

Neoadjuvante Therapie des resektablen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Neoadjuvant therapy for resectable non-small cell lung cancer



Authors

Katrin Welcker¹, Danny Jonigk², Cornelia Kropf-Sanchen³, Amanda Tufman⁴, Andreas Draube⁵, Albrecht Stenzinger⁶, Mohamed Zatar⁷, Michael Thomas⁸

Institute

- 1 Klinik für Thoraxchirurgie, Kliniken Maria Hilf GmbH, Mönchengladbach, Deutschland
- 2 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland
- 3 Sektion Pneumologie, Universitätsklinikum Ulm Klinik für Innere Medizin II, Ulm, Deutschland
- 4 Medizinische Klinik V, LMU Faculty of Medicine, München, Deutschland
- 5 Klinik für Hämatologie und Onkologie, Innere Medizin IV, St. Vinzenz Hospital, Köln, Deutschland
- 6 Molekularpathologisches Zentrum, Universitätsklinikum Heidelberg Pathologisches Institut, Heidelberg, Deutschland
- 7 Klinik für Thoraxchirurgie (Thoraxzentrum), Evangelische Lungenklinik Berlin, Berlin, Deutschland
- 8 Thorakale Onkologie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Schlüsselwörter

neoadjuvant, kombinierte Chemoimmuntherapie, multimodal, interdisziplinäres Tumorboard, Chirurgie, Regressionsgrading

Key words

neoadjuvant, combined chemo immunotherapy, multimodal, interdisciplinary tumor board, surgery, regression gradient

eingereicht 11.6.2024

akzeptiert nach Revision 25.10.2024

online publiziert 6.12.2024

Bibliografie

Pneumologie 2025; 79: 16–24

DOI 10.1055/a-2465-4830

ISSN 0934-8387

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Katrin Welcker, Klinik für Thoraxchirurgie, Kliniken Maria Hilf GmbH, Viersener Straße 450, 41063 Mönchengladbach, Deutschland

Katrin.Welcker@mariahilf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlungsaussichten beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) haben sich durch die Integration von Immuncheckpoint-Inhibitoren in multimodale Therapiekonzepte deutlich erweitert. Aktuell rücken kombinierte, Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapiekonzepte auch in frühe, resektable Stadien des NSCLC vor. Die neoadjuvante und perioperative Chemoimmuntherapie eröffnet einen vielversprechenden neuen präoperativen Behandlungsansatz, impliziert aber auch einige neue Fragen und Herausforderungen. Mit den erweiterten perioperativen Therapiemöglichkeiten und der Aussicht auf eine weitere mögliche Verbesserung der Rezidivfreiheit nach Tumorsektion verschiebt sich damit auch die Notwendigkeit, therapierelevante Befunde zur Bildgebung, molekularen und histopathologischen Diagnostik frühzeitig und umfassend zu erheben, weiter nach vorne: Alle Patienten mit Lungenkarzinom sollen unabhängig von der Therapieintention in einem interdisziplinären Tumorboard mit thoraxonkologischer Schwerpunktexpertise vorgestellt werden. Dies ist regelhaft in zertifizierten Lungenkrebszentren gegeben. Ein standardisiertes Vorgehen trägt zur optimierten prä-

therapeutischen Diagnostik bei und erleichtert die Abstimmung für das bestmögliche multimodale Vorgehen im interdisziplinären Tumorboard. Bei zentral gelegenen resektablen Tumoren erhöhen sich durch die neoadjuvante Behandlung z.B. die Aussichten auf ein möglichst parenchymsparendes Vorgehen. Einige Fragestellungen lassen sich noch nicht abschließend beantworten. Die perioperative Systemtherapie mit molekular-zielgerichteten und Immuncheckpoint-Inhibitoren ist Gegenstand zahlreicher laufender Studien. Die erhebliche Dynamik bei den Neuzulassungen und die Entwicklung perioperativer Therapiekonzepte macht eine kontinuierliche Anpassung der diagnostischen Algorithmen und Standards erforderlich. Die Integration in die prächirurgische Standardroutine macht eine zügige Einordnung der relevanten Befunde sowie enge Abstimmung zwischen den diagnostischen und interventionellen Fachdisziplinen unerlässlich.

ABSTRACT

Treatment perspectives for non-small cell lung cancer (NSCLC) have been significantly expanded by the integration of immune checkpoint inhibitors into multimodal therapy concepts. Currently, combined, immune checkpoint-inhibitor-based therapy concepts are also advancing into early, resectable stages of NSCLC. Neoadjuvant and perioperative chemoimmunotherapy opened up a promising new preoperative treatment approach, but also raises some new

questions and challenges. With the expanded perioperative treatment options and the perspective on a further improvement in the absence of recurrence after tumor resection, there is push towards comprehensively collecting therapy-relevant findings for imaging, molecular and histopathological diagnostics at an early stage. All patients with lung carcinoma, regardless of the therapy intention, should be presented to an interdisciplinary tumor board with thoracic oncological expertise. This is regularly given in certified lung cancer centers.

A standardized procedure contributes to optimized pretherapeutic diagnostics and facilitates coordination for the best possible multimodal approach in the interdisciplinary tumor board. In the case of centrally located resectable tumors, for example, neoadjuvant treatment increases the chances of a procedure that is as parenchymal sparing as possible. Some questions cannot yet be answered conclusively. Perioperative systemic therapy with molecular-targeted and immune checkpoint inhibitors is the subject of numerous ongoing studies. The considerable dynamics in newly approved therapies and the development of perioperative therapy concepts require continuous adaptation of diagnostic algorithms and standards. Integration into standard pre-surgical routine makes rapid classification of the relevant findings as well as close coordination between the diagnostic and interventional disciplines essential.

