OR = 1.34, 95%CI: 1.01–1.76; OR = 1.74, 95%CI: 1.43–2.12), and 5-year locoregional recurrence-free survival (LRFS) rate (OR = 2.69, 95%CI: 1.76–4.11) in patients with stage III-N2 nonsmall cell lung cancer compared with adjuvant postoperative chemotherapy (POCT) alone.
- No improvement in 5-year distant metastasis-free survival (DMFS) rate (OR = 1.14, 95%CI: 0.52–2.52).
- The results of subgroup analysis showed that postoperative sequential chemoradiotherapy could improve the 3 and 5 years OS rate (OR = 2.06, 95%CI: 1.22–3.46; OR = 1.39, 95%CI: 1.21–1.59).
- Three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) or intensity-modulated radiotherapy (IMRT) can improve the 3 and 5 years OS rate (OR = 1.80, 95%CI: 1.09–2.99; OR = 1.31, 95%CI: 1.04–1.66).
- POCRT could improve the 3-year OS rate (OR = 1.88, 95%CI: 1.21–2.92) in patients with N2 single-station lymph node metastasis compared with POCT alone.

Fazit der Autoren

In conclusion, Compared with POCT alone, adjuvant POCRT can significantly improve the overall survival rate of patients with NSCLC after R0 resection of stage III-N2, especially in patients with N2 single-station lymph node metastasis. Accurate radiotherapy techniques such as 3DCRT or IMRT are recommended, and postoperative sequential chemoradiotherapy is the best treatment mode.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie Leitlinie, 2024 [5,6]

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

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungen durch evidenzbasierte und formal konsentiertere 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:

- Zu den unter Kapitel 3 aufgeführten Schlüsselfragen wurden systematische Recherchen durchgeführt. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sondern dies erst im Rahmen der Aktualisierung zur Version 4 (2024) erfolgt, werden die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert.
- Für zusätzlich berücksichtigte Arzneimittelstudien zu den Therapieempfehlungen in den Stadien SCLC und NSCLC wurde auf die Recherchen und Bewertungen zurückgeriffen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) zur Verfügung standen (siehe Kapitel 11.1). Die Bewertungen erfolgten hier auf der Grundlage der GRADE-Systematik (siehe <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/> bzw. auch <https://www.ebm-netzwerk.de/de/service/ressourcen/ebm-glossar>) durch das OL-Office (Gregor Wenzel und Halina Kirsch). Diese Bewertung ist in den entsprechenden Evidenztabelle abgeildet.

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/O), 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: Konsensusstärke

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

Empfehlungen

8 Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

8.3 Stadium I/II

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

8.3.2 Therapie bei funktionell operablen Patienten

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

8.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium I / II soll bei adäquater Lungenfunktion und fehlenden Kontraindikationen eine radikale Resektion angeboten werden, deren Ziel die R0-Tumorentfernung ist.	
Level of Evidence 2a	[528] , [595] , [596] , [597] , [598] , [599] , [600] , [601] , [602] , [593] , [603] , [604]	
	Starker Konsens	

8.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	<p>Beim NSCLC im Stadium I/II soll bei ausreichender kardiopulmonaler Funktion die radikale Resektion als Lobektomie durchgeführt werden.</p> <p>Bei Tumoren ≤ 2cm im äußeren Drittel des Parenchymmantels und zytologisch oder histologisch gesichertem N0-Status ist eine anatomische Segmentresektion der Lobektomie hinsichtlich Kuration ebenbürtig, sofern am Lungenparenchym ein Resektionsabstand erzielt werden kann, der größer ist als der Tumordurchmesser.</p>	
Level of Evidence 1b	[595] , [596] , [376] , [528] , [598] , [605] , [601] , [606] , [607] , [608] , [609]	
	Starker Konsens	

8.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC im Stadium I und II werden nach minimal-invasiver VATS- oder RATS-Lobektomie im Vergleich zur konventionellen offenen Lobektomie - bei gleichwertigem onkologischem Ergebnis - weniger postoperative Komplikationen und weniger postoperative Schmerzen beobachtet, woraus eine verbesserte Lebensqualität und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt resultiert. Deswegen sollte die minimalinvasive Lobektomie der konventionellen offenen Lobektomie beim NSCLC im Stadium I und II vorgezogen werden.	
Level of Evidence 2a	[610] , [611] , [612] , [613] , [614] , [615] , [616]	
	Starker Konsens	

8.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten, die einer kurativen Resektion zugeführt werden, soll eine systematische Lymphknotendissektion erfolgen, um ein genaues Staging zu ermöglichen und um möglicherweise die Prognose zu verbessern.	
Level of Evidence 1b	[617] , [618] , [619] , [620] , [621] , [622] , [623]	
	Starker Konsens	

8.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Brustwandinfiltration ist eine R0-Situation entscheidend und es soll eine en bloc Resektion angestrebt werden.	
Level of Evidence 3	[528] , [624] , [625] , [626] , [627] , [628] , [629]	
	Starker Konsens	

