

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium I bis III Präzisere Therapie durch exaktes Staging gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation

Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ist die Ausbreitungsdiagnostik (Staging) ein integraler Bestandteil der Primärdiagnostik [1, 2]. Nach der Diagnosesicherung, die meist durch morphologische und immunhistochemische Untersuchungen einer Biopsie erfolgt, wird das Staging mittels bildgebender und gegebenenfalls weiterer bioptischer Verfahren durchgeführt. Dabei werden die Tumorgroße (T), der Lymphknotenbefall (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) bestimmt. Diese Parameter bilden die Grundlage für die Stadieneinteilung nach der aktuellen TNM-Klassifikation, die wiederum entscheidend für die Therapieplanung und Prognoseabschätzung ist. Die TNM-Klassifikation unterliegt einem kontinuierlichen Optimierungsprozess. Dieser Artikel beleuchtet die Bedeutung des Stagings beim NSCLC und erläutert die wichtigsten Änderungen der Anfang 2025 veröffentlichten 9. Auflage der TNM-Klassifikation, durch die eine präzisere Einteilung der Stadien I–III ermöglicht und somit die Therapieentscheidung optimiert wird [1, 3]. Darüber hinaus werden aktuelle diagnostische Verfahren, der Entscheidungsfaktor Resektabilität sowie (neo-)adjuvante und perioperative (Immun-)Therapiekonzepte diskutiert.

Mortalität durch Lungenkrebs ist in Deutschland wie auch weltweit hoch

Lungenkrebs ist noch immer die weltweit häufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle [4]. In Deutschland liegt das Lungenkarzinom bei der krebsbedingten Mortalität bei Männern mit 22,2 % auf Platz eins, bei Frauen mit 16,3 % auf Platz zwei [5]. Häufig wird die Diagnose erst in der metastasierten Situation gestellt. So befinden sich hierzulande bei Erstdiagnose knapp 30 % der Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in frühen Stadien (IA–IIB), etwa 23 % in lokal fortgeschrittenen Stadien (IIIA/B/C) und rund 48 % in späten Stadien (IIIB–IVB) [6].

Das klinische Staging liefert wichtige Informationen zur Prognose und Therapieentscheidung beim NSCLC sowie zur Beurteilung einer möglichen Resektabilität. Es beeinflusst die Auswahl der geeigneten Therapie – sei es eine lokale Therapie wie Operation oder Strahlentherapie oder eine systemische Therapie wie Chemo- oder Immuntherapie. Die TNM-Klassifikation ist dabei ein unverzichtbarer Bestandteil des Stagingprozesses und sollte gemäß der deutschen S3-Leitlinie immer zur präzisen Stadieneinteilung herangezogen werden [1]. So hat die Mehrzahl der Patienten in den Stadien I–IIB bei Diagnosestellung einen resektablen Tumor, ab dem Stadium IIIA nimmt dieser Anteil jedoch zunehmend ab (IA 66,7 %; IB 73,2 %; IIA 67,2 %; IIB 70,1 %; IIIA 46,6 %; IIIB 19,3 %; IIIC 2,5 %) [6]. Die präzise Stadieneinteilung ist daher zentral für die optimale Therapie jedes einzelnen Patienten [1].

Frühe Stadien im Wandel: bessere Therapieerfolge durch neoadjuvante und adjuvante bzw. perioperative Therapiekonzepte

Die Therapielandschaft der frühen Stadien des NSCLC befindet sich in einem stetigen und rasanten Wandel. Daher ist insbeson-

dere auch für die frühen Stadien die präzise Stadieneinteilung des NSCLC entscheidend für die Wahl der optimalen Therapie sowie die damit verbundenen Chancen auf Heilung oder langfristige Krankheitskontrolle. Zudem beeinflusst sie die Entscheidung für oder gegen (neo-)adjuvante Therapieansätze.

Letztere haben sich bei vielen Entitäten als ergänzende Therapiemöglichkeit zur Operation etabliert. Sie sind ein wichtiger Bestandteil der modernen, multimodalen Krebsbehandlung in den frühen und resektablen Stadien [1]. Durch die Erweiterung des therapeutischen Spektrums mit (neo-)adjuvanten Strategien kann das Gesamtüberleben (OS) von Patienten verbessert werden. Der klinische Nutzen alleiniger Chemotherapieregime erwies sich allerdings als begrenzt [7]. Mit einer Tumorsektion an sich überlebte weniger als die Hälfte der Patienten im Stadium II und etwa ein Viertel im Stadium IIIA fünf Jahre nach Operation. Bei Gabe einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie konnte die 5-Jahres-OS-Rate um 4 bis 5 % erhöht werden. Der Überlebensvorteil durch die neoadjuvante Chemotherapie ist mit ca. 5 % vergleichbar mit dem einer adjuvanten Chemotherapie [8].

Mit der Hinzunahme der Immuntherapie kann der Therapieerfolg in der (neo-)adjuvanten Situation vergrößert werden. Beim operablen frühen NSCLC haben (neo-)adjuvante und perioperative Ansätze mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) im Kontext der multimodalen Behandlung die Therapielandschaft in den vergangenen Jahren neu gestaltet und die Behandlungsergebnisse für Patienten verbessert [2, 9–12]. Inoperable Patienten, die für eine Operation nicht geeignet und deren Tumoren nach Radiochemotherapie nicht fortgeschritten und PD-L1-positiv sind, können von einer platinbasierten Radiochemotherapie mit anschließender Durvalumab-Therapie als leitliniengerechtem Therapiestandard profitieren [1, 2, 13].

1. Änderungen bei TNM-Staging und Stadieneinteilung

1.1 TNM-Staging ist wichtiger Pfeiler der Tumorklassifikation

Das NSCLC ist eine sehr heterogene Erkrankung. Um Patienten optimal behandeln zu können, ist eine genaue Analyse des Tumors notwendig. Darum soll – nachdem die Sicherung und Differenzierung eines primären Lungenkarzinoms durch die Pathologie erfolgt ist – immer eine exakte TNM-Klassifikation durchgeführt werden [1]. Die gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) wird durchgeführt, um das Ausmaß der Erkrankung sowie die Prognose zu bestimmen [2]. Sie ist unabhängig von den Symptomen der Patienten [2]. Auf Basis des TNM-Stagings erfolgt schließlich die Festlegung der Behandlung.

Die TNM-Klassifizierung beschreibt über drei Parameter die anatomische Ausdehnung des Tumors. Diese werden mittels bildgebender oder gegebenenfalls bioptischer Methoden bestimmt [2]:

1. Tumorgroße (T)

2. Lymphknotenbefall (N)

3. Nachweis von Fernmetastasen (M)

Durch die TNM-Klassifizierung wird die Einteilung der Tumoren in definierte Stadien möglich. Eine Überarbeitung der TNM-Klassifizierung für das Lungenkarzinom wird regelmäßig von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) vorgenommen. Die 9. Auflage ist Anfang 2025 von der Union for International Cancer Control (UICC) in Kraft gesetzt worden [3]. Die Änderungen der neuesten Auflage beinhalten eine detailliertere Auftrennung des N- und des M-Status, was sich entsprechend auf die Einteilung des Tumorstadiums auswirkt.

1.2 Neuerungen zum Nodalstatus der 9. Auflage

Das Nodalstadium N2 beschreibt Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten (Abb. 1). Laut Empfehlungen der IASLC soll das N2-Stadium in zwei Kategorien aufgeteilt werden: N2a und N2b (Abb. 2) [3]. Unter N2a werden nun Tumoren mit Beteiligung einer einzelnen ipsilateralen mediastinalen oder subcarinalen Lymphknotenstation definiert. Unter N2b fallen Tumoren mit Beteiligung mehrerer ipsilateraler mediastinaler mit oder ohne Befall subcarinaler Lymphkno-

tenstationen. Dadurch ergibt sich folgende Änderung bei der Stadieneinteilung (Abb. 3):

- Tumoren im Stadium T1 N2a werden jetzt dem Tumorstadium IIB zugeordnet, während sie vorher als IIIA-Tumoren definiert waren.
- Tumoren im Stadium T2 N2b werden jetzt dem Tumorstadium IIIB zugeordnet, während sie vorher als IIIA-Tumoren definiert waren.
- Tumoren im Stadium T3 N2a werden jetzt dem Tumorstadium IIIA zugeordnet, während sie vorher als IIIB-Tumoren definiert waren.

NSCLC-Patienten mit Lymphknotenbefall, der dem Nodalstadium N2 entspricht, wiesen bisher eine heterogene Prognose auf. Dies lag daran, dass die N2-Klassifizierung unterschiedliche Ausmaße des Lymphknotenbefalls umfasste, von minimaler (z. B. nur ein befallener Lymphknoten) bis hin zu ausgedehnter Beteiligung. Die neue Unterteilung in N2a und N2b bildet diese Unterschiede nun ab und ermöglicht eine genauere Risikostratifizierung [3]. Dadurch wird die Prognose präziser vorhersagbar.