Einleitung

Bei etwa 20–25% der Erwachsenen, bei denen ein NSCLC diagnostiziert wird, besteht die Option auf eine potenziell kurative, chirurgische Resektion des Tumors [1]. In Anbetracht des hohen 5-Jahres-Rezidivrisikos, das nach alleiniger chirurgischer Therapie je nach Stadium (I–III) etwa 21–55% betragen kann [2], werden prä- bzw. postoperative Therapiekonzepte benötigt, die das ereignisfreie Überleben bzw. systemische Rezidivrisiko der Patienten verbessern. Einer Metanalyse zufolge zeigt sich eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich ca. 5%, wenn eine konventionelle neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wird. Ferner wird die Zeitdauer bis zum lokoregionären Rezidiv verlängert, wenn auch nicht signifikant [3]. Gegenwärtig werden daher verschiedene kombinierte Ansätze im Rahmen eines präoperativen bzw. perioperativen multimodalen Therapiekonzepts untersucht, die u. a. auch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie zielgerichteten Substanzen vorsehen. Das erste zugelassene rein neoadjuvante Therapiekonzept basiert auf der randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 816, in der die Kombination von Nivolumab und Chemotherapie mit der präoperativen alleinigen Standardchemotherapie in den Stadien IB, II und IIIA (7. Auflage der Staging-Kriterien der American Joint Committee on Cancer [AJCC]) verglichen wurde [4]. Die Rate für ein komplettes pathologisches Ansprechen (pCR) in den Stadien II–IIIA und bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1 $\geq 1\%$) war nach 3 Zyklen Che-

moimmuntherapie signifikant höher als nach platinbasierter Chemotherapie allein (32,1 vs. 2,3%; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 19,0–40,7) [5]. Nach 41,4 Monaten betrug das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) mit alleiniger Chemotherapie 26,7 Monate und war unter der Chemoimmuntherapie noch nicht erreicht (Hazard Ratio [HR]: 0,49; 95%-KI: 0,29–0,83). Das mediane Gesamtüberleben (OS) war in beiden Armen noch nicht erreicht (HR: 0,43; 95%-KI: 0,22–0,83) und die 3-Jahres-Überlebensraten waren mit 84% vs. 68% unter Chemoimmuntherapie signifikant gegenüber alleiniger Chemotherapie erhöht [5]. Basierend auf den Ergebnissen der CheckMate-816-Studie hat die Europäische Kommission im Juni 2023 Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die neoadjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko (Stadium II–III) zugelassen [6]. Seit März 2024 ist für Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko (Stadium II–III) auch das erste perioperative Therapiekonzept für resezierbare NSCLC, basierend auf der KEYNOTE-671-Studie, zugelassen [6]. In der Studie wurde in den Stadien II–IIIB (N2) (8. Auflage der Staging-Kriterien der American Joint Committee on Cancer [AJCC]) die neoadjuvante Kombination von Pembrolizumab und einer cisplatinbasierten Chemotherapie mit anschließender Pembrolizumab-Monotherapie als adjuvante Behandlung nach Resektion vs. neoadjuvanter Chemotherapie und adjuvanter Placebogabe untersucht [7, 8]. Die Rate für ein pCR war in den Stadien II–III

nach 4 Zyklen neoadjuvanter Chemoimmuntherapie signifikant höher als nach platinbasierter Chemotherapie allein (18,1 vs. 4,0%; 95%-KI: 10,1–18,7) [8]. Nach 36,6 Monaten betrug das mediane EFS unter alleiniger Chemotherapie 18,3 Monate und 47,2 Monate unter der Chemoimmuntherapie (HR: 0,59; 95%-KI: 0,48–0,72). Das mediane OS unter alleiniger Chemotherapie lag bei 52,4 Monaten und war unter Chemoimmuntherapie mit anschließender adjuvanter Immuntherapie noch nicht erreicht (HR: 0,72; 95%-KI: 0,56–0,93). Die 3-Jahres-Überlebensraten waren mit 71,3% vs. 64% unter Chemoimmuntherapie und adjuvanter Immuntherapie signifikant gegenüber alleiniger Chemotherapie und adjuvanter Placebokontrolle erhöht [7]. Im Zuge der Herausforderungen und neuen Fragestellungen, die sich in Bezug auf neue multimodale Therapiekonzepte in den frühen Stadien ergeben, wurden von einer interdisziplinären Expertengruppe aus Deutschland Empfehlungen erarbeitet, die eine frühzeitige Abstimmung zwischen den beteiligten Fachdisziplinen erleichtern sollen. Die in der Expertenrunde diskutierten Fragen wurden von Bristol Myers Squibb in Kooperation mit Experten erarbeitet und spiegeln sich im Klinikalltag ergebene Fragestellungen wider. Die Fragen wurden im Voraus der Veranstaltung mit der Moderation abgestimmt und liegen im Interesse von allen Teilnehmern.

Allgemeine Anforderungen

Welche Bedeutung hat das interdisziplinäre Tumorboard?

Konsens: Alle Patienten mit Verdacht auf bzw. gesichertem Lungenkarzinom sollen unabhängig von der Therapieintention in einem interdisziplinären thoraxonkologischen Tumorboard vorgestellt werden. Hinsichtlich der fachdisziplinären Zusammensetzung ist die Beteiligung der Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie, (Molekular-)Pathologie, diagnostischen und interventionellen Radiologie/Nuklearmedizin zu fordern. Für eine optimale interdisziplinäre Interpretation der Befunde wird auch eine pneumoonkologische Schwerpunktexpertise der klinischen Fachdisziplinen vorausgesetzt. Dies ist aufgrund der gebotenen Struktur- und Kompetenzmerkmale z. B. in zertifizierten Lungenkrebszentren gegeben. Die fakultative Einbindung weiterer Fachdisziplinen wie der Neurochirurgie/(Tumor-)Orthopädie und Palliativmedizin ist angezeigt. Eine personelle Kontinuität ist erstrebenswert. Auch ist sicherzustellen, dass die vorgestellten Patienten mit Blick auf Komorbiditätsprofil, Allgemeinzustand und funktionelle Reserven den Vorstellenden vertraut sind.

Hintergrund

Nach einem systematischen Review von Studien im Zeitraum 1995–2015 scheinen Patienten, die in multidisziplinären Tumorboards besprochen werden, grundsätzlich ein akkurateres und vollständigeres präoperatives Staging zu erhalten und eher von neoadjuvanter bzw. adjuvanter Therapiestrategien zu profitieren als Patienten, die nicht im Tumorboard vorgestellt wurden [9]. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte eine registerbasierte Netzwerkanalyse von Patienten mit einem NSCLC im Stadium III, die in einem multidisziplinären Tumorboard besprochen wur-

den [10]. Auch eine unizentrische Kohortenstudie aus Australien hat bei Patienten mit Lungenkarzinom (n = 1197; Zeitraum: 2006–2012) einen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen können [11]. Mit den erweiterten multimodalen bzw. perioperativen Behandlungsmöglichkeiten dürfte der Stellenwert der interdisziplinären Entscheidungsfindung im Tumorboard insbesondere für Patienten im Stadium II zunehmen, bei denen der N-Status präoperativ unklar ist bzw. keine gesicherte N1-Situation vorliegt.