8.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei einer Pleurainvasion ohne tiefere Brustwandinfiltration kann eine extrapleurale Lyse erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei tieferer Brustwandinfiltration soll eine Vollwandresektion durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Nach R1-Resektion sollten im Thorax-Onkologischen Tumorboard die weiteren Therapiemöglichkeiten (z.B. Nachresektion oder Strahlentherapie) besprochen werden.	
Level of Evidence 3b	[630]	
	Starker Konsens	

8.3.3 Präoperative Systemtherapie



8.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC im Stadium I führte eine präoperative Chemotherapie in randomisierten Studien bislang weder zu einer Verlängerung der rezidivfreien noch der Gesamtüberlebenszeit und wird deshalb außerhalb von Studien nicht empfohlen.	
Level of Evidence 1	[649] , [650] , [651] , [652] , [653]	
	Starker Konsens	

8.23	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Beim NSCLC 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.	
Level of Evidence 3	[649] , [650] , [654] , [651] , [652] , [653] , [655]	
	Konsens	

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium II und $\geq 1\%$ PD-L1-Expression (ohne EGFR und ALK Alteration) und Empfehlung einer Induktionstherapie, sollte eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[655] , [656] , [657] , [658]	
	Starker Konsens	

8.3.4 Postoperative Systemtherapie

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion soll Patienten mit NSCLC im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden, wenn keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde.	
Level of Evidence 1a	[660] , [661] , [662] , [663] , [664]	
	Starker Konsens	

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach der Resektion beginnen.	
Level of Evidence	[665] , [666] , [667]	
	Starker Konsens	

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	In der adjuvanten Chemotherapie soll bei Patienten mit NSCLC im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[668] , [663] , [664] , [660]	
	Starker Konsens	

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Level of Evidence 1b	[669] , [670]	
	Konsens	

8.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium II mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[671] , [672]	
	Starker Konsens	

8.30	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium II (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[673]	

8.3.5 Postoperative Radiotherapie

8.31	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium I und II soll nach R0-Resektion eine adjuvante Strahlentherapie <u>nicht</u> angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[690] , [680] , [691] , [692] , [693] , [694] , [695] , [696]	
	Starker Konsens	

8.3.6 Flowchart Stadium I/II

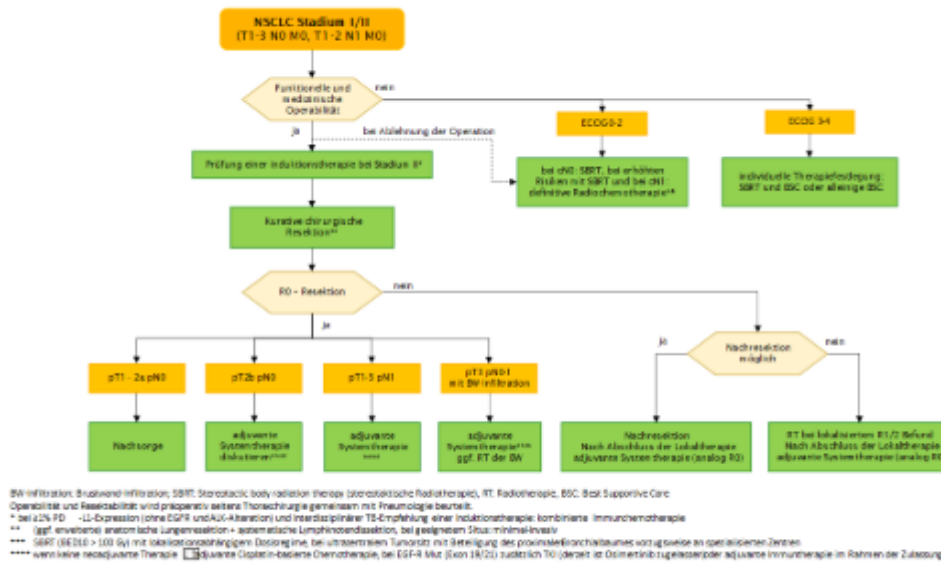


Abbildung 12: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium I/II

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

8.44	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Beim NSCLC im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen.	
Level of Evidence 1a	[778] , [779] , [780] , [781] , [782] , [689] , [783] , [663] , [708] , [677] , [680] , [681] , [666] , [784]	
	Starker Konsens	
8.45	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Die adjuvante Chemotherapie beim NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 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 1b	[703] , [781] , [782] , [788] , [789] , [790] , [791] , [792] , [793] , [794] , [795] , [796] , [797] , [798] , [799] , [800] , [801] , [677] , [680] , [681] , [666] , [688] , [802] , [768] , [803] , [784]	
	Starker Konsens	

8.46	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Bei Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen.	
	Starker Konsens	
8.47	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA1 und IIIA2 und einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R) soll nach kompletter Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[669] , [670]	
	Starker Konsens	
8.48	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) soll, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[671] , [672]	
	Starker Konsens	
8.49	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach primärer R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, unabhängig vom PD-L1 Status eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 1 Jahr angeboten werden.	
Level of Evidence 1	[673]	

8.50	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	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.	
Level of Evidence 2a	[703] , [821] , [822] , [823] , [824] , [825] , [826] , [827] , [828] , [829] , [614] , [352] , [619] , [693] , [807] , [830]	
	Starker Konsens	
8.51	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im NSCLC-Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden.	
Level of Evidence 1a	[832] , [833] , [834] , [835] , [836] , [837] , [838]	
	Starker Konsens	