Konkret bedeutet die neue N-Klassifizierung Folgendes: Patienten mit N2a-Status (begrenzter Lymphknotenbefall) haben eine bessere Prognose, ähnlich wie Patienten mit früherem N1-Status. Patienten mit N2b-Status (ausgedehnterer Lymphknotenbefall) hingegen haben eine schlechtere Prognose und ähneln eher Patienten mit früherem N3-Status. Die neue Klassifizierung spiegelt also den Übergang von einer eher lokalen (N2a) zu einer eher syste-

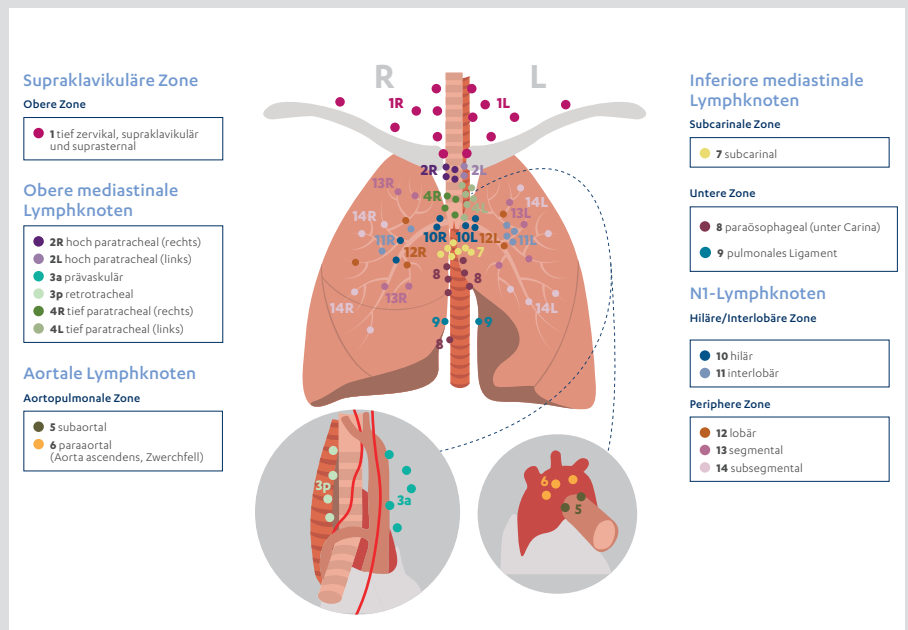


Abb. 1 IASLC-Lymphknotenkarte zur Bestimmung der N-Kategorie (nach [15]).

mischen Erkrankung (N2b) wider und ermöglicht eine angemessene Therapieplanung. Früher wurde N2 oft als systemische Erkrankung betrachtet [14], jedoch zeigt die neue Klassifizierung, dass N2a eher lokale Charakteristika aufweist.

1.3 Neuerungen zum Metastasenstatus der 9. Auflage

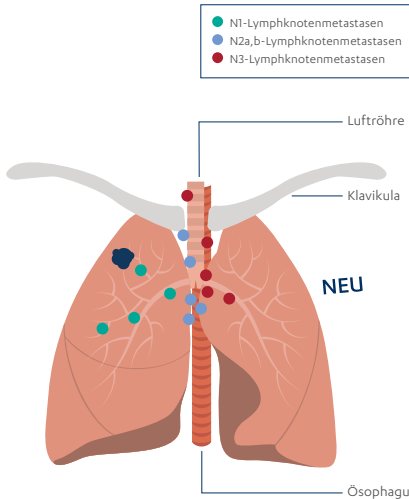
Bei den Fernmetastasen bleibt die Aufteilung von

M1 in die Gruppen M1a, M1b und M1c. Nun wird aber die Gruppe M1c (multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen) in zwei Untergruppen M1c1 und M1c2 unterteilt: M1c1 definiert multiple Läsionen in einem Organsystem und M1c2 multiple Läsionen in mehr als einem Organsystem (Abb. 4) [10]. Die M-Stadien M1c1 und M1c2 verbleiben unabhängig vom T- und N-Status in der Stadiengruppe IVB (Abb. 3). Während die 9. Auflage der TNM-Klassifikation die N2-Kategorisierung verbessert, gab es bereits vor dieser Überarbeitung Bestrebungen, die Heterogenität des Stadiums IIIA, insbesondere im Hinblick auf den Nodalstatus, zu adressieren. Ein Beispiel hierfür ist die IIIA-Stadienunterteilung nach Robinson, die im folgenden Abschnitt näher erläutert wird.

1.4 IIIA-Stadienunterteilung nach Robinson

Aufgrund der Heterogenität des Stadiums IIIA beim NSCLC empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie mit Stand März 2024 eine zusätzliche Unter- teilung des IIIA(N2)-Stadiums nach Robinson, bei der auch der Zeitpunkt des Nachweises des Lymphknotenbefalls berücksichtigt wird [1, 16].

Die Einteilung nach Robinson unterscheidet vier Untergruppen im Stadium IIIA [16]:



N = regionäre Lymphknotenmetastasen

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine Lymphknotenmetastase(n)	
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen/intrapulmonalen/ipsilateralen hilären Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)	
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten	
N2a	Beteiligung einer einzelnen ipsilateralen mediastinalen oder subcarinalen Lymphknotenstation	NEU
N2b	Beteiligung mehrerer ipsilateraler mediastinaler Lymphknotenstationen mit/ohne subcarinale Lymphknotenstationen	NEU
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, hilären, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten	

Abb. 2 Einteilung der regionären Lymphknotenmetastasen nach TNM-Klassifikation und neuen Definitionen zum Nodalstatus (nach [10]).

T/M	Bezeichnung	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a (mi)	IA1				
	T1a ≤ 1 cm	IA1	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
	T1b > 1–≤ 2 cm	IA2	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
	T1c > 2–≤ 3 cm	IA3	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Invasion der viszeralen Pleura/zentrale Invasion	IB	IIIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a > 3–≤ 4 cm	IB	IIIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b > 4–≤ 5 cm	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 > 5–≤ 7 cm	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Satelliten-Tumorknoten	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsilaterale Tumorknoten	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Kontralaterale Tumorknoten	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleurale, perikardiale Effusion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Einzelne Läsion außerhalb des Thorax	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1 Multiple Läsionen in 1 Organsystem	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2 Multiple Läsionen in > 1 Organsystem	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

Abb. 3 Stadieneinteilung des NSCLC nach neuer TNM-Klassifikation (nach [10]).

- IIIA1: mediastinale Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation – bei der postoperativen histologischen Untersuchung des Resektats inzidenziell nachgewiesen
- IIIA2: Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation – intraoperativ detektiert
- IIIA3: präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer (unilevel) oder mehreren (multilevel) Lymphknotenstationen im Rahmen des Stagings
- IIIA4: ausgedehnte (bulky) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen

M = Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastase(n)	
M1	Fernmetastasen	
M1a	Tumorherd(e) in kontralateraler Lunge, Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder malignem Pleura- oder Perikarderguss	
M1b	Eine solitäre extrathorakale Metastase in einem Organ	
M1c1	Multiple extrathorakale Läsionen in nur einem Organsystem	NEU
M1c2	Multiple extrathorakale Läsionen in mehreren Organsystemen	NEU

Abb. 4 Einteilung der Fernmetastasen nach TNM-Klassifikation mit Vorschlägen zu neuen Definitionen der Fernmetastasen (nach [10]).

Für Details zu den Klassifizierungen muss die Studie gesichtet werden.

2. Diagnostik über bildgebende, bioptische und molekularpathologische Verfahren

Stellt sich ein Patient mit Verdacht auf Lungenkrebs vor, erfolgen die Bestätigung und die Diagnose eines Bronchialkarzinoms über bildgebende und bioptische Verfahren. Es werden überwiegend die Computertomografie (CT), die Positronen-Emissions-Tomografie (PET), auch in Kombination mit einer CT (PET/CT), sowie die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Thoraxsonografie eingesetzt [1]. Während bei der CT und der PET hohe Strahlendosen auftreten, fällt beim MRT und der Sonografie keine bis lediglich eine geringe Strahlenbelastung an.

Mit starkem Konsens empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie bei vermutetem oder nachgewiesenem Lungenkarzinom und bestehender Therapieoption eine volldiagnostische CT des Thorax und des Abdomens (Oberbauch und Becken) mit Kontrastmittel (ggf. im Rahmen einer PET/CT) sowie eine MRT des Hirnschädels oder bei Kontraindikation eine CT des Hirnschädels mit Kontrastmittel [1].