Die prätherapeutische Vorstellung in einem interdisziplinären Tumorboard wird auch in der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom empfohlen, wonach jeder neu diagnostizierte Patient mit Lungenkarzinom in einem thoraxonkologischen Tumorboard vorgestellt werden soll [12, 13].

Welche Patienten sind für die neoadjuvante Chemoimmuntherapie geeignet?

Konsens: Nach bisheriger Datenlage kommt die neoadjuvante Chemoimmuntherapie insbesondere bei Patienten in Betracht, die nach den aktuellen Staging-Kriterien (8. Auflage der AJCC) im präoperativen Staging ein Tumorstadium wie folgt aufweisen:

- Stadium IIIA gemäß PET/CT und invasivem mediastinalen Staging (mittels Bronchoskopie mit endobronchialen Ultraschall/Ösophagoskopie mit ösophagealem Ultraschall [EBUS/EUS], ggf. Mediastinoskopie)
- Stadium IIB (bei pathologisch gesichertem N1-Status mit Evaluation von LK-Station 10/11 mittels EBUS)

Auf Basis der aktuellen Evidenz kann die Indikation für die neoadjuvante Chemoimmuntherapie individuell gestellt werden:

- im Stadium IIA mit präoperativ gesichertem oder unklarem N0-Status (z. B., wenn eine abschließende Beurteilung mittels EBUS/EUS bzw. feingeweblicher Sicherung prätherapeutisch nicht möglich ist)
- im Stadium IIB bei T3N0 (Tumorgröße > 5 cm, aber ≤ 7 cm oder Infiltration von Thoraxwand, N. phrenicus, parietalem Perikard oder zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor)
- im Stadium IIIB denkbar bei lokoregionär resektablem T-Deskriptor und N2-Situation mit Single- bis BiLevel-Manifestation sowie funktionell hinreichender Reserve; Voraussetzung ist ein strukturiertes Staging mit PET/CT und invasivem mediastinalem Staging. Definierende Manifestationen für den T-Deskriptor können sein:
 - T3 (Tumorgröße > 5 cm, aber ≤ 7 cm oder Infiltration von Thoraxwand, N. phrenicus, parietalem Perikard oder zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor)
 - T4 (z. B. Tumorgröße > 7 cm oder einem Karinabefall oder zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lappen wie der Primärtumor)

Im Stadium II und III (gemäß UICC 8) besteht eine zugelassene neoadjuvante und eine perioperative Therapieoption. Neben einer pathologisch gesicherten N1-Erkrankung spricht eine Tumorgröße > 4 cm (ab T2bN0) unabhängig vom Lymphknoten-



befall eher zugunsten der Neoadjuvanz. Bei der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung sollten zudem vorbestehende Komorbiditäten, Nebenwirkungsrisiken und kardiopulmonale Reserve Berücksichtigung finden (► **Abb. 1**).

Hintergrund

Zu den Einschlusskriterien der zulassungsrelevanten Studie CheckMate 816 für die Neoadjuvanz gehörten ein resektables, histologisch bestätigtes NSCLC im Stadium IB (Tumorgroße ≥ 4 cm), II oder IIIA (gemäß 7. Auflage der Staging-Kriterien der AJCC/Union for International Cancer Control [UICC]) sowie eine nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) messbare Tumorerkrankung bei einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. Ausgeschlossen wurden Patienten mit nicht-resektablem oder metastasiertem NSCLC, bekannten EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen [4]. Vor der Randomisierung wurden die Patienten nach Tumor-PD-L1-Status, Stadium und Geschlecht stratifiziert. Eine nach Lymphknotenstatus stratifizierende EFS- oder OS-Analyse in präspezifizierten Subgruppen ist bislang nicht verfügbar. Gleichwohl wurde der pCR-Vorteil zugunsten der Chemoimmuntherapie für alle Schlüsselsubgruppen berichtet (inklusive Stadien, PD-L1-Expression) [4]. Im 3-Jahres-Update (explorative Analyse) zeichnete sich im Stadium II–IIIA nach UICC 7 sowohl für PD-L1-positiv (PD-L1 $\geq 1\%$) als auch PD-L1-negativ getestete Patienten (PD-L1 $< 1\%$) ein klinischer Nutzen zugunsten der Kombination in der Neoadjuvanz vs. alleiniger Chemotherapie ab. Der Vorteil zugunsten der kombinierten Chemoimmuntherapie vs. Chemotherapie allein fiel bei Patienten mit PD-L1-positiv getesteten Tumoren größer aus als bei PD-L1-negativen Patienten. Die pCR-Rate betrug mit Nivo-

lumab+Chemotherapie 32,1 vs. 2,3% bzw. die EFS-Rate 71 vs. 47% und OS-Rate 84 vs. 68% nach 3 Jahren [5].

Gemäß der kürzlich aktualisierten S3-Leitlinie sollte bei resektablen Tumoren im Stadium II und PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (ohne EGFR- und ALK-Alteration) und Empfehlung einer Induktionstherapie eine kombinierte Immunchemotherapie angeboten werden. Eine kombinierte Immunchemotherapie *kann* zudem bei resektablen Tumoren mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ im Stadium IIIA3 bzw. im Stadium IIIB (nur T3N2) im Rahmen einer Induktion angeboten werden [12]. Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung einer kombinierten Chemoimmuntherapie sind im Hinblick auf mögliche therapieassoziierte Risiken vorbestehende Komorbiditäten und Risikofaktoren (Niereninsuffizienz und Cisplatin, aktive Autoimmunerkrankung und Immuntherapie) prätherapeutisch abzuklären. Das Lebensalter der Patienten stellt kein Ausschlusskriterium für neoadjuvante Therapiekonzepte dar, wesentlicher ist die prätherapeutische Fitness: Die Erhebung der kardiopulmonalen Reserve und Funktion bezüglich Zusatztherapien bzw. Operabilität ist zur Einschätzung therapieassoziiierter bzw. perioperativer Risiken, der längerfristigen Überlebensprognose und zu erwartenden Lebensqualität, für alle Patienten im Vorfeld der Therapieintervention obligat [14].