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

8.52	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad A	Patienten mit NSCLC 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 1a	[841] , [842] , [780] , [843] , [844] , [845] , [846] , [847] , [848] , [695] , [795] , [804] , [827] , [849] , [850] , [851] , [852] , [853] , [854] , [855] , [856] , [857] , [858] , [358] , [768] , [830] , [859] , [860]	
	Konsens	

8.53	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Wird bei Patienten mit NSCLC Stadium IIIA3 im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[703] , [795] , [804] , [862] , [863] , [864] , [865]	
	Konsens	

8.54	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIA3 und $\geq 1\%$ PD-L1-Expression kann im Rahmen einer Induktion eine kombinierte Immunchemotherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	[655] , [656]	
	Starker Konsens	

8.55	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad B	Bei alleiniger Induktionschemotherapie sollte nach Operation und R0-Resektion eines NSCLC 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.	
Level of Evidence 2b	[804] , [868] , [869] , [870] , [871] , [836] , [833] , [872] , [873] , [874] , [875] , [876] , [877] , [822] , [709] , [878] , [879]	
	Starker Konsens	

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

8.56	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2024
EK	In den Subgruppen NSCLC 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 8.52 und 8.53) abgewogen werden.	
	Starker Konsens	

8.58	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2024
Empfehlungsgrad 0	Für selektierte Patienten mit NSCLC 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.	
Level of Evidence 1b	[726] , [897] , [699] , [898] , [847] , [848] , [892] , [796] , [893] , [854] , [899] , [703] , [900] , [804] , [768] , [901] , [902] , [822]	
	Starker Konsens	

8.59	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei NSCLC Patienten mit resektablen Tumoren im Stadium IIIB, nur T3N2, und $\geq 1\%$ PD-L1-Expression kann im Rahmen einer Induktion eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	[655] , [656]	
	Starker Konsens	

8.5.7 Algorithmen Stadium III

Algorithmus IIIA prätherapeutisch

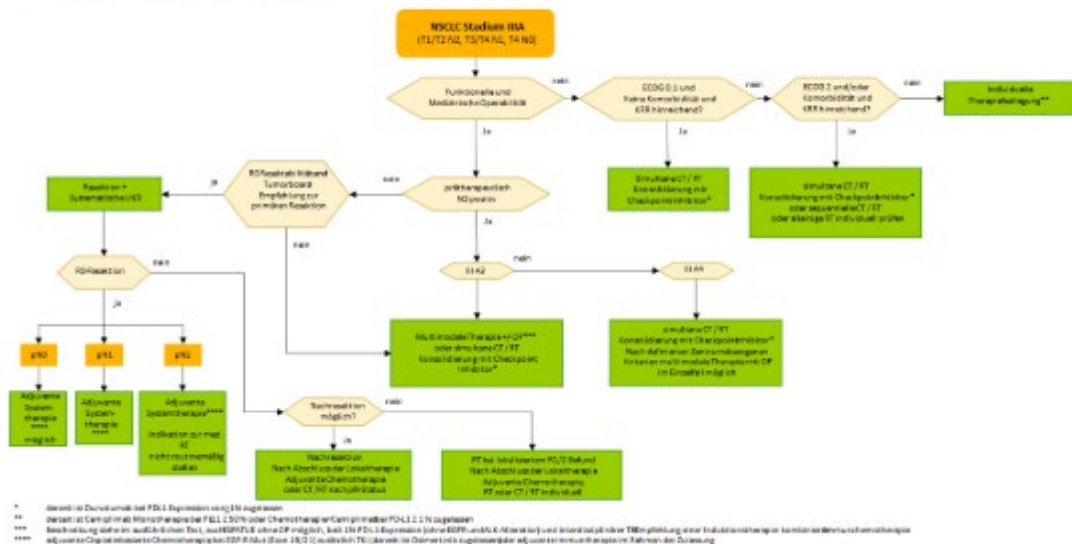


Abbildung 14: Flowchart NSCLC Stadium IIIA

Algorithmus IIIB prätherapeutisch

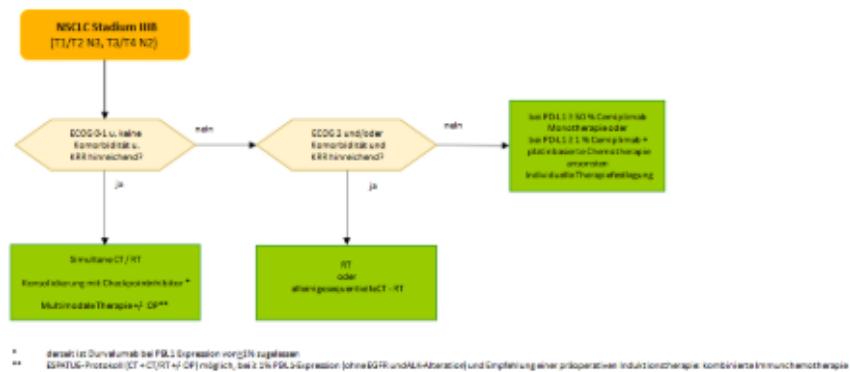


Abbildung 15: Flowchart zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB

Algorithmus IIIC prätherapeutisch



Abbildung 16: Flowchart NSCLC Stadium IIIC

Daly N et al., 2024 [3].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update.

