



Nicht-kleinzelliges **Bronchial- karzinom**



Die verstärkte Integration der Immuntherapie in Frühstadien hat in den letzten Jahren zu rückläufigen Rezidivraten beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom geführt. In der metastasierten Situation ist weiterhin der Ausbau der zielgerichteten Therapien und die Etablierung der neuen Substanzklasse der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate hervorzuheben.

Barbara Kiese Wetter-Wiederkehr und Thorsten Füreder*

Lungenkrebs ist die weltweit häufigste Todesursache durch Krebs mit rund zwei Millionen Todesfällen pro Jahr. Allerdings deutet der rezente österreichische Krebsreport 2023 einen leichten Rückgang der Inzidenz des Bronchialkarzinoms vor allem bei Männern an. Rauchen bleibt Risikofaktor Nummer 1, sodass der Raucherentwöhnung eine große Bedeutung in der Prävention zukommt. Im vergangenen Jahrzehnt hat sich die therapeutische Landschaft durch die weitreichende Etablierung der Checkpoint-Inhibitoren und parallel dazu die zunehmende Identifikation therapeutisch relevanter Treibermutationen erheblich erweitert. Dies führte zu einer Verbesserung der Langzeitprognose, besonders für das weiterhin am häufigsten diagnostizierte nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC). Seit 2023 gibt es eine separate Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) für NSCLC mit aktivierenden Treibermutationen, was die zunehmende Diversifizierung der therapeutischen Optionen widerspiegelt. Ein bedeutendes Thema der letzten zwei Jahre war die verstärkte Integration der Systemtherapie in die Behandlung von kurativen Frühstadien, wo nun abhängig von PD-L1- und Treibermutationsstatus der Einsatz zielgerichteter Therapien oder Immuntherapie vor oder nach Lokaltherapie erfolgt. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über das Management des NSCLC mit Fokus auf die systemische Therapie.

Epidemiologie und Prognose

Basierend auf der letzten Publikation des GLOBOCAN-Projekts der International Agency for Research on Cancer (IARC), in der epidemiologische Daten über Krebs aus 185 Ländern aus dem Jahr 2020 präsentiert wurden, ist das Lungenkarzinom mit rund 2,2 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr zwar global nicht mehr die häufigste neue Krebsdiagnose (Mammakarzinom 2,6 Millionen/Jahr), aber weiterhin mit 1,8 Millionen Todesfällen jährlich die führende Krebs-assoziierte Todesursache. Die häufigsten Subtypen des NSCLC sind das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom mit 39 Prozent beziehungsweise 25 Prozent bei Männern und 57 Prozent respektive 12 Prozent bei Frauen. In Österreich ist Lungenkrebs mit rund 5.200 Neudiagnosen 2022 und rund 4.100 Todesfällen pro Jahr die häufigste Krebstodesursache. Im Langzeitverlauf fällt auf, dass die Anzahl der Erkrankungsfälle bei Männern (2022 n=2.901) abnimmt, während bei Frauen eine Zunahme in den letzten Jahren zu beobachten war, die nun aber auch erstmals wieder stagniert (2022 n=2.302). Diese Entwicklungen werden auf die Veränderungen im Rauchverhalten zurückgeführt, da weiterhin 90 Prozent der Lungenkrebsfälle Tabakrauch-assoziiert sind.

Trotz der Integration moderner Therapiekonzepte in das Management des NSCLC bleibt das Bronchialkarzinom mit einer hohen Krankheits-assoziierten Mortalität vergesellschaftet. Der wichtigste Prognosefaktor ist das Erkrankungsstadium. Obwohl aufgrund der derzeit diskutierten Screening-Maßnahmen in den nächsten Jahren eine Verbesserung erwartet wird, erfolgt die Diagnose bei bis zu 50 Prozent der Patienten im Stadium IV mit Fernmetastasen, bei rund 20 Prozent liegen regionale Lymphknoten-Metastasen vor und nur knapp 25 Prozent haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine lokalisierte Erkrankung (Cancer Statistics US 2023). Die entsprechenden Fünf-Jahres-Überlebensdaten liegen bei rund 60 Prozent bei lokalisierter Erkrankung, 35 Prozent bei regionalen Lymphknotenmetastasen und <10 Prozent bei metastasierter Erkrankung. Naturgemäß höher sind die Überlebensdaten in großen randomisierten Phase-III-Studien, wobei beispielsweise bei Standard-Chemo-Immuntherapie im Stadium IV bei Erstdiagnose ein Fünf-Jahres-Gesamtüberleben von bis zu 20 Prozent erreicht wird. In den frühen Stadien zeichnet sich durch die Integration von Immun- und zielgerichteten Therapien ins perioperative Setting ebenfalls eine Verbesserung der Prognose ab.

Lungenkarzinom-Screening

Seit langem werden Screening-Programme beim Lungenkarzinom evaluiert, weil das Tabakrauchen ein klar identifizierbarer Risikofaktor ist und die Früherkennung die Mortalität deutlich verbessern kann. Die Computertomographie (CT) bietet sich als relativ simple Diagnostik an. In zwei großen Studien konnte eine Reduktion der Mortalität gezeigt werden und die Umsetzung entsprechender Screeningprogramme wird derzeit u.a. in Deutschland und Österreich diskutiert.