Unter Berücksichtigung der noch begrenzten Datenlage hat die Expertengruppe praxistaugliche Empfehlungen formuliert, die sich an der aktuell gültigen Klassifikation der Tumorstadien (8. Auflage) orientieren. Insbesondere für Grenzfälle wird die Bedeutung der Tumorgroße (> 4 cm) oder Lymphknotenbeteiligung (pathologisch gesicherte N1-Erkrankung) zugunsten der Neoadjuvanz hervorgehoben. Grundsätzlich ist der N-Status des primären Lungenkarzinoms sowohl klinisch als auch prognostisch relevant (N0/1 vs. N2/3) [12]. Eine zentrale Tumorklassifikation bei vorhandener technischer Operabilität spricht ebenfalls für ein neoadjuvantes Konzept, wenn sich die Aussicht auf eine parenchym sparende Manschettenresektion erhöht.

Welche Informationen werden im interdisziplinären Tumorboard benötigt?

Konsens: Eine Besprechung ist bei erfolgtem kompletten Staging (sofern möglich mit PET/CT oder PET/MRT sowie auch MRT Schädel), vorliegender funktioneller Diagnostik und – idealerweise – histologischer Sicherung möglich. Fernmetastasen müssen bildgebend für eine Diskussion im Rahmen vorliegender Zulassungen ausgeschlossen sein. Ein erster Hinweis auf Befall der mediastinalen LK wird durch die PET-Bildgebung angezeigt und sollte im nächsten Schritt durch eine feingewebliche Sicherung (mittels EBUS/EUS, ggf. Mediastinoskopie) bestätigt werden.

Da die Auswahl der geeigneten Entnahmetechnik (z. B. Bronchoskopie, Mediastinoskopie, transthorakale Nadelbiopsie, EBUS-/EUS-gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration) von multiplen Faktoren abhängig ist, sollte die Methodik nach Möglichkeit im Tumorboard individuell besprochen und in Abhängigkeit von den diagnostischen Erfordernissen entschieden werden (z. B. reiner Tumornachweis vs. Notwendigkeit einer umfassenden molekulargenetischen Analyse).

Dabei ist eine ausreichende Qualität der Gewebeproben bei akzeptablem Risiko für den Patienten anzustreben. Für eine optimale Befundung ist die Pathologie auf genaue Angaben zur Entnahmestelle, den Zugang zur bildgebenden Befundung sowie relevante Begleitbefunde (z. B. komorbide Malignome, thorakale Begleiterkrankungen) angewiesen. Zeitlich sollen zwischen der pathologischen Sicherung der Diagnose und Therapieentscheidung nicht mehr als 2–3 Wochen liegen. Insbesondere darf das Zeitfenster für die chirurgische Resektion nicht verpasst werden.

Hintergrund

Die Methodenwahl zur Biopsieentnahme des Primarius ist von multiplen Faktoren abhängig, wie Zugänglichkeit des Tumors, Allgemeinzustand des Patienten, Komplikationsrisiken, Ausstattung und technische Voraussetzungen vor Ort. Grundsätzlich sollte bei der Auswahl der Entnahmestelle auf einen ausreichend hohen Tumoranteil und eine potenziell maximale Gewebeansbeute geachtet werden, um eine suffiziente pathologische Analyse, die immunhistochemische Untersuchung prädiktiver Marker und ggf. auch die Sequenzierung zu ermöglichen [15, 16]. I. d. R. stehen nach transbronchialer Biopsie 4–6 Biopsate zur Verfügung; bei zentralen endobronchialen Läsionen haben sich 5 Biopsieproben als zumeist ausreichend erwiesen. Abhängig von der Entnahmetechnik sind aber auch mehr bzw. weniger Proben realisierbar (z. B. bei raumgreifender transbronchialer Kryobiopsie) [17]. Für eine optimale pathologische Befundung sollten relevante Befunde zu thorakalen Begleiterkrankungen (z. B. akut entzündliche Prozesse wie eine floride Tuberkulose oder eine Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis) und begleitenden Tumorerkrankungen zur Verfügung gestellt werden (einschließlich des Zugangs zur bildgebenden Befundung und ggf. histologischen [Vor-]Befunden). Weiterhin sollte der Pathologie die genaue Lokalisation der Entnahmestelle mitgeteilt werden.

Ein Zeitraum von 2–3 Wochen für die Bereitstellung der erforderlichen Informationen bis zur Therapieentscheidung in der interdisziplinären Tumorkonferenz erscheint realistisch.

Auch wenn die Gewebibiopsie für eine akkurate histopathologische Diagnostik als Goldstandard gilt, kann sie prinzipiell auch an zytologischen Präparaten erfolgen, sofern kein Zugang zu Tumorgewebe besteht. Die Diagnostik mithilfe von zirkulierender DNA (ctDNA) findet erst jetzt breiteren Eingang in die Routinediagnostik.

Spezifische Anforderungen an die Pathologie Welche Biomarker sollen untersucht werden?

Konsens: Die prätherapeutische Erhebung der Tumorzell-PD-L1-Expression beim resektablen NSCLC ist aufgrund der Implikationen für die neoadjuvante Therapieentscheidung obligat. Eine erweiterte molekularpathologische Diagnostik des resektablen NSCLC im prätherapeutischen Setting ist derzeit optional, sollte aber in Leitlinien verankert werden und möglichst im Rahmen eines umfassenden NGS-(Next generation sequencing-)Panels umgesetzt werden (insbesondere wenn für aktivierende EGFR-Mutationen und ALK-Genfusion spezifische

Therapieansätze zur Verfügung stehen). Sowohl für die immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1 als auch die molekularpathologische Analyse ist eine qualitätsgesicherte, gewebe-sparende und umfassende Methodik sicherzustellen. Als Turn-around-Zeit (Zeitdauer zwischen Probeneingang und Befundmitteilung) für die molekularpathologische Analyse ist ein Zeitraum von 10 Werktagen anzustreben.

Hintergrund

Postoperativ bestehen heute ergänzend zu einer seit Jahren verfügbaren adjuvanten Chemotherapie auch zielgerichtete (z. B. mit Osimertinib bei Vorliegen einer aktivierenden EGFR-Mutation) bzw. immuntherapeutische Ansätze (Atezolizumab, Pembrolizumab) für die adjuvante Situation zur Verfügung [12]. Überdies wurden Daten zu einer adjuvanten Therapie mit dem ALK-Inhibitor Alectinib auf dem ESMO 2023 vorgestellt [18]. Daher wird die Untersuchung auf PD-L1-Expression in Gewebeproben beim NSCLC in frühen Stadien nach vollständiger Resektion sowie bei therapeutisch relevantem Ergebnis auch die anschließende Testung auf EGFR-Mutationen und ALK-Fusionen in der nationalen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom bereits empfohlen. Die Empfehlungen zur prätherapeutischen indikationsrelevanten Biomarkertestung für eine neoadjuvante Chemoimmuntherapie beim operablen NSCLC wurden noch nicht aktualisiert. Es wird hervorgehoben, dass im Zuge der gegenwärtigen Studiendynamik zu neuen, zielgerichteten Therapieansätzen auch die Bedeutung der präoperativen molekularen Untersuchung zunehmen wird, um anhand von prä- und posttherapeutischen Gewebeentnahmen molekulare Gewebeprofile und möglicherweise auch spezifische molekulare Veränderungen zu detektieren [12].