2.1 Bildgebende Verfahren im Staging des Lungenkarzinoms

2.1.1 Röntgen-Thorax

Eine Übersichtsaufnahme mittels Röntgen-Thorax mit posterior-anterior und seitlichem Strahlengang wird in der deutschen S3-Leitlinie als initiales radiologisches Verfahren in der Abklärung eines Lungenkarzinoms empfohlen [1]. Mit dem Röntgen-Thorax werden Lungenkarzinome entweder aufgrund von Symptomen oder als Zufallsbefund in Untersuchungen, die aus einem anderen Anlass durchgeführt wurden, detektiert. Die Sensitivität des Röntgen-Thorax ist allerdings eingeschränkt, da sich zentrale Lungentumoren mitunter nur indirekt als Atelektase oder Media-

stinalverbreiterung darstellen. Ein Pleuraerguss ist mitunter der einzige Hinweis auf ein Lungenkarzinom im Röntgenbild. Periphere Lungenkarzinome stellen sich hingegen direkt als Rundherd oder Raumforderung dar.

Die Sensitivität für die Detektion eines symptomatischen Lungenkarzinoms durch die Röntgenuntersuchung liegt bei etwa 77 bis 80% [17]. Besteht der klinische Verdacht auf ein Lungenkarzinom, die Thoraxübersichtsaufnahme zeigt jedoch einen negativen Befund, so soll eine weiterführende Diagnostik durchgeführt werden [1].

2.1.2 Computertomografie (CT)

2.1.2.1 Standard-CT mit intravenösem Kontrastmittel

Die CT wird beim Lungenkarzinom sowohl zur Detektion als auch für das Staging als Standardverfahren eingesetzt. Bestehen keine Kontraindikationen gegen Röntgenkontrastmittel, so empfiehlt die S3-Leitlinie eine CT von Thorax und Oberbauch mit intravenöser Kontrastmittelgabe. Hierbei sind die Oberbauchorgane, insbesondere die Leber, komplett abzubilden. Eine ausreichende Beurteilung der Ausbreitung ist bei einer Schichtdicke von maximal 2 mm möglich, eine Schichtdicke von 5 mm ist unzureichend [1].

Die CT ist das sensitivste radiologische Verfahren. Entzündliche Prozesse im Lungenparenchym können einem Lungenkarzinom ähneln; daher ist die Spezifität geringer als die Sensitivität. Die offensichtliche Infiltration in die Nachbarstrukturen oder der Nachweis von Metastasen stärken den Verdacht auf eine maligne Erkrankung. Die morphologische Erscheinung einer Läsion ist variabel und von einer Pneumonie zum Teil kaum radiologisch zu unterscheiden [1].

Die CT soll stets vor invasiven Maßnahmen durchgeführt werden. Weil mit ihr wertvolle Informationen wie die Lage von relevanten Befunden erfasst werden, dient sie als Grundlage zur Planung von nachfolgenden bronchoskopischen Maßnahmen. Artefakte bronchoskopischer Verfahren können die diagnostische Aussagekraft der CT beeinträchtigen [1].

2.1.2.2 Niedrigdosis-CT ohne intravenöses Kontrastmittel

Bei einer Niedrigdosis-CT wird die Untersuchung – wie der Name schon sagt – mit einer erheblich reduzierten Strahlenexposition und in der Regel ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt [1]. Sie eignet sich zur Beurteilung von Hochkontrastobjekten, nicht jedoch für Weichteilstrukturen. Für aussagekräftige Ergebnisse sollte die Schichtdicke unter 1,5 mm liegen.

Eingesetzt wird die Niedrigdosis-CT zum Beispiel zur Begutachtung von berufsbedingten Lungenerkrankungen bei meist asymptomatischen Personen [18]. Mit der reduzierten Dosiseinstellung und der Befundung an dünnen Schichten geht im Vergleich zu Routineuntersuchungen eine eingeschränkte Bildqualität einher, die adäquate Maßnahmen bei der Akquisition, der Rekonstruktion und der Betrachtung der Bilder notwendig macht.

Neben dem Einsatz zur Verlaufskontrolle inzidenziell detektierter pulmonaler Rundherde umfasst die Niedrigdosis-CT den Einsatzbereich der Früherkennung [1]. Die hohe Sterblichkeit bei Lungencancer ist maßgeblich auf späte Diagnosen zurückzuführen, was die Notwendigkeit eines Früherkennungsprogramms unterstreicht. Aktuelle Ergebnisse großer Studien belegen den Nutzen der Niedrigdosis-CT im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung. Ein strukturiertes Programm mit jährlichen Untersuchungen empfiehlt sich daher für asymptomatische Personen im Alter von 50 bis 75 Jahren mit einer Raucheranamnese von mindestens 25 Packungsjahren (≥ 15 Zigaretten/Tag) oder 30 Packungsjahren (≥ 10 Zigaretten/Tag) und einer Nikotinkarenz von unter zehn Jahren.

2.1.3 Magnetresonanztomografie (MRT)

Die MRT kommt insbesondere für die Detektion von Hirnmetastasen, die Darstellung von Pancoast- sowie das Mediastinum infiltrierende Tumoren zum Einsatz [1]. Sie ist der CT bezüglich des Weichteilkontrasts überlegen. Für die Untersuchung des Hirnschädels zur Detektion oder den Ausschluss von Hirnmetastasen im Rahmen des Stagings sind MRT-Sequenzen ohne und mit Kontrastmittel erforderlich.

Die MRT kann eine Alternative zu anderen bildgebenden Verfahren sein, wenn zum Beispiel die Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels kontraindiziert ist [19]. Mit der MRT können intrapulmonale Läsionen bis zu einer Ausdehnung von 4 bis 5 mm leicht detektiert werden. Hepatische, Nebennieren- und ossäre Metastasen werden vollumfänglich abgebildet. Ein Vorteil der MRT gegenüber der CT liegt in der möglichen Unterscheidung von Tumorgewebe gegenüber Atelektase und Pleuraergüssen bei ausgedehnten Läsionen.

2.1.4 Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit FDG

In der Onkologie kann die PET aufgrund erhöhter Tumorstoffwechsel und anderer spezifischer pathophysiologischer Prinzipien zur Ganzkörperdiagnostik eingesetzt werden [1]. Aufgrund des stark vermehrten Tumor-Glukosemetabolismus wird in der klinischen

Praxis das Glukoseanalogon 2-F-18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose (F-18-FDG) eingesetzt. Der Glukosemetabolismus kann jedoch auch bei akuten inflammatorischen Prozessen erhöht sein.

Der Vorteil der FDG-PET/CT-Bilder im Vergleich zur alleinigen PET wurde beispielsweise für die Erkennung von NSCLC im Stadium I und II sowie für das T- und N-Staging gezeigt [20]. Die integrierte PET/CT verknüpft die hohe Sensitivität der PET mit der sehr guten morphologischen Auflösung und anatomischen Detaildarstellung der CT. Das PET/CT bietet eine bessere räumliche Zuordnung und die Möglichkeit Atelektase von Tumor zu unterscheiden [1]. PET-Vollringscanner weisen von den PET-Verfahren die beste Bildqualität auf.

2.1.5 Thoraxsonografie/Transthorakaler Ultraschall (TTUS)

Die Thoraxsonografie wird eingesetzt zur Detektion und Lokalisation von Pleuraergüssen, zur Beurteilung einer Brustwandinfiltration und zur TTUS-gesteuerten Punktion brustwandständiger Tumoren [1]. Sie ist ein einfaches und überall einsetzbares Verfahren, das der Röntgenübersicht zur Erkennung eines Pleuraergusses überlegen ist. Zur Lokalisation des Ergusses sollte sie vor der Punktion angewendet werden. Die TTUS kann ergänzend zur Staging-CT zur Klärung einer möglichen Brustwandinfiltration durchgeführt werden. Bei der Punktion von brustwandständigen Tumoren ist die Steuerung durch TTUS der durch die CT-Steuerung in Bezug auf die diagnostische Ausbeute und die Komplikationsrate vergleichbar.

2.1.6 Weitere nuklearmedizinische Verfahren

2.1.6.1 Quantitative Lungenperfusionsszintigrafie

Mit der quantitativen Lungenperfusionsszintigrafie wird der regionale Anteil der Perfusion des zu resezierenden oder zu bestrahlenden Anteils an der Gesamtpfusion bestimmt, der die Grundlage für die Berechnung der erwarteten postoperativen Lungenfunktion ist [1].