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:

- In 2021, ASCO published a guideline on the management of stage III non–small cell lung cancer (NSCLC) → **Daly, M. E. et al., 2022 [2]** and in 2023, a rapid update of selected recommendations was issued. → **Singh, N. et al., 2023 [12]**
- One randomized controlled trial (RCT), the phase III LAURA trial, presented as an abstract at the ASCO annual meeting and subsequently published in 2024, prompted another update to the recommendations.

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 Grades⁷

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

Anmerkung: Die Empfehlungen stammen vor allem aus der Original LL, ergänzt um die Updates.

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).
- Recommendation from Update: Patients with stage III NSCLC who are planned for surgical resection should receive neoadjuvant chemoimmunotherapy, neoadjuvant chemotherapy, or neoadjuvant concurrent chemoradiation (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; 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).
- Recommendations from Update: For recommendations regarding the use of adjuvant atezolizumab after complete resection of stage IB-IIIa NSCLC, please refer to the IMPOWER-010 trial discussed in the rapid update on guidelines for adjuvant treatment after complete resection of stage I-III NSCLC.

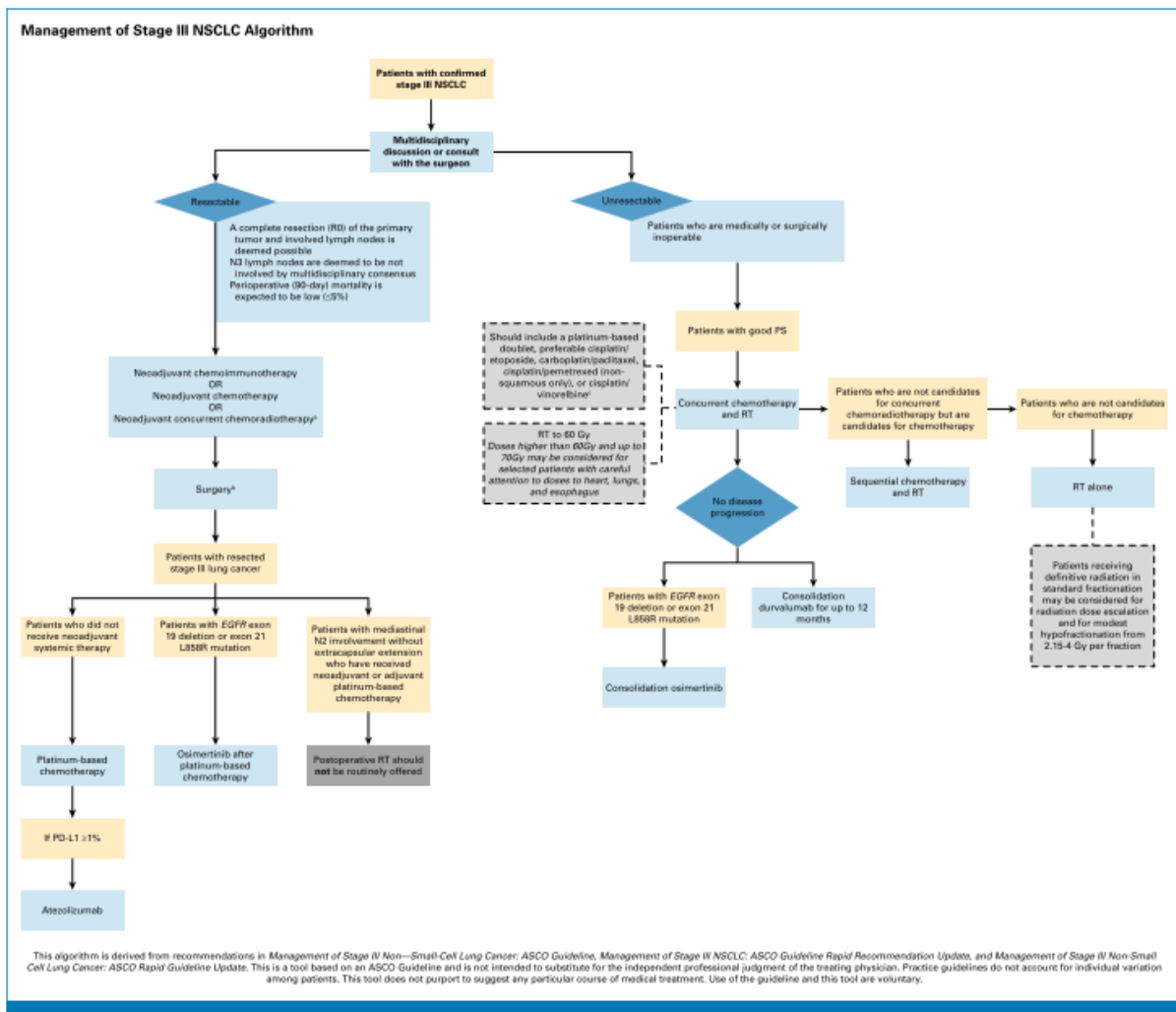


FIG 1. Management of stage III NSCLC algorithm. Arrows with dotted lines indicate that the level of obligation is a "May" (Moderate) recommendation. ^aResectable superior sulcus tumors. ^bPatients with stage III NSCLC generally should not be excluded from consideration for surgery by nonsurgical physicians. ^cCarboplatin may be substituted for cisplatin in patients with contraindications to or deemed ineligible for cisplatin. CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; NSCLC, non-small cell lung cancer; PET, positron emission tomography; PS, performance status; RT, radiation therapy.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [8].