Da die Therapieselektion auf der Basis molekularer und immunhistochemischer Biomarker das Patientenüberleben verbessern kann und laufend neue potenziell therapie-relevante Mutationen identifiziert werden, ist die molekulare Testung in umfassenden Panels beim NSCLC bereits bei Diagnosestellung sinnvoll – auch im Hinblick auf einen möglichst gewebesparenden pathologischen Aufarbeitungsalgorithmus. Die neoadjuvante Therapie kann unter Umständen dazu führen, dass das Tumorsektat nicht genügend kernhaltige Tumorzellen enthält und für eine suffiziente Biomarkertestung nicht mehr ausreichend gut geeignet ist. Gleichzeitig tragen technologische Fortschritte zur Maximierung der bioptischen Gewebeansbeute bei, während umfassende Paneluntersuchungen zunehmend kosteneffektiver durchgeführt werden können. Gesundheitsökonomische Analysen aus den USA und Kanada weisen bereits darauf hin, dass sich durch eine frühzeitige, umfassend durchgeführte Upfront-Identifizierung von genomischen Alterationen mittels NGS-Methoden mehr an Zeit und Kosten beim NSCLC einsparen lässt als durch sukzessive Einzel(-gen-)untersuchungen und die Patienten von einem frühzeitigeren Therapiestart profitieren [19, 20]. Um Verzögerungen der Therapieplanung durch prolongierte Turn-around-Zeiten entgegenzuwirken, sollten standardisierte Algorithmen und Zeitvorgaben für das diagnostische Prozedere intern abgestimmt und implementiert werden.

► **Tab. 1** Systematische Lymphknoten-(LK-)Dissektion: relevante LK-Stationen (Expertenkonsens).

Tumor	mediastinale LK-Stationen (unabhängig von der Zugangsart)	grundsätzliche Anmerkungen
rechtsseitig	2, 4, 7, 8, 9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Kompartimentdissektion (ipsilaterale En-bloc-Resektion: mindestens 3 LK-Stationen werden disseziert) wird bei jeder anatomischen Resektion angestrebt. ▪ Bei der systematischen LK-Dissektion handelt es sich <i>nicht</i> um ein systematisches LK-Sampling (= Entfernung einzelner LK aus vordefinierten LK-Stationen).
linksseitig	5, 6, 7, 8, 9	

2 = paratracheal, oben; 4 = paratracheal, unten; 5 = aortopulmonales Fenster (subaortal); 6 = paraaortal (Bereich Aorta ascendens bzw. N. phrenicus); 7 = subkarinal; 8 = subkarinal paraösophageal; 9 = Ligamentum pulmonale. **Level 1–4:** obere mediastinale LK, **Level 5–6:** aortale LK, **Level 7–9:** untere mediastinale LK

Wie sollte der PD-L1-Status beurteilt werden?

Konsens: Der PD-L1-Status soll mit einem analytisch validierten Test erhoben werden. Dabei sollen im PD-L1-Befundbericht alle etablierten Scores zur Bestimmung der PD-L1-Expression aufgeführt werden (Tumor Proportion Score [TPS], Combined Positive Score [CPS], Immune Cells [IC]) – insbesondere im Hinblick auf den zukünftigen qualifizierten Medikamenteneinsatz.

Kontinuierliche Maßnahmen zur externen Qualitätssicherung der Testdurchführung werden vorausgesetzt. Für die histopathologische Diagnostik ist eine Turn-around-Zeit von ≤ 4 Tagen anzustreben.

Hintergrund

Der immunhistochemische Nachweis der PD-L1-Expression beim NSCLC stellt das derzeit am besten etablierte und am häufigsten evaluierte Testverfahren dar, um die Behandlung mit gegen PD-1 oder PD-L1-gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitoren zu planen. Für die therapeutische Indikationsstellung im Bereich der Neoadjuvanz ist bisher nur die PD-L1-Bestimmung für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie obligat.

Durch eine erhebliche Dynamik bei den Neuzulassungen von Therapieverfahren ist eine beständige Anpassung der diagnostischen Standards erforderlich. Die qualitätsgesicherte Durchführung der PD-L1-Testung (u. a. Präanalytik, Gewebeauswahl und -aufarbeitung, Auswahl des Färbeprotokolls) muss – wie auch bei der molekularpathologischen Analyse des Tumorgewebes – durch Maßnahmen wie z. B. die regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen und die Akkreditierung durch die nationale Akkreditierungsbehörde (Deutsche Akkreditierungsstelle, DAKKS) sichergestellt werden [12]. In Deutschland ist die Durchführung einer obligaten immunhistochemischen Diagnostik nicht an bestimmte, z. B. studienassoziierte diagnostische Antikörperklone gebunden. Es besteht keine Notwendigkeit, einen studienassoziierten Antikörperklon auch im klinischen Alltag zu verwenden [21]. Die Auswahl richtet sich vielmehr individuell nach den an den pathologischen Instituten/Laboren bereits etablierten Antikörperklonen. Deutsche bzw. internationale Studien konnten eine grundsätzliche Vergleichbarkeit zwischen den Antikörpern SP263, 28–8 und 22C3 nachweisen [22–24].

Perioperative Anforderungen

Worauf kommt es nach neoadjuvanter Therapie für die Chirurgie an?

Konsens: Alle Patienten mit NSCLC im resektablen Stadium sollen vor und nach der neoadjuvanten Therapie im interdisziplinären Tumorboard besprochen und auch in der Thoraxchirurgie vorgestellt werden (für Follow-up und Monitoring). Bei gegebener funktioneller, medizinischer und technischer Operabilität soll eine Drop-out-Rate von weniger als 5% vor Operation angestrebt werden.