2.1.6.2 Knochenszintigrafie

Die Skelettszintigrafie wird insbesondere angewendet, um Knochenmetastasen bei unauffälligem Befund und vertretbarem Restrisiko auszuschließen [1]. Aufgrund möglicher falsch-positiver Befunde (positiver prädiktiver Wert 32 %) bedarf ein positiver Befund durch die Knochenszintigrafie einer weiteren Abklärung. Die Kernspintomografie liefert ähnlich häufig falsch-positive Befunde wie die Szintigrafie und ist damit vergleichbar ungenau.

3. Gewebeentnahme (Biopsie) zur Diagnosesicherung und molekularen Charakterisierung

Die Biopsie zur Diagnosesicherung ist der erste Schritt und die Voraussetzung für das Staging. Das gewonnene Tumorgewebe wird benötigt, um die Diagnose zu bestätigen, den histologischen Typ zu bestimmen und die molekulare Diagnostik (Mutationsanalyse und PD-L1-Testung) durchzuführen [1].

Insbesondere das mediastinale Staging ist entscheidend für die Therapieplanung. Es wird durchgeführt, um festzustellen, ob sich der Krebs auf die Lymphknoten im Mediastinum ausgebreitet hat (N-Status; siehe oben). Die Ergebnisse des mediastinalen Stagings beeinflussen, ob und gegebenenfalls welche Art von Operation (Lobektomie oder limitierte Resektion) infrage kommt und ob eine neoadjuvante Therapie vor der Operation indiziert ist. Im Folgenden werden die verschiedenen Methoden der Gewebeentnahme sowie deren jeweilige Eignung detailliert dargestellt [1].

3.1 Bronchoskopische Verfahren

3.1.1 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie mit Probenentnahme stellt die wichtigste Methode zur Diagnosesicherung beim Lungenkarzinom dar, insbesondere bei zentralen Tumoren [1]. Während die Bronchoskopie bei zentralen Tumoren eine ausgezeichnete diagnostische Sicherheit bietet, hängt die Trefferquote bei peripheren Tumoren von der Rundherdgröße ab. Bei einem peripheren Tumor mit einem Durchmesser von ≥ 2 cm empfiehlt die S3-Leitlinie die Bronchoskopie mit Probenentnahme unter radiologischer Kontrolle. Mit verschiedenen Techniken, zum Beispiel Bürste, Nadel, Katheter und Zange, kann die diagnostische Erfolgsquote gesteigert werden. Die eingriffsbezogene Letalität der Bronchoskopie liegt im Promillebereich.

3.1.2 Transbronchiale Nadelaspiration (TBNA)

Stellen sich die Lymphknoten in der CT vergrößert dar, sollte während der initialen diagnostischen Bronchoskopie eine transbronchiale Nadelaspiration erfolgen. Die Hinzunahme von endoskopischen Ultraschallverfahren kann die Trefferquote auf bis zu 90 % anheben, insbesondere bei nicht subcarinalen Lymphknotenstationen [1].

3.1.3 Transbronchiale Kryobiopsie

Mit der transbronchialen Kryobiopsie kann verhältnismäßig einfach und sicher Gewebe bei endobronchialen Läsionen und peripheren Lungenrundherden entnommen werden [21]. Bei dem Verfahren

wird Lungengewebe mittels einer Kryosonde gewonnen. Dazu wird die Kryosonde an die Läsion herangebracht, wenige Sekunden heruntergekühlt und die an der Sonde angefrorene Gewebeprobe mit dem Bronchoskop herausgezogen. Durch Eintauchen in ein Wasserbad wird die Probe von der Sonde entfernt und anschließend in Formalin eingebettet. Vorteile dieser Methode gegenüber anderen sind die größere Gewebemenge und eine bessere Qualität im Vergleich zur herkömmlichen Zangenbiopsie sowie geringere Blutungsraten.

Für die Kryobiopsie gibt es keine absolute Kontraindikation. Relative Kontraindikationen bestehen in Abhängigkeit von Komorbiditäten. Wie bei den anderen bioptischen Verfahren auch, sollte die Kryobiopsie nur von erfahrenen Bronchologen durchgeführt werden. Der Patient ist über die Risiken und Vorteile der Maßnahme aufzuklären, und es sind adäquate Überwachung und Notfallversorgung zu gewährleisten.

3.1.4 Endobronchialer Ultraschall (EBUS-TBNA)

Der EBUS-TBNA hat sich als Goldstandard in der mediastinalen Lymphknotendiagnostik beim Lungenkarzinom etabliert. Die Methode ermöglicht die sonografische Darstellung und anschließend die gezielte Punktion mediastinaler und hilärer Lymphknotenstationen. Die Kombination von EBUS und endoskopischem Ultraschall (EUS) erweitert das Spektrum erreichbarer Lymphknotenstationen. Die diagnostische Ausbeute der EBUS mit transbronchialer Nadelaspiration (TBNA) hinsichtlich des Lymphknotenstagings ist mit der Mediastinoskopie vergleichbar, jedoch bei signifikant geringerer Invasivität und Komplikationsrate. Die gewonnenen zytologischen Proben sind in der Regel ausreichend für eine vollständige molekulare Diagnostik, einschließlich der Bestimmung von *EGFR*-Mutationen, *ALK*-Fusionen und PD-L1-Expression. Bei negativem EBUS-TBNA-Befund und weiterhin bestehendem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen (z. B. aufgrund von PET/CT-Befunden) ist eine Mediastinoskopie oder VATS indiziert (siehe nächste Seite), um falsch-negative Ergebnisse auszuschließen. Die EBUS-TBNA sollte vor invasiveren Verfahren durchgeführt werden, da bronchoskopische Eingriffe Artefakte in der CT-Bildgebung verursachen können, die die Interpretation erschweren [1].

3.2 Endoskopischer Ultraschall mit Feinnadelpunktion (EUS-FNA)

Ösophagusnahe intrapulmonale Tumoren können mit endoskopischem Ultraschall mit Feinnadelpunktion mit einer hohen diagnostischen Ausbeute transösophageal punktiert werden [1]. EUS-FNA und EBUS-TBNA können auch in Kombination eingesetzt werden.

3.3 Mediastinoskopie

Bei der Mediastinoskopie handelt es sich um ein invasives Verfahren, das bei unklarem Befund nach EBUS-TBNA und EUS-FNA indiziert sein kann. Patienten mit vergrößerten Lymphknoten können mit einer Sensitivität von 80 bis 90% eine histologische Sicherung der Lymphknotenmetastasen erreichen [1]. Die Morbidität der Methode liegt bei 5 bis 10%.

3.4 Videoassistierte Thorakoskopie (VATS)

Die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) ist ein minimalinvasives Verfahren, das in der Thoraxchirurgie breite Anwendung findet. Beim Lungenkarzinom wird die VATS sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eingesetzt. Diagnostisch dient sie der Gewebegewinnung bei peripheren Rundherden, der Pleurabiopsie bei Pleuraergüssen unklarer Ätiologie sowie der mediastinalen Lymphknotenbiopsie. Therapeutisch hat sich die VATS-Lobektomie als Standardverfahren zur Resektion von Lungenkarzinomen im Stadium I und II etabliert. Im Vergleich zur offenen Thorakotomie bietet die VATS Vorteile hinsichtlich postoperativer Schmerzen, Komplikationsraten und der Krankenhausaufenthaltsdauer bei vergleichbarem onkologischem Outcome. Auch bei fortgeschrittenen Stadien (IIIA und ausgewählte Fälle IIIB) kann die VATS im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte (neoadjuvante Therapie gefolgt von Resektion) eingesetzt werden. Sie ermöglicht eine präzise Dissektion mediastinaler Lymphknoten und eine schonende Resektion von Lungenparenchym. Intraoperative Komplikationen wie Blutungen oder Verletzungen benachbarter Strukturen sind selten. Die VATS erfordert jedoch eine spezielle Expertise des Operateurs und eine adäquate technische Ausstattung [1].

3.5 Roboterassistierte Bronchoskopie (RAB)

Mit der roboterassistierten Bronchoskopie (RAB = Robotically Assisted Bronchoscopy) wird eine sichere Methode zur Gewinnung von Proben kleiner Rundherde etabliert [22]. Sie kann besonders für Bereiche eingesetzt werden, die bisher mit der klassischen Bronchoskopie schwer erreichbar waren. Von der FDA wurden bereits drei Plattformen zugelassen: das Ion Robotic Bronchoscopy System (Shape Sensing [ssRAB]), das Monarch Robotic Bronchoscopy System mit elektromagnetischer Navigation sowie das Galaxy System von Noah Medical. Die CE-Kennzeichnung liegt bei der Firma ION.