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 too
- 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].

Update-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 neo-adjuvant 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

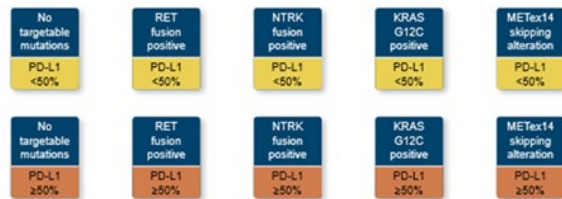
We have produced treatment pathways bringing together NICE recommended treatment options from this guideline and relevant technology appraisal guidance on advanced non-small-cell lung cancer (squamous and non-squamous). The treatment pathways cover the recommended treatment options at each decision point.

<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

Squamous pathways



Non-squamous pathways



Click on any of the starting points to go to the page showing that care pathway



To return to this page, click on the home icon at the top left of any page



Grey box: funded by Cancer Drugs Fund

TA000

Red arrows indicate disease progression

Blue arrows indicate NHSE policy

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

Pisters K et al., 2022 [11].

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 Grades⁷

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 7th edition staging system used in the studies as opposed to the current 8th edition staging system for lung cancer.⁵

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-III A 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: Strong²).
- 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: Intermediate⁴; 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 01 of 12, January 2025)
am 02.01.2025

#	Suchschritt
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	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	nsclc*:ti,ab,kw
5	{Banna, #1, #3-#4}
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 02.01.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

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

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]
2	Lung Neoplasms/therapy[mh]
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*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((((#6) AND ("2020/01/01"[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]))) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews
8	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]

#	Suchschritt
9	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
10	(#9) 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])
11	#8 OR #10
12	(#11) 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 synthes*[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 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 synthes*[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 synthes*[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])
13	((#12) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("retracted publication"[Publication Type] OR "retraction of publication"[Publication Type] OR "preprint"[Publication Type])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
14	(#13) NOT (#7)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.01.2025

- 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)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Banna GL, Hassan MA, Signori A, Giunta EF, Maniam A, Anpalakhan S, et al.** Neoadjuvant chemo-immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024;7(4):e246837.
2. **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.
3. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Management of Stage IIIINGEP.** Management of stage III non-small cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2024;42(25):3058-3060.
4. **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.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langvers. 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 02.01.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
7. **Li D, Li W, Pang Y, Xu L, Xu X.** The effect of adjuvant chemoradiotherapy on survival after R0 resection for stage III-N2 nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(28):e29580.
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 08.03.2024. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 02.01.2025]. (NICE guideline 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
9. **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.
10. **Papaporfyriou A, Bartziokas K, Apeessos I, Mueller J, Leivaditis V, Koletsis E, et al.** Comparative efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy with Nivolumab vs. Pembrolizumab in resectable non-small cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol* 2024;31(10):6289-6299.
 11. **Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N, Adjuvant Systemic T, Adjuvant Radiation Therapy for Stage IIINGEP.** 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.
 12. **Singh N, Daly ME, Ismaila N, Management of Stage IIINGEP.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2023;41(27):4430-4432.
 13. **Wang L, Chen W, Xu X, Chen W, Bao D, Zhang Y, et al.** Effect of postoperative radiotherapy on survival in patients with completely resected and pathologically confirmed stage N2 non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2023;14:20406223231195622.
 14. **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.
 15. **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.
 16. **Zhang SL, Tian Y, Yu J, Zhang JH, Sun L, Huang LT, et al.** Is neoadjuvant immunotherapy necessary in patients with programmed death ligand 1 expression-negative resectable non-small cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2024;191:107799.
 17. **Zhang W, Dai T, Wang D, Zhu Y, Hua W.** Efficacy of neoadjuvant PD-1/PD-L1 inhibitor in resectable NSCLC: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2024;24(1):1522.
 18. **Zhang W, Liang Z, Zhao Y, Li Y, Chen T, Li W, et al.** Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy followed by adjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis of phase 3 clinical trials. *Front Immunol* 2024;15:1359302.

[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.2016.01.021>

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.: 2024-B-331

Verfasser	
Institution	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)
Sachverständige	
Datum	6. Februar 2025