Bei zentral gelegenen Tumoren und bei gegebener Operabilität trägt die neoadjuvante Behandlung dazu bei, ein möglichst parenchymsparendes Vorgehen umsetzen und z. B. eine Pneumonektomie vermeiden zu können. Mitunter kann die neoadjuvante Behandlung im Zusammenhang mit dem immunvermittelten Ansprechen (peri-)tumorale Veränderungen induzieren, die chirurgisch herausfordernd sein können.

Im Rahmen der kurativen R0-Resektion soll eine systematische Lymphknotendissektion [25] angestrebt werden, was ein genaues pathologisches Staging ermöglicht. Sie erfolgt bei jeder anatomischen Resektion und unabhängig vom thoraxchirurgischen Zugangsweg als standardisierte Kompartimentdissektion (► **Tab. 1**).

Hintergrund

Die chirurgische Resektionstherapie stellt die wichtigste Therapiemodalität des operablen NSCLC mit kurativem Anspruch dar. Ziel ist der Erhalt von möglichst viel gesundem Lungenparenchym: Sowohl die anatomische Segmentresektion, Lobektomie oder die Manschettenresektion sollen so parenchymsparend wie möglich durchgeführt werden [12]. Bei der Abwägung der chirurgischen Intervention sind neben den Eigenschaften des Tumors patientenbezogene Faktoren wie Alter, Komorbiditäten, Lungenfunktion, der Allgemeinzustand sowie patienteneigene Präferenzen zu berücksichtigen.

Ziel einer Lymphknotenentfernung ist die Verbesserung der Prognose, indem der N-Status genau ermittelt wird und die postoperative Behandlung stadienadaptiert erfolgen kann [13]. Im klinischen Alltag wird die Lymphadenektomie häufig uneinheitlich durchgeführt bzw. individuell unterschiedlich bezeichnet. Wie in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen, sollte die systematische Lymphknotendissektion bei Patienten, die einer kurativen Resektion zugeführt werden, chirurgischer Standard sein. Angestrebt wird dabei eine Kompartimentdissektion, d. h. eine

► **Tab. 2** Empfehlungen zum Regressionsgrading nach neoadjuvanter Therapie (mod. nach [29, 30]).

	Empfehlungen zum Regressionsgrading nach neoadjuvanter Therapie
Welches Regressionsgrading verwenden?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ histopathologisches Regressionsgrading nach Junker (2014), aktualisiert nach Travis et al. (2020) ▪ Regressionsgrad schrittweise angeben (10%) ▪ Anteil von vitalem Resttumor („x%“), Tumornekrose („y%“), Stroma („z%“) werden anhand der Schnittpräparate mikroskopisch geschätzt und ergeben in Summe das Tumorbett ($x + y + z = 100\%$)
Wie das Tumorbett definieren?	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumorbett im Bereich des ehemaligen Tumors makroskopisch identifizieren und beschreiben ▪ Schnittfläche dazu fotografisch dokumentieren (in der größten Ausdehnung und möglichst einschließlich angrenzender Strukturen)
Welche Informationen werden zur Beurteilung der Lymphknoten* benötigt? *alle LK (≤ 2 cm) werden eingebettet und histologisch untersucht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lokalisation und Anzahl der befallenen Lymphknoten ▪ Penetration der LK-Kapsel (ja/nein) ▪ Gefäß- und Lymphgefäßinvasion (ja/nein)

komplette Entfernung des Lymphknotenkompartiments. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten bzw. das Verhältnis aus positiven zu entfernten Lymphknoten gilt als wichtiger Prognosefaktor des Überlebens [12].

Ähnlich wie die neoadjuvante Chemoimmuntherapie, können perioperative Behandlungskonzepte (neoadjuvante Chemoimmuntherapie + adjuvante Immuncheckpoint-Inhibitor-Monotherapie) dazu beitragen, die pCR-/MPR-Raten sowie EFS-Raten gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie signifikant zu verbessern, wie verschiedene Phase-III-Studien zeigen (u. a. die AEGEAN-, KEYNOTE-671- und Checkmate-77T-Studie) [8, 26, 27].

Durch die Integration neoadjuvanter Behandlungskonzepte nimmt die perioperative Komplexität der chirurgischen Versorgung zu und das Risiko z. B. für eine Verzögerung des Operationszeitpunkts, eine vorzeitige Progression der Erkrankung sowie ein vorzeitiges Drop-out könnte sich erhöhen [28]. Zu berücksichtigen ist zudem das potenziell zeitverzögerte Einsetzen immunvermittelter Nebenwirkungen auch im postoperativen Verlauf.

Wie sollte das histopathologische Regressionsgrading erfolgen?

Konsens: Das Ausmaß der therapieinduzierten Tumorregression nach neoadjuvanter Therapie soll gemäß dem durch die International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 2021 aktualisierten – initial von Junker entwickelten – Regressionsgrading angegeben werden. Die histopathologische Aufarbeitung des Resektionspräparats erfolgt an einer repräsentativen, vollständigen Tumoramelle. Die Ausdehnung des vitalen Tumorgewebes, der Tumornekrosen sowie reaktiven Veränderungen des Tumorstromas im Tumorbett soll standardisiert in 10%-Schritten beurteilt werden (► **Tab. 2**).

Hintergrund

Gemäß der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom sollte nach neoadjuvanter Behandlung eine mikroskopische Erhebung der therapieinduzierten Tumorregression am Resektat erfolgen [12]. Wie vom multidisziplinären Komitee der IASLC vorgeschlagen

[29], lässt sich im Grundsatz das Regressionsgrading nach Junker derzeit weiterhin für den neoadjuvanten Therapieansatz heranziehen [30]. Dabei hat sich der Grenzwert von 10% oder weniger für die anteilmäßige Beschreibung von vitalem Resttumor bewährt und als praktikabel für den klinischen Alltag erwiesen (z. B. verbessertes Überleben nach neoadjuvanter Chemotherapie bei Regressionsgrad IIb nach Junker) [29]. Ergänzende Kriterien zur Beurteilung des histopathologischen Ansprechens (Tumorbett und Lymphknoten) nach neoadjuvanter Therapie und Resektion des Tumors, wie die pCR oder MPR (pathologische Komplettremission bzw. ausgeprägte Remission), sind ebenfalls an das Regressionsgrading nach Junker angelehnt (0% vitaler Resttumoranteil für eine pCR entsprechend Regressionsgrad RG III bzw. $\leq 10\%$ für eine MPR entsprechend RG IIb).