Metastasen können beim Lungenkarzinom in fast allen Körperregionen auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Knochen

Rebiopsie beim Lungenkarzinom – „Tissue is the Issue“

Eine Biopsie ist nicht nur für die initiale Diagnosestellung essenziell, sondern kann auch im weiteren Krankheitsverlauf wertvolle Informationen liefern. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt eine Rebiopsie insbesondere bei erworbener Resistenz auf EGFR-TKIs sowie ALK-, ROS1- oder RET-Inhibitoren [1], um den zugrundeliegenden Resistenzmechanismus zu identifizieren und weitere Therapieoptionen zu evaluieren. So wird bei EGFR-TKI-Resistenz gezielt nach der *T790M*-Mutation und anderen therapierbaren Alterationen gesucht. Die molekularpathologische Testung erfordert ausreichend Tumorgewebe („tissue is the issue“). Bei begrenztem Probenmaterial ist eine Priorisierung der durchzuführenden Tests notwendig [1]. Analog gilt dies für die PD-L1-Testung. Ein negativer PD-L1-Score in der initialen Biopsie schließt eine PD-L1-Expression im weiteren Krankheitsverlauf nicht aus und kann sich unter Therapie oder im Laufe der Zeit ändern. Daher sollte bei negativem initialem PD-L1-Befund und vor dem Einsatz einer Immuntherapie eine Rebiopsie zur erneuten Bestimmung des PD-L1-Status erwogen werden. Ebenso ist bei unzureichendem Gewebe für die initiale molekulare Diagnostik eine erneute Probenentnahme indiziert, um ausreichend Material für eine umfassende molekulare Testung zu gewinnen. Alternativ kann in diesen Situationen – wie auch bei klinisch nicht vertretbarer Biopsie – eine Liquid Biopsy durchgeführt werden. Die Gewebebiopsie ist jedoch aufgrund der höheren Sensitivität für den Nachweis von Mutationen wie auch der Möglichkeit, eine SCLC-Transformation zu detektieren, generell zu bevorzugen. Neben der Gewebemenge ist die Qualität des Biopsiematerials entscheidend. Um resistente Zellklone zu erfassen, sollte die Rebiopsie an einer progredienten Läsion erfolgen. Bei Therapien, die über den radiologischen Progress hinaus fortgeführt werden (z. B. bei manchen TKIs), sollte der Zeitpunkt der Rebiopsie primär klinisch und weniger an den RECIST-Kriterien orientiert sein [1].

(insbesondere Wirbelsäule und proximale Anteile der langen Röhrenknochen), Leber, Nebennieren, Lymphknoten (intraabdominell, axillär, supraklavikulär und zervikal) sowie Gehirn. Für die Detektion bzw. den Ausschluss von Hirnmetastasen ist die MRT des Hirnschädels die Methode der Wahl. Sie wird insbesondere bei symptomatischen Patienten bei kurativer Therapieindikation höhergradiger NSCLC eingesetzt. Zum Auffinden bzw. Ausschließen von Fernmetastasen wird bei NSCLC-Patienten mit Tumoren im Stadium IB–IIIB eine Ganzkörper-FDG-PET/CT empfohlen. Für den Ausschluss ossärer Metastasen wird die Knochenszintigrafie eingesetzt. Für ihren Nachweis bedarf ein positiver Befund in der Knochenszintigrafie jedoch weiterer Abklärung. Im Stadium IV des NSCLC wird eine Ganzkörper-FDG-PET/CT empfohlen. **Abb. 5** stellt den diagnostischen Algorithmus dar, wie er in der

deutschen S3-Leitlinie empfohlen wird [1]. Nach der Sicherung der Diagnose wird das Staging, also die Ausbreitungsdiagnostik, über die Parameter T, N und M bestimmt. Erfasst wird die Ausbreitung des Primärtumors (T-Status), der Status regionärer Lymphknoten (N-Status) sowie das (Nicht-)Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Status). Unterschieden wird zwischen der klinischen Klassifikation (cTNM) mit prätherapeutischer Bewertung über bildgebende Verfahren, Endoskopie, Biopsie etc. und der pathologischen Klassifikation (pTNM) mit postoperativer histopathologischer Bewertung. Die pTNM-Klassifizierung wird für die Indikation zur adjuvanten Therapie verwendet. Nach Festlegung der T-, N- und M-Kategorien werden diese zu Stadien gruppiert (Abb. 3).

4. Molekularpathologische Diagnostik

Molekularpathologische Tests sind beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) in allen Stadien essenziell, um die bestmögliche, individualisierte Therapie zu planen und eine Prognoseabschätzung zu ermöglichen. Der Zeitpunkt der Gewebeentnahme ist entscheidend, da sich der Tumor im Laufe der Therapie verändern kann. Wichtig ist, dass die Ergebnisse der molekulpathologischen Untersuchungen innerhalb von zehn Arbeitstagen vorliegen [1]. Zur Entscheidung, ob neoadjuvante immunonkologische Konzepte zum Einsatz kommen, sollte die molekulare Testung so früh wie möglich und am Biopsat durchgeführt werden, da *EGFR-ALK*-mutierte Patienten nur schlecht auf neoadjuvante Immuntherapien ansprechen [23]. Zudem sollte die molekulpathologische Testung mittels Next Generation Sequencing (NGS) möglichst früh im Krankheitsverlauf vor Einleitung der Erstlinientherapie erfolgen. Eine besondere Rolle kommt dem Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status zu. Er wird immunhistochemisch – nicht auf Genebene – bestimmt und ist der einzige etablierte prädiktive Biomarker für Immuncheckpoint-Inhibitoren. Sein Nachweis wird in allen Tumorstadien des NSCLC ab IB gefordert. In frühen Stadien ist die molekulpathologische Diagnostik

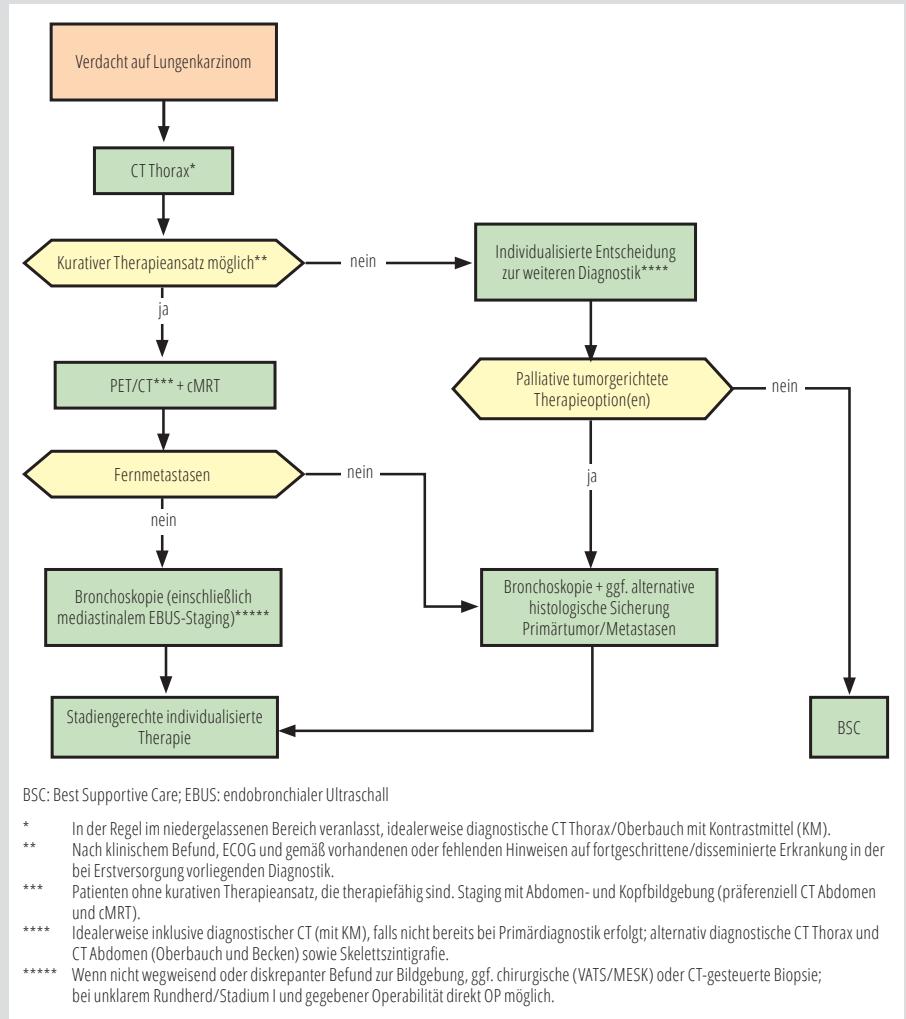


Abb. 5 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf ein nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (nach [4]).

besonders wichtig, um die Indikation für neoadjuvante und adjuvante Therapien zu stellen und die optimale Therapieoption auszuwählen [1].