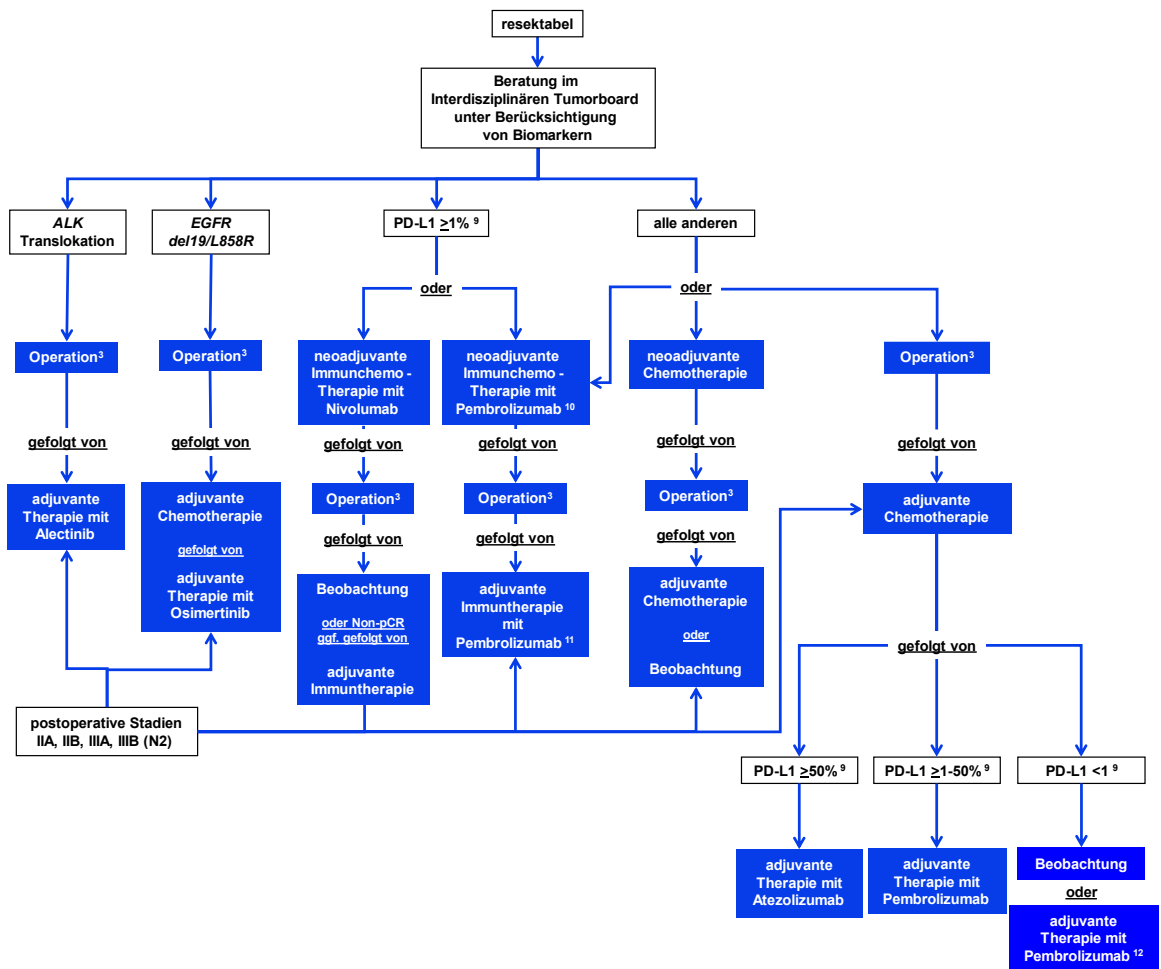
Indikation
neoadjuvante Behandlung und adjuvante Behandlung nach chirurgischer Resektion bei Patienten mit resezierbarem (Tumore ≥ 4 cm oder nodal positivem) NSCLC
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Der Stellenwert der neoadjuvanten (perioperativen) Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) hat sich in den letzten Jahren verändert. Empfohlen bei Pat. mit resektablem NSCLC in den IIA-IIIB(N2) nach UICC 8 (Tumore ≥ 4 cm oder nodal positiv) werden diese neoadjuvanten und adjuvanten Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALK+: adjuvante Therapie mit Alectinib - EGFR del19/L8585R: adjuvante Chemotherapie, gefolgt von Osimertinib (hier auch Stadium IB) - PD-L1 $\geq 1\%$: <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvante Immunchemotherapie mit Nivolumab, gefolgt von Operation, ggf. gefolgt von Nivolumab - PD-L1 unabhängig <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvante Immunchemotherapie mit Pembrolizumab, postoperativ gefolgt von Pembrolizumab (PD-L1 positiv) oder adjuvanter Chemotherapie (PD-L1 negativ) • neoadjuvante Chemotherapie (bei PD-L1 negativ), gefolgt von adjuvanter Chemotherapie - Operation: gefolgt von adjuvanter Chemotherapie, gefolgt von (alphabetische Reihenfolge):

- PD-L1 $\geq 50\%$: Atezolizumab
- PD-L1 $\geq 1-50\%$: Pembrolizumab
- PD-L1 $< 1\%$: Beobachtung oder Pembrolizumab

Die Empfehlungen zur multimodalen Therapie basieren auf der Beratung im Interdisziplinären Tumorboard [1-3].