Künftig wird für die Praxis vorgeschlagen, das Reporting zum Regressionsgrading inkrementell in 10%-Schritten anzugeben; eine ggf. gewünschte „Reklassifizierung“ zum Regressionsgrading nach Junker bleibt damit unkompliziert möglich. Als Bezugspunkt dient das Tumorbett, das sich anteilig aus vitalem Resttumor, Nekrose und Stroma zusammensetzt und auf 100% summiert. Der Terminus „Tumorbett“ bezieht sich nach IASLC-Definition auf denjenigen Bereich, in dem der Primärtumor vor der Behandlung vermutet wurde (► **Tab. 2**). Bis zu einer Größe ≤ 3 cm werden alle Tumore vollständig eingebettet [29]. Zur Beurteilung histopathologischer Reaktionen im neoadjuvanten Therapieumfeld besteht weiterhin Bedarf für Studien.

Bei der Beurteilung der Lymphknotenmetastasen kann in gleicher Weise verfahren werden wie beim Primärtumor. Als zusätzliche Risikoparameter sollten im Rahmen der systematischen Lymphknoten-dissektion standardmäßig Faktoren wie Kapseldurchbruch, Anzahl/Lokalisation und Gefäß-/Lymphgefäßinvasion dokumentiert werden (► **Tab. 2**). Als zunehmend relevantes morphologisches Risikokriterium für eine erhöhte Invasivität oder Rezidivwahrscheinlichkeit sei an dieser Stelle auch auf das Konzept eines STAS (spread through air spaces) hingewiesen, bei dem jenseits der Tumorgrenzen eine intra-alveoläre, aerogene Tumoraus-saat beschrieben wird [31].

Zusammenfassung – Konsensbasiertes Statement

- Bei Verdacht auf bzw. gesichertem Lungenkarzinom sollen alle Patienten unabhängig von der Therapieintention in einem interdisziplinären thoraxonkologischen Tumorboard vorgestellt werden. Für eine optimale interdisziplinäre Interpretation der Befunde wird auch eine pneumoonkologische Schwerpunktexpertise der klinischen Fachdisziplinen vorausgesetzt.
- Laut Zulassung ist die prätherapeutische Erhebung der Tumorzell-PD-L1-Expression beim resektablen NSCLC für eine neoadjuvante Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie festgeschrieben. Jedoch sollte auch eine erweiterte molekularpathologische Diagnostik des resektablen NSCLC im prätherapeutischen Setting in den Leitlinien verankert werden und möglichst im Rahmen eines umfassenden NGS-Panels durchgeführt werden. Als Turn-around-Zeit sollte ein Zeitraum von 10 Werktagen angestrebt werden. Der PD-L1-Status sollte mit einem analytisch validierten Test erhoben werden und dabei im PD-L1-Befundbericht alle etablierten Scores zur Bestimmung der PD-L1-Expression aufgeführt werden (mit Blick auf den zukünftigen qualifizierten Medikamenteneinsatz). Für die histopathologische Diagnostik ist eine Turn-around-Zeit von ≤ 4 Tagen anzustreben.
- Ein interdisziplinäres Tumorboard ist sowohl vor als auch nach der neoadjuvanten Therapie für alle Patienten mit NSCLC im resektablen Stadium anzustreben und die Patienten sollten auch in der Thoraxchirurgie vorgestellt werden (für Follow-up und Monitoring). Bei gegebener funktioneller, medizinischer und technischer Operabilität soll eine Drop-out-Rate von weniger als 5% vor Operation angestrebt werden.
- Das Ausmaß der therapieinduzierten Tumorregression nach neoadjuvanter Therapie soll gemäß dem durch die International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 2021 aktualisierten – initial von Junker entwickelten – Regressionsgrading angegeben werden. Die histopathologische Aufarbeitung des Resektionspräparats erfolgt an einer repräsentativen, vollständigen Tumoramelle. Die Ausdehnung des vitalen Tumorgewebes, der Tumornekrosen sowie reaktiven Veränderungen des Tumorstromas im Tumorbett soll standardisiert in 10%-Schritten beurteilt werden (► **Tab. 2**).
- Im Rahmen der kurativen R0-Resektion soll eine systematische Lymphknotendissektion [25] angestrebt werden, was ein genaues pathologisches Staging ermöglicht. Sie erfolgt bei jeder anatomischen Resektion und unabhängig vom thoraxchirurgischen Zugangsweg als standardisierte Kompartimentdissektion.

Anmerkungen

In der gesamten Ausarbeitung wird aus Lesbarkeitsgründen das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind selbstverständlich alle Geschlechter gleichermaßen.

Der Expertenkonsensus gibt den nach unserem besten Wissen zum Zeitpunkt der Abfassung bekannten Erkenntnisstand wieder (Stand: 30.04.2024).

Förderung

BMS war am Manuskript wie folgt beteiligt: Unterstützung bei der Konzeptualisierung; Bereitstellung von Mitteln für die Manuskripterstellung. BMS hatte weder Einfluss auf den Inhalt des Manuskripts, noch erhielten die Autoren eine finanzielle Vergütung für die Erstellung dieses Manuskripts. Die in diesem Manuskript genannten Empfehlungen stellen den Konsens der Autoren dar und spiegeln deren Meinungen und langjährige Erfahrung auf diesem Gebiet wider. Redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts leistete komm.passion GmbH.

Interessenkonflikt

KW: Aktienbesitz (AstraZeneca, Roche, Pfizer, BMS, Bayer, Novartis, J&J); indirekte Interessen (Präsidenschaft DGT 2021-23; VS-Mitgliedschaft DGT, DGCH; VS Mitgliedschaft ESTS); Mitarbeit an Advisory Boards/Data Safety Monitoring Boards (AstraZeneca, BMS, Roche, J&J). DJ: Erstattung von Fortbildungsbeiträgen.

AD: Honorare für Vortragstätigkeit (Takeda); Mitarbeit an Advisory Boards/Data Safety Monitoring Boards (BMS).

CKS: Honorare für Beratungstätigkeit (AstraZeneca, Amgen, BMS, Daiichi-Sankyo, MSD, onkowissen, Roche, Sanofi), Honorare für Vortragstätigkeit (Amgen, AstraZeneca, Art tempi/medtoday, BMS, Daiichi-Sankyo, MSD, Lilly, Novartis, onkowissen, Pfizer, Roche, Sanofi, Streamed Up, Takeda); indirekte Interessen (AIO, POA, SDGP); Reise-/Tagungskostenzuschüsse (Amgen, AstraZeneca, BMS Boehringer Ingelheim, Janssen).