- Neoadjuvante Therapie: Im Stadium II und IIIB (N2) spielt die molekulare Diagnostik (insbesondere EGFR, ALK und PD-L1) eine Rolle bei der Entscheidung, ob eine neoadjuvante Therapie indiziert ist. Tumoren mit PD-L1 $\geq 1\%$ können von einer neoadjuvanten Immunchemotherapie profitieren. Perioperative Immunkonzepte sind zwar auch bei PD-L1-negativen Tumoren formal zugelassen, jedoch profitieren PD-L1-positive Tumoren in der Regel stärker von Immuntherapien. Daher kann der PD-L1-Status, insbesondere in den Stadien IIIA oder IIIB mit N2-Befall, die Entscheidung zwischen neoadjuvanter Immuntherapie und Strahlenchemotherapie beeinflussen.
- Adjuvante Therapie: In den Stadien II und IIIA nach R0-Resektion ist der *EGFR*-Mutationsstatus (Exon-19-Deletion und *Exon 21*

L858R) entscheidend für die Indikation einer adjuvanten Therapie, etwa bei EGFR-mutierten Patient:innen eine Therapie mit TKI oder bei EGFR/ALK-Wildtyp und PD-L1 ≥ 50 % eine Therapie mit Atezolizumab.

5. Beurteilung der Operabilität und Resektabilität

Die Entscheidung für eine operative Resektion beim Lungenkarzinom erfordert eine sorgfältige interdisziplinäre Abwägung von patienten- und tumorbezogenen Faktoren. Die Operabilität bezieht sich auf den Allgemeinzustand des Patienten und seine Fähigkeit, einen chirurgischen Eingriff zu tolerieren. Die Resektabilität (Abb. 6) hingegen beschreibt die technische Möglichkeit, den Tumor vollständig zu entfernen (R0-Resektion) [1].

Wichtigste Kriterien für die Operabilität:

- **Kardiopulmonale Funktion:** Ausreichende Lungenfunktion (FEV1, DLCO und VO2max) und die kardiale Belastbarkeit sind entscheidend. Ein präoperatives EKG und gegebenenfalls eine Echokardiografie sind notwendig.
- **Komorbiditäten:** Relevante Begleiterkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit und Diabetes) müssen berücksichtigt und optimiert werden. Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) ist ein geriatrisches Assessment empfehlenswert.
- **Allgemeinzustand:** Gewichtsverlust, Ernährungsstatus und körperliche Leistungsfähigkeit (ECOG-Performancestatus) beeinflussen die Operabilität. Fortgesetztes Rauchen erhöht das perioperative Risiko und sollte unbedingt vermieden werden.
- **Tumorstadium:** Das Tumorstadium ist ein wichtiger Faktor für die Resektabilität.

Wichtigste Kriterien für die Resektabilität (Abb. 6):

- **Lage und lokale Tumorausbreitung:** Eine Infiltration von Nachbarstrukturen (z. B. Mediastinum und große Gefäße) kann eine Resektion unmöglich machen.
- **Lymphknotenbefall:** Der Befall bestimmter Lymphknotenstationen (N-Status) kann die Resektabilität einschränken.
- **Fernmetastasen (M-Status):** Das Vorhandensein von Fernmetastasen schließt eine kurative Resektion in der Regel aus.

Die EORTC Lung Cancer Group führte eine Umfrage unter Experten verschiedener Fachrichtungen zur Resektabilität von NSCLC im Stadium III durch. Es zeigte sich, dass 65 % der möglichen TNM-Kombinationen einvernehmlich beurteilt wurden, wobei Thoraxchirurgen tendenziell mehrere Kombinationen als potenziell resektabel einstufen.

Während die Resektabilität von NSCLC in den Stadien I und II aufgrund geringerer Tumorgöße und Lymphknotenbefall relativ hoch ist, stellt Stadium III eine heterogene Gruppe dar, die ein exaktes Staging erfordert (Abb. 6) [24]. Die dargestellte EORTC-Konsensusübersicht zur Resektabilität im Stadium III bietet dabei eine Orientierungshilfe, stellt jedoch keine absolut gültigen Richtlinien dar. Die Entscheidung zur Resektabilität muss patientenindividuell unter Berücksichtigung aller Faktoren und der Expertise der Behandelnden getroffen werden. Die EORTC-Umfrageergebnisse spiegeln Expertenmeinungen wider und können zur Entscheidungsfindung beitragen, ersetzen aber nicht die individuelle Beurteilung des Patienten.

Um die Operabilität und das Outcome nach Lungenresektion zu

EORTC-Konsens zur Resektabilität im Stadium III (WCLC 2023)

	N0	N1	N2 SINGLE (nicht-bulky, nicht-invasiv)	N2 MULTI (nicht-bulky, nicht-invasiv)	N2 invasiv [#]	N2 INVASIVE	N3
T1-2	keine Krankheit im Stadium III	keine Krankheit im Stadium III	resektabel	potenziell resektabel*	unklar	nicht resektabel	nicht resektabel
T3 Größe / Satellit/ Invasion	keine Krankheit im Stadium III	resektabel	resektabel	potenziell resektabel*	nicht resektabel	nicht resektabel	nicht resektabel
T4 Größe / Satellit	resektabel	resektabel	resektabel	potenziell resektabel*	nicht resektabel	nicht resektabel	nicht resektabel
T4 Invasion	potenziell resektabel [§]	potenziell resektabel [§]	potenziell resektabel [§]	potenziell resektabel* [§]	nicht resektabel	nicht resektabel	nicht resektabel

* **Multiples Stadium N2:** Diskussion von Fall zu Fall; Die genaue Anzahl der Knoten/Stadien kann nicht festgelegt werden.
[#] **Bulky N2:** Lymphknoten mit einem kurzachsigen Durchmesser > 2,5-3 cm; In besonderen Situationen hochselektierter Patienten, einschließlich der Patienten, die an multidisziplinären Studien mit einer Operation als lokaler Therapie teilnehmen, kann diskutiert werden.
[§] Einige **T4 Tumore durch Infiltration der wichtigsten Strukturen**, sind potenziell resektabel - siehe Tabelle 1.

Abb. 6 Tumorkriterien für die Resektabilität im Stadium III (nach [21]).

verbessern, sollte eine präoperative Prähabilitation mit Lungen-sport und Ernährungstherapie erfolgen.

6. Verlängertes EFS und OS mit (neo-)adjuvanten Therapien

Neoadjuvante und perioperative Therapien zielen darauf ab, das Gesamtüberleben (OS) und das ereignisfreie Überleben (EFS) von Patienten mit NSCLC zu verbessern. Die Standardtherapie für NSCLC-Patienten im Stadium III umfasste bislang – abhängig von der Resektabilität des Tumors und der Operabilität des Patienten – die Kombination einer Operation mit Chemotherapie oder bei inoperablen Patienten die Radiochemotherapie mit Durvalumab-Erhaltungstherapie bei PD-L1-positiven Tumoren [13, 25]. Bei resektabler Erkrankung zeigen aktuelle Studien nun auch vielversprechende Ergebnisse mit neoadjuvanter oder perioperativer Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie [12, 26–29]. Diese Therapien konnten in den entsprechenden Studien sowohl den Anteil an pathologischen Komplettremissionen (pCR) erhöhen als auch das EFS und in Teilen das OS im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie signifikant verlängern.

Im nichtresektablen Stadium III zeigte die Phase-III-Studie PACIFIC einen signifikanten Vorteil der Durvalumab-Erhaltungstherapie nach Radiochemotherapie. Nach den positiven 5-Jahres-Daten war jede zweite erkrankte Person am Leben und jede dritte sogar progressionsfrei. Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag unter Durvalumab verglichen mit Placebo bei 63,1 versus 29,6 Monaten (Hazard Ratio [HR] 0,61; 95 %-Konfidenzintervall 0,44–0,85), die 5-Jahres-OS-Rate bei 50,1 versus 36,9 % [29].

Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA3 sowie bei vorhandener technischer und funktioneller Operabilität eine multimodale Therapie [4]. Die neoadjuvante/perioperative Immuntherapie ist eine vielversprechende Therapieoption für Patienten mit resektablem NSCLC im Stadium III. Die Entscheidung für eine Resektion versus der definitiven Radiochemoimmuntherapie bei Inoperabilität sollte im Tumorboard unter Berücksichtigung eines möglichst exakten klinischen Stagings, des PD-L1-Status, der molekularen Eigenschaften des Tumors und der Ergebnisse der aktuellen Studien zur (neo-)adjuvanten/perioperativen Immuntherapie getroffen werden.