Stand des Wissens

Ein Algorithmus für Pat. in den klinischen Stadien IIA-IIIa sind in der Abbildung dargestellt [1]:



Der Stellenwert der neoadjuvanten, systemischen Therapie ändert sich aktuell [1-3]. Bezüglich der alleinigen, Platin-basierten Chemotherapie galt früher, dass die Induktionstherapie einen günstigen Einfluss auf das Ansprechen, das mediastinale Downstaging, und die Rate pathologischer Komplettremissionen der mediastinalen Lymphknoten hat, aber die progressionsfreie Überlebenszeit (PFÜ) und die Gesamtüberlebenszeit (ÜLZ) nicht signifikant verlängert. Konzeptionell hat die neoadjuvante Therapie mit CPI den Vorteil, dass zu diesem Zeitpunkt keine potenziell immunsuppressiven Maßnahmen durchgeführt wurden und dass eine breite T-Zell-Stimulation durch

den Tumor erfolgen kann. Ein Proof-of-Principle hierfür wurde beim Melanom erbracht. Die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

ALK positiv

In der ALINA Studie führte die adjuvante Therapie mit Alectinib über 2 Jahre bei Pat. mit einer ALK Translokation in den Stadien IB, II und IIIA (UICC7) (II-III B N2 UICC8) nach einer R0 Resektion gegenüber einer adjuvanten, platinhaltigen Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,24; $p < 0,001$) und zur Reduktion des Risikos einer ZNS Metastasierung um 88% (HR 0,22) [4]. Die Daten zum Einfluss auf die ÜLZ sind noch nicht reif. Obwohl die Studie Alectinib und adjuvante Chemotherapie miteinander verglich, ist unklar, welche Auswirkungen der Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie in der Situation hat. Alectinib ist in dieser Indikation zugelassen. Zu beachten ist auch hier der Einfluss von Änderungen in der Stadienklassifikation, die Zulassung umfasst Pat. mit einer Tumorgroße $> 4\text{cm}$.

EGFR positiv

In der ADAURA-Studie führte die adjuvante Therapie mit Osimertinib über 3 Jahre bei Pat. mit einer *EGFR* Common mutation (*del19, L858R*) in den Stadien IB, II und IIIA (UICC7) (IB-III B N2 UICC8) nach einer R0 Resektion gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,17; $p < 0,001$), zur Reduktion des Risikos einer ZNS Metastasierung um 90 % [5] und zur Verlängerung der ÜLZ in den Stadien II-III A (UICC7) (HR 0,49, $p < 0,001$ [137]. Bei 76 % der Pat. wurde Osimertinib im Anschluss an eine adjuvante, platinhaltige Chemotherapie gegeben.

Neoadjuvante Therapie (ALK negativ, keine EGFR Mutation del19/L8585R)

In der Studie CheckMate 816 wurden Pat. in den UICC 7 Stadien IB – IIIA (UICC8 II bis III B (N2) neoadjuvant mit 3 Zyklen einer Chemotherapie +/- Nivolumab behandelt. Nivolumab führte in der Gesamtpopulation gegenüber Placebo zur Steigerung der Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR) von 2,2 auf 24 % und zur signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (EFS, HR 0,497). Die Zulassung der EMA ist beschränkt auf Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 %. In dieser Subpopulation zeigte sich auch eine signifikante Verlängerung der ÜLZ (HR 0,372; $p = 0,0019$) [6]. Pat. konnten im Anschluss an die Operation 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie erhalten (nur 15% der Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie). Nivolumab ist in dieser Indikation für die EU und die Schweiz zugelassen.

In der Placebo-kontrollierten Studie KEYNOTE-671 führte die Kombination Cisplatin-haltiger Chemotherapie mit Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie bei Pat. in den Stadien II, IIIA und III B (N2 Stadium) zur Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen (18,1 vs 4,0 %), zur Verlängerung der ereignisfreien (HR 0,58; $p < 0,001$) und der Gesamt-ÜLZ (HR 0,72; $p = 0,00517$) [7, 8]. Im Anschluss an die Operation erfolgte eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab alle 3 Wochen über 13 Zyklen. Pembrolizumab ist in dieser Indikation unabhängig von der PD-L1 Expression für die EU zugelassen. Allerdings zeigte sich in der Subgruppe der Pat. mit einer PD-L1 Expression < 1 % zwar ein signifikanter Unterschied gegenüber dem Kontrollarm im ereignisfreien Überleben (HR 0,72, CI 0,54-0,97) (Update ESMO IO 2024), nicht aber nicht im Gesamt-ÜLZ, so dass hier eine besonders

sorgfältige, individuelle Abwägung von Nutzen und Schaden erforderlich ist.

Möglicherweise profitieren vor allem Pat., die keine pathologische Komplettremission (non-pCR) erreicht haben, von der adjuvanten einjährigen Immuntherapie. Ergebnisse aus prospektiv randomisierten Studien und/oder aus Metaanalysen zu dieser Annahme fehlen.

Bei Kontraindikationen gegen den Einsatz eines Immuncheckpoint-Inhibitors kann die neoadjuvante, Platin-basierte Therapie ohne CPI erfolgen [1-3].