AS: Honorare für Vortragstätigkeit; Mitarbeit an Advisory Boards (Aignostics, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eli Lilly, Illumina, Incyte, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Qlucore, QuiP, Roche, Sanofi, Seagen, Servier, Takeda, Thermo Fisher); Förderung von Forschungsvorhaben (Bayer, BMS, Chugai, Incyte).

AT: Honorare für Beratungstätigkeit; Honorare für Vortragstätigkeit (AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi); indirekte Interessen (AIO, ERS); Reise-/Tagungskostenzuschüsse (AstraZeneca, BMS, Daiichi-Sankyo, MSD, Janssen, Sanofi).

MZ: Honorare für Beratungstätigkeit (AstraZeneca, BMS, Novocure); Honorare für Vortragstätigkeit (AstraZeneca); Mitarbeit an Advisory Boards (AstraZeneca, BMS); Reise-/Tagungskostenzuschüsse (AstraZeneca, BMS).

MT: Förderung von Forschungsvorhaben (AstraZeneca, BMS, Merck, Roche Takeda); Honorare für Beratungstätigkeit; Mitarbeit an Advisory Boards (Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, GSK, Janssen, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda); Honorare für Vortragstätigkeit; Mitarbeit an Advisory Boards (Amgen, AstraZeneca, Beigene, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai, Daiichi-Sankyo, GSK, Janssen, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda); Reise-/Tagungskostenzuschüsse (AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Janssen, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda).

Literatur

- [1] Liang Y, Wakelee HA. Adjuvant chemotherapy of completely resected early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res* 2013; 2: 403–410 doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2013.07.01
- [2] Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1813–1820 doi:10.1016/j.athoracsur.2012.03.031

- [3] NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383: 1561–1571
- [4] Forde P, Spicer J, Lu S et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1973–1985 doi:10.1056/NEJMoa2202170
- [5] Provencio Pulla M, Forde PM, Spicer J et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in the phase 3 CheckMate 816 study: 3-year results by tumor PD-L1 expression. *Annals of Oncology* 2023; 34 (Suppl. 2): S1254–S1335 doi:10.1016/S0923-7534(23)04149-2
- [6] ESMO: EMA Recommends Extension of Indications for Nivolumab (09.06.2023). Zugriff am 01. August 2023: <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-indications-for-nivolumab>
- [7] Spicer JD et al. Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2023; 34 (Suppl. 2): S1297–S1298
- [8] Wakelee H, Liberman M, Kato T et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023; 389: 491–503 doi:10.1056/NEJMoa2302983
- [9] Pillay B, Wootten AC, Crowe H et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2016; 42: 56–72 doi:10.1016/j.ctrv.2015.11.007
- [10] Friedman EL, Kruklytis RJ, Patson DM et al. Effectiveness of a thoracic multidisciplinary clinic in the treatment of stage III non-small-cell lung cancer. *J Multidiscip Healthc* 2016; 9: 267–274 doi:10.2147/JMDH.S98345
- [11] Stone E, Rankin N, Kerr S et al. Does presentation at multidisciplinary team meetings improve lung cancer survival? Findings from a consecutive cohort study. *Lung Cancer* 2018; 124: 199–204
- [12] Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Lungenkarzinom: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. AWMF-Registernummer: 020-007OL, Version 3.0 – März. 2024
- [13] Onkopedia-Leitlinie „Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)“, Stand: August 2023
- [14] Brunelli A, Kim AW, Berger KI et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl. 5): e166S–e190 doi:10.1378/chest.12-2395
- [15] Daly ME, Singh N, Ismaila N et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 40: 1356–1384 doi:10.1200/JCO.21.02528
- [16] NICE guideline: Lung cancer: diagnosis and management (last updated: 26 July 2023). www.nice.org.uk/guidance/ng122
- [17] Ofiara LM, Navasakulopong A, Beaudoni S et al. Optimizing tissue sampling for the diagnosis, subtyping, and molecular analysis of lung cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 1–7
- [18] Solomon BJ et al. ALINA: efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2023; 34 (Suppl. 2): S1295–S1296
- [19] Pennell NA, Mutebi A, Zhou ZY et al. Economic Impact of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing to Detect Genomic Alterations in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Using a Decision Analytic Model. *JCO Precis Oncol* 2019; 4: 1–9 doi:10.1200/PO.18.00356
- [20] Sheffield B, Eaton K, Emond B et al. Cost Savings of Expedited Care with Upfront Next-Generation Sequencing Testing versus Single-Gene Testing among Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Based on Current Canadian Practices. *Curr Oncol* 2023; 30: 2348–2365
- [21] Schildhaus HU. Der prädiktive Wert der PD-L1-Diagnostik. *Pathologe* 2018; 39: 498–519 doi:10.1007/s00292-018-0507-x
- [22] Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC et al. Predictive PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung cancer: Current state of the art and experiences of the first German harmonization study. *Pathologe* 2016; 37: 557–567 doi:10.1007/s00292-016-0189-1
- [23] Scheel AH, Baenfer G, Baretton G et al. Interlaboratory concordance of PD-L1 immunohistochemistry for non-small-cell lung cancer. *Histopathology* 2018; 72: 449–459 doi:10.1111/his.13375
- [24] Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: Results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project. *J Thorac Oncol* 2018; 12: 208–222
- [25] Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 787–792 doi:10.1016/j.ejcts.2006.08.008
- [26] Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T et al. AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *Cancer Res* 2023; 83: Abstract CT005 doi:10.1158/1538-7445.AM2023-CT005
- [27] Cascone T, Awad MM, Spicer JD et al. CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIIb NSCLC. *Annals of Oncology* 2023; 34 (Suppl. 2): S1295
- [28] Dornington JS. Surgical Insights Are Essential to Integration of Immune Therapy in Resectable NSCLC. *JTO Clin Res Rep* 2021; 2: 100240
- [29] Travis WD, Dacic S, Wistuba I et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *J Thorac Oncol* 2020; 15: 709–740 doi:10.1016/j.jtho.2020.01.005
- [30] Junker K. Therapieinduzierte Tumorregression und Regressionsgrading bei Lungenkarzinomen. *Der Pathologe* 2014; 35: 574–577 doi:10.1007/s00292-014-1919-x
- [31] Yoshida Y, Nitadori JI, Shinozaki-Ushiku A et al. Micropapillary histological subtype in lung adenocarcinoma of 2 cm or less: impact on recurrence and clinical predictors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65: 273–279 doi:10.1007/s11748-017-0747-3