7. Ausblick und Innovationen

Die kontinuierliche Weiterentwicklung der Diagnostik und Therapie des NSCLC wird in den kommenden Jahren zu weiteren Verfeinerungen der TNM-Klassifikation führen. Die 10. Auflage wird voraussichtlich die Integration neuer Erkenntnisse aus laufenden Studien zu (neo-)adjuvanten Therapien berücksichtigen, insbesondere im Hinblick auf die Rolle der Immuntherapie und zielgerichteter Therapien. Ein Beispiel hierfür ist die zunehmende Bedeutung der neoadjuvanten Behandlung in den Stadien I und II, die möglicherweise in ausgewählten Fällen mit Komplettremission eine Watch-and-Wait-Strategie mit der Option zur Resektion ermöglicht. Diese Entwicklungen erfordern eine präzise molekularpathologische Diagnostik und eine individualisierte Therapieplanung, um das EFS und OS der Patienten weiter zu verbessern. Die Fortschritte in der Bildgebung und Biopsie – wie die roboterassistierte Bronchoskopie – werden dazu beitragen, die notwendige diagnostische Genauigkeit zu gewährleisten.

Fazit

Die 9. Auflage der TNM-Klassifikation präzisiert das Staging von NSCLC im Stadium I–III durch die detailliertere Einteilung des Nodal- und Metastasenstatus. Diese verbesserte Klassifizierung ermöglicht eine genauere Prognoseabschätzung und optimiert die Therapieentscheidung, insbesondere im Hinblick auf die Auswahl geeigneter (neo-)adjuvanter Therapiekonzepte. Innovationen wie die roboterassistierte Bronchoskopie versprechen zukünftig eine noch präzisere Diagnostik und eröffnen neue Möglichkeiten für die personalisierte Therapie.

Univ.-Prof. Dr. med. Felix JF Herth
Chefarzt der Abteilung Pneumologie und Beatmungsmedizin;
Thoraxklinik; Universitätsklinikum Heidelberg

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer 020-007OL; <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom>. Letzter Zugriff Dezember 2024.
2. Griesinger F et al. Onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) (Stand November 2022). Online. Available: www.onkopedia.com.
3. Rami-Porta R et al. The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer, *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 19, no. 7, pp. 1007–1027, Jul. 2024; <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.02.011>.
4. World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>. Letzter Zugriff Dezember 2024.
5. Robert Koch-Institut, 2023: Krebs in Deutschland für 2019/2020.
6. DKG Jahresbericht Lunge 2024; www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/Lungenkrebszentren/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2024-AT_240524.pdf&cid=121191. Letzter Zugriff Dezember 2024.

7. Cortés ÁA, Urquiza LC and Cubero JH. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: State-of-the-art, 2015, AME Publishing Company; <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.06.01>.
8. Chiari R, Sidoni A and Metro G. Early stage resectable non-small cell lung cancer: Is neoadjuvant immunotherapy the right way forward? Nov. 01, 2018, AME Publishing Company; <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.22>.
9. Wu Y et al. Neoadjuvant immunotherapy for advanced, resectable non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*, vol. 129, no. 13, pp. 1969–1985, Jul. 2023; <https://doi.org/10.1002/cncr.34755>.
10. Forde PM et al. *J Thor Oncol* 2023, 18(4S) Abstr. 840.
11. Wakelee H et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, vol. 389, no. 6, pp. 491–503, Aug. 2023; <https://doi.org/10.1056/nejmoa2302983>.
12. Forde PM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, vol. 386, no. 21, pp. 1973–1985, May 2022; <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202170>.
13. Fachinformation Imfinzi® (Stand Juli 2024).
14. Hofmann HS et al. Multimodality therapy in subclassified stage IIIA–N2 non-small cell lung cancer patients according to the Robinson classification: Heterogeneity and management. *J Thorac Dis*, vol. 10, no. 6, pp. 3585–3594, Jun. 2018; <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.203>.
15. El-Shrief AH, Lau CT, Wu CC, Drake RL, Abbott GF and Rice TW. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) lymph node map: Radiologic review with CT illustration. *Radiographics*, vol. 34, no. 6, pp. 1680–1691, Oct. 2014; <https://doi.org/10.1148/rg.346130097>.
16. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H and Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, vol. 132, no. 3 SUPPL., pp. 243S–265S, 2007; <https://doi.org/10.1378/chest.07-1379>.
17. Bradley SH et al. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: A systematic review. *British Journal of General Practice*, vol. 69, no. 689, pp. E827–E835, 2019; <https://doi.org/10.3399/bjgp19X706853>.
18. Nagel HD. Protokollempfehlungen der AG DrauE zur Durchführung von Low-Dose-Volumen-HRCT-Untersuchungen der Lunge. *Fortschr Röntgenstr*, no. 189, pp. 553–575, 2017.
19. Biederer J et al. MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives. *Aug*. 2012; <https://doi.org/10.1007/s12244-011-0142-z>.
20. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvver V, Mountz JM and Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated pet alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, vol. 78, no. 3, pp. 1017–1023, Sep. 2004; <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.02.067>.
21. Hetzel J et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: A multicentre trial. *European Respiratory Journal*, vol. 39, no. 3, pp. 685–690, Mar. 2012; <https://doi.org/10.1183/09031936.00033011>.
22. Ortiz-Jaimes G and Reisenauer J. Real-World Impact of Robotic-Assisted Bronchoscopy on the Staging and Diagnosis of Lung Cancer: The Shape of Current and Potential Opportunities. *Pragmat Obs Res*, vol. 14, pp. 75–94, Sep. 2023; <https://doi.org/10.2147/por.s395806>.
23. He J, Gao S and Harpole D. Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Resectable EGFR-mutated NSCLC (AEGEAN). In OA12.06, *Journal of Thoracic Oncology*, p. 18 no. 11S.
24. Houda I et al. OA06.03 An International EORTC Survey on Resectability of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 18, no. 11, pp. S55–S56, Nov. 2023; <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.044>.
25. Antonia SJ et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 20, pp. 1919–1929, Nov. 2017; <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709997>.
26. Spicer et al. 2024.
27. Cascone T et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, vol. 390, no. 19, pp. 1756–1769, May 2024; <https://doi.org/10.1056/nejmoa2311926>.
28. Chaft JE et al. Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: an open-label, single-arm phase II trial. *Nat Med*, vol. 28, no. 10, pp. 2155–2161, Oct. 2022; <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01962-5>.
29. Spigel DR et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, vol. 40, pp. 1301–1311, 2022; <https://doi.org/10.1200/JCO.21>.

IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Durvalumab. Verschreibungspflichtig. Zus.: Jeder ml Konzentrat enth. 50 mg Durvalumab. 1 Durchstechfl. mit 2,4 ml enth. 120 mg Durvalumab. 1 Durchstechfl. mit 10 ml enth. 500 mg Durvalumab. **Bestandt.:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbit 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. **Anw.:** NSCLC: IMFINZI ist angezeigt als Monoth. zur Behandl. d. lokal fortgeschritt., inoper. NSCLC bei Erw., deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ d. Tumorzellen exprimieren u. deren Krankheit nach einer pt-basierten Radiochemoth. nicht fortgeschritten ist. IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab u. einer pt-basierten Chemoth. ist angezeigt bei Erw. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen od. ALK-positive Mutationen. SCLC: IMFINZI in Komb. mit Etoposid u. entweder Carboplatin od. Cisplatin ist angezeigt bei Erw. zur Erstlinienbehandl. d. ES-SCLC. BTC: IMFINZI in Komb. mit Gemcitabin u. Cisplatin ist angezeigt bei Erw. zur Erstlinienbehandl. nicht rezesezierb. od. metastasierter biliärer Tumore. HCC: IMFINZI als Monoth. ist angezeigt bei Erw. zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschritt. od. nicht rezesezierb. HCC. Endometriumkarzinom: IMFINZI in Komb. mit Carboplatin u. Paclitaxel ist angezeigt zur Erstlinienbehandl. d. primär fortgeschritt. oder rezidiv. Endometriumkarzinoms bei Erw., die für eine system. Therapie infrage kommen, gefolgt von einer Erhaltungsth. mit: IMFINZI als Monoth. beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), IMFINZI in Komb. mit Olaparib beim Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profilienz (pMMR).