Adjuvante Therapie (ALK negativ, keine EGFR Mutation del19/L8585R)

Falls initial die Entscheidung für eine Operation getroffen wurde, und ein pathohistologisches Stadium IIA-III A resultiert, wird nach einer R0 Resektion 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 [9]. In der Langzeit-Metaanalyse von mit Cisplatin / Vinorelbin behandelten Pat. lag die 5-Jahresüberlebensrate um 11,6 % höher als in der Kontrollgruppe. Die besten Daten liegen für die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin vor [9]. Bei klaren Kontraindikationen gegen Cisplatin kann eine Carboplatin-haltige adjuvante Therapie eingesetzt werden. Im Anschluss wird eine Immuntherapie empfohlen:

- PD-L1 Expression ≥ 50 %
 - o In der IMpower010-Studie bei Pat. mit NSCLC in den Stadien IB-III A (UICC7), II-III B (N2) UICC8) nach adjuvanter platinhaltiger Chemotherapie führte eine anschließende Immuntherapie mit Atezolizumab über 16 Zyklen zu einer signifikanten Verlängerung der PFÜ (HR 0,81). Die Unterschiede waren deutlicher bei Pat. in den höheren Erkrankungsstadien, und bei höherer Expression von PD-L1. Die Zulassung beschränkt die Indikation auf Pat. mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, hohem Rezidivrisiko und Ausschluss einer *EGFR* bzw. *ALK* Alteration. In dieser Patientenpopulation zeigten die Überlebensdaten einen signifikanten Vorteil für die Therapie mit Atezolizumab (HR 0,42; $p < 0,001$) [10, 11].
- PD-L1 Expression ≥ 1 %
 - o In der Keynote 091 Studie wurden Pat. in den Stadien IB-III A (UICC7) nach Operation einer Immuntherapie mit Pembrolizumab zugeführt. 86 % der Pat. hatten vorher eine adjuvante, platinhaltige Chemotherapie erhalten. Pembrolizumab führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (HR 0,76; $p = 0,0014$) [12]. Im Unterschied zur Atezolizumab-Studie konnte kein signifikanter Vorteil in der präspezifizierten Subgruppe der Pat. mit einer PD-L1 Expression von ≥ 50 % nachgewiesen werden (HR 0,82, $p = 0,17$) [13]. Exploratorische Analysen deuten darauf hin, dass molekular definierte Subpopulationen (*EGFR* Common Mutation, *ALK* Translokation, *ROS1* Translokation, *RET* Genfusionen, *NTRK* Alterationen) möglicherweise weniger von der adjuvanten Immuntherapie als die Gesamtpopulation profitieren.
- PD-L1 Expression < 1 %
 - o In einer Subgruppen-Analyse von Keynote 091 zeigte sich bei Pat. mit einer PD-L1 Expression < 1 % kein signifikanter Unterschied zwischen dem Pembrolizumab- und dem Kontrollarm [13]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Analyse auf z. T. sehr kleinen Biopsien beruht. Die Zulassung für Pembrolizumab ist nicht an den Grad der PD-L1-Expression gebunden.

- Ausnahmen
 - Bei Pat. mit den Treiberalterationen *ROS1*, *RET* und *NTRK* bringt der Einsatz von CPI in der nicht-kurativen Situation mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Vorteil. Ihr Wert in der adjuvanten Situation ist bei diesen Pat. nicht gesichert. Für eine belastbare Entscheidungsgrundlage ist die frühe molekularpathologische Testung auf die relevanten genetischen Alterationen bei Erstdiagnose erforderlich. Bei entsprechendem Nachweis ist eine adjuvante Immuntherapie ggf. nicht indiziert. Die Kostenübernahme für diese Testung ist derzeit in Deutschland nicht gesichert.
- Therapiedauer
 - In der Mehrzahl der Studien zur neoadjuvanten Kombination von Chemotherapie mit einem CPI wurde die Immuntherapie als adjuvante Therapie über einen begrenzten Zeitraum fortgesetzt.

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

Bei sehr großen Tumoren, bei zentraler Lage mit sehr enger Beziehung zu großen Gefäßen, Mediastinum oder mediastinalen Organen, bei möglicherweise Lappen-überschreitendem Wachstum oder anatomischen Besonderheiten ist die Einschätzung der Chance einer R0-Resektion schwierig – auch bei Einsatz der optimalen Imaging-Verfahren (Angio-CT, PET-CT, MRT, Angio-MRT, Doppler-Echokardiographie) und nicht immer präoperativ erkennbar. In diesen Situationen sind lokal ablative Verfahren wie definitive Radiochemotherapie oder Induktionstherapie gefolgt von Operation dann eventuell +/- postoperativer Immuntherapie zu berücksichtigen.

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 oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Non-small lung cancer, Version 3.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2025. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al.: Alectinib in Resected *ALK*-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: N Engl J Med 390_1265-1276, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2310532](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532)

5. Tsuboi M, Herbst RS, John T et al.: Overall survival with Osimertinib in resected *EGFR*-mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 389:137-147, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594)
6. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.: Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 386:1973-1985, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2202170](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170)
7. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H et al.: Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 404:1240-1252, 2024. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)01756-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01756-2)
8. Wakelee H, Liberman M, Kato et al.: Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 389:491-503, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302983](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983)
9. 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
10. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5)
11. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol* 34:907-919, 2023. DOI: [10.1016/j.annonc.2023.07.001](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.001).
12. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S et al.: Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:1274-1286, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00518-6)
13. Oselin K, Shim BY, Okada M et al.: ASCO 2023, Abstract. [Pembrolizumab vs placebo for early-stage non-small-cell lung cancer after resection and adjuvant therapy: Subgroup analysis of patients who received adjuvant chemotherapy in the phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091 study. | Journal of Clinical Oncology](#)