Gegenanz.: Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** Imfinzi als Monoth.: *Sehr häufig:* Infekt. d. oberen Atemwege, Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Ausschlag, Pruritus, Arthralgie, Fieber. *Häufig:* Pneumonie, Influenza, orale Candidose, Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, Hyperthyreose, Pneumonitis, Dysphonie, Hepatitis, AST od. ALT erhöht, Nachtschweiß, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, periph. Odem, Reakt. im Zus. mit einer Infusion. *Gelegentl.:* Thyroiditis, Nebenniereninsuff., Myokarditis, interstit. Lungenerkrank., Kolitis, Pankreatitis, Dermatitis, Psoriasis, Pemphigoid, Myositis, Nephritis. *Selten:* Immunthrombozytopenie, Diabetes mell. Typ 1, Hypophysitis/Hypophyseninsuff., Diabetes insipidus, Uveitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Zöliakie, Polymyositis, immunverm. Arthritis, nichtinfektiöse Zystitis. *Nicht bekannt:* nichtinfektiöse Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndr., transverse Myelitis, exokrine Pankreasinsuffizienz. **IMFINZI in Komb. mit Chemoth.:** *Sehr häufig:* Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, periph. Neuropathie, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, AST od. ALT erhöht, Ausschlag, Alopezie, Pruritus, Arthralgie, Fieber, Ermüdung/Fatigue, periph. Odem. *Häufig:* Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Thyroiditis, Pneumonitis, Stomatitis, Hepatitis, Dermatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, Reakt. im Zus. mit einer Infusion. *Gelegentl.:* orale Candidose, Influenza, Immunthrombozytopenie, Nebenniereninsuff., Diabetes mell. Typ 1, Uveitis, Myasthenia gravis, interstit. Lungenerkrank., Dysphonie, Kolitis, Pankreatitis, Pemphigoid, Nachtschweiß, Psoriasis, immunverm. Arthritis, Myositis, nichtinfektiöse Zystitis. *Selten:* Zöliakie. *Nicht bekannt:* exokrine Pankreasinsuffizienz. **Pt-basierte Chemoth. + Imfinzi + Olaparib:** *Sehr häufig:* Infekt. d. oberen Atemwege, Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, periph. Neuropathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Husten/produktiver Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, AST/ALT erhöht, Ausschlag, Alopezie, Pruritus, Arthralgie, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Fieber, Ermüdung/Fatigue, periph. Odem. *Häufig:* Pneumonie, orale Candidose, Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, Aplasie der roten Zällinie, febrile Neutropenie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, Hyperthyreose, Thyroiditis, venöse thromboembol. Ereign., Pneumonitis, Dysphonie, Dyspepsie, Kolitis, Dermatitis, Dysurie, Reakt. im Zus. mit einer Infusion. *Gelegentl.:* Influenza, Panzytopenie, Uveitis, interstit. Lungenerkrank., Hepatitis, Nachtschweiß, Myositis, nichtinfektiöse Zystitis. *Nicht bekannt:* exokrine Pankreasinsuffizienz. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 75 mg u. pt-basierter Chemoth.:** *Sehr häufig:* Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, AST/ALT erhöht, Ausschlag, Alopezie, Pruritus, Arthralgie, Ermüdung/Fatigue, Fieber. *Häufig:* Influenza, orale Candidose, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Nebenniereninsuff., Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyroiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, periph. Odem, Reakt. im Zus. mit einer Infusion. *Gelegentl.:* Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, Immunthrombozytopenie, Diabetes insipidus, Diabetes mell. Typ 1, Uveitis, Enzephalitis, Myokarditis, interstit. Lungenerkrank., Dermatitis, Nachtschweiß, Pemphigoid, Myositis, Polymyositis, immunverm. Arthritis, Nephritis, nichtinfektiöse Zystitis. *Selten:* Zöliakie. *Nicht bekannt:* Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndr., Meningitis, Darmperforation, Dickdarmperforation, exokrine Pankreasinsuffizienz. **IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg:** *Sehr häufig:* Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, AST/ALT erhöht, Ausschlag, Pruritus, Fieber, periph. Odem. *Häufig:* Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Influenza, Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, Hyperthyreose, Thyroiditis, Nebenniereninsuff., Pneumonitis, erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Dermatitis, Nachtschweiß, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, Reakt. im Zus. mit einer Infusion. *Gelegentl.:* orale Candidose, Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Myasthenia gravis, Meningitis, Myokarditis, Dysphonie, interstit. Lungenerkrank., Pemphigoid, Myositis, Polymyositis, immunverm. Arthritis, Nephritis. *Selten:* Uveitis, Zöliakie. *Nicht bekannt:* Immunthrombozytopenie, Diabetes insipidus, Diabetes mell. Typ 1, Guillain-Barré-Syndr., Enzephalitis, Darmperforation, Dickdarmperforation, nichtinfektiöse Zystitis, exokrine Pankreasinsuffizienz. **Weitere Hinw.:** s. Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, Friesenweg 26, 22763 Hamburg, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** Q3/2024.

DE-72960/2024

1. TNM steht für:

- A Tumorgroße, Nierenfunktion, Metastasenlast
- B Tumorgroße, Lymphknotenbefall, Mortalitätsrisiko
- C Tumoraggressivität, Nierenfunktion, Metastasenlast
- D Tumorgroße, Lymphknotenbefall, Metastasenlast
- E Tumoraggressivität, Nierenfunktion, Mortalitätsrisiko

2. Neuerungen des N-Status in der 9. UICC-Auflage sind:

- A N0 und Nx werden zusammengeführt
- B N1 wird in N1a und N1b aufgeteilt
- C N2 wird in N2a und N2b aufgeteilt
- D N3 wird in N3a und N3b aufgeteilt
- E Keine Änderungen für N-Status geplant

3. Neuerungen des M-Status in der 9. UICC-Auflage sind:

- A M0 wird durch Mx ersetzt
- B M1 wird in M1a, M1b und M1c aufgeteilt
- C M1a wird in M1a1 und M1a2 aufgeteilt
- D M1b wird in M1b1 und M1b2 aufgeteilt
- E M1c wird in M1c1 und M1c2 aufgeteilt

4. Zur Diagnosestellung bei Patienten ohne Kontraindikation wird folgende Bildgebung empfohlen:

- A CT Thorax und Abdomen, MRT Hirnschädel
- B PET/CT Thorax und Abdomen, PET Hirnschädel
- C Thoraxsonografie, Hirnschädel-Szintigrafie
- D MRT Thorax und Abdomen, MRT Hirnschädel
- E CT Thorax und Abdomen, CT Hirnschädel

5. Welche ist die Methode der Wahl zur Ermittlung des mediastinalen Lymphknotenstatus?

- A Transbronchiale Kryobiopsie
- B Ultraschall mit transbronchialer Nadelaspiration
- C Endoskopischer Ultraschall mit Feinnadelpunktion
- D Mediastinoskopie
- E Transthorakale Nadelaspiration

6. Was ist das Ziel einer Rebiopsie?

- A Kontrolle des Therapieerfolgs
- B Identifizierung von sekundären Karzinomen
- C Bestätigung der primären Biopsie
- D Identifizierung des Resistenzmechanismus
- E Kontrolle des Operationserfolgs

7. Wann soll die Bildgebung mittels CT erfolgen?

- A Vor der Bronchoskopie oder anderen invasiven Verfahren
- B Während der Bronchoskopie
- C Unmittelbar nach der Bronchoskopie
- D Ohne zeitliche Abhängigkeit zur Bronchoskopie
- E Ohne zeitliche Abhängigkeit zu anderen invasiven Verfahren

8. Was bedeuten die Neuerungen konkret für die Stadieneinteilung?

- A Stadium T1 N2a wird Tumorstadium IIB zugeordnet
- B Stadium T1 N2a wird Tumorstadium IIC zugeordnet
- C Stadium T3 N2a wird Tumorstadium IIB zugeordnet
- D Stadium T2 N2b wird Tumorstadium IIB zugeordnet
- E Stadium T3 N2a wird Tumorstadium IIIA zugeordnet

9. Welche Patienteneigenschaften sind für die Operabilität ausschlaggebend? Mehrere Antworten möglich

- A Alter
- B Lungenfunktion
- C Ernährungszustand
- D Herzkrankheiten
- E Körperliche Leistungsfähigkeit

10. Anhand welcher Kriterien kann die Resektabilität definiert werden? Mehrere Antworten möglich

- A Tumorstadium
- B Lage und lokale Tumorausbreitung: Infiltration von Nachbarstrukturen kann eine Resektion unmöglich machen
- C Lymphknotenbefall
- D Fernmetastasen (M-Status): Das Vorhandensein von Fernmetastasen schließt eine kurative Resektion in der Regel aus
- E Kardiopulmonale Funktion

Dieser Beitrag kann als zertifizierte Fortbildung zum Erwerb von CME-Punkten genutzt werden.

Teilnahme online nach kostenloser Registrierung bei „MyTrillium“ (unter <https://www.trillium.de/mytrillium.html>).

Für die Online-Teilnahme können Sie bei korrekter Beantwortung 4 CME-Punkte erhalten.

Teilnahmeschluss: 18.02.2026