Die Etablierung solcher Screening-Konzepte stellt jedoch die Gesundheitssysteme und Patienten vor multiple Herausforderungen: sie geht nicht nur mit Kosten, Fragen zur Verfügbarkeit von CT-Untersuchungen und zum Umgang mit falsch positiven oder unklaren Befunden, sondern auch mit psychischer Belastung einher.

Diagnostische Maßnahmen und Staging

Die gängigste Methode zur histologischen Sicherung eines pulmonalen Rundherdes ist die diagnostische Bronchoskopie. Alternativ kann eine interventionelle Biopsie des Primärtumors oder etwaiger Metastasen erfolgen. Im weiteren Verlauf sind die aktuellen Empfehlungen aus den ESMO- und Onkopedia-Leitlinien zusammengefasst. »

- » Das korrekte Staging nach TNM (eine neue Version wird für 2024 erwartet) vor Therapiestart ist bei lokalisierter Erkrankung essentiell. Die 18F-Fluor-desoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie/CT (FDG-PET/CT) stellt den Goldstandard des bildgebenden Stagings dar und ist bei kurativer Intention verpflichtend. Bei Verdacht auf mediastinalen Lymphknotenbefall ist ergänzend ein Lymphknoten-Staging mittels EBUS indiziert. Bei geplanter kurativer operativer Therapie muss ein entsprechendes funktionelles Work-up mit Lungenfunktion inklusive DLCO (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, ein Maß für den Gasaustausch), mit Echokardiographie und in einem spezifischen Setting auch mittels Ventilations-Perfusion-Scan und/oder Spiroergometrie erfolgen.

Die Indikation zur kranialen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (cMRT) wird üblicherweise ab Stadium IB gesehen; international wird dies bei lokalisierter Erkrankung kontrovers diskutiert. Im metastasierten Setting kann bei eindeutigem Stadium IV auf eine FDG-PET/CT verzichtet werden, sofern eine konventionelle CT von Thorax und Abdomen, eine Schädel-MRT und ein Knochenscan vorliegt.

In der aktuellen WHO-Klassifikation erfolgt im Wesentlichen die histologische Unterteilung in das Plattenepithelkarzinom (p40 positiv, TTF1 negativ), das Adenokarzinom (TTF1 +/-, Grad 1-3, präinvasiv/minimalinvasiv), das großzellige Karzinom „not other specified“ (NOS) und die neuroendokrinen Tumore.

Neben den diagnostisch richtungsweisenden immunhistochemischen Markern ist der PD-L1-Status – angegeben als Tumor Proportion Score (TPS) – bei Erstdiagnose verpflichtend (beziehungsweise ergänzend auch der Nachweis von PD-L1 auf den Tumor-infiltrierenden Immunzellen, IC); die einzige Ausnahme bildet das Stadium IA mit primärer Resektion, wo keine adjuvante Therapie in Betracht gezogen wird.

Von herausragender Bedeutung für die Therapieplanung ist das molekulargenetische Assessment, das mittlerweile auch bei allen Patienten ab Stadium IB bei Erstdiagnose erfolgen sollte. Auch wenn der internationale Konsensus sich dahingehend entwickelt, dass im metastasierten Stadium bei allen Patienten (Histologie-unabhängig) ein entsprechendes Panel erfolgen sollte, kann beim Plattenepithelkarzinom darauf verzichtet werden, sofern gewisse klinische Risikofaktoren für molekular alterierte Lungenkrebsformen fehlen, wie zum Beispiel Nie-Raucher/Wenig-Raucher (< 15 Packyears, Alter < 50 Jahre oder mehr als 15 Jahre Rauchabstinenz). Die molekulargenetische Testung sollte zumindest jene Alterationen umfassen, die eine klinische Relevanz haben. Hier sind derzeit folgende Alterationen zu nennen: EGFR-Mutationen, die BRAF-V600E-Mutation, ALK/ROS1/NTRK/RET-Translokationen, MET-Exon-14-Skipping-Mutationen, HER2-Mutationen und die KRAS-G12C-Mutation. Für die Erstlinientherapie sind derzeit nur EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK und RET Alterationen in der klinischen Routine relevant. Es wird aber empfohlen, hin-

sichtlich eines möglichen Studieneinschlusses und der Zweitlinientherapie alle Alterationen bereits bei Erstdiagnose zu bestimmen. Bezüglich der korrekten analytischen Methodik/Panelzusammensetzung wird auf die ESMO-Leitlinie verwiesen. Abb. 1 gibt einen Überblick über die Häufigkeit therapie-relevanter molekularer Targets. Sollte nicht ausreichend Gewebe für eine Panel-Diagnostik vorhanden sein, kann eine ergänzende „Liquid Biopsy“ zur Detektion entsprechender cell-free Tumor-DNA (ctDNA) mit konsekutiver „next generation sequencing“ (NGS)-Untersuchung erfolgen. Die „Liquid Biopsy“ zur Identifizierung potenzieller Resistenzmutation gewinnt zunehmend an Bedeutung. Bei negativem Ergebnis wird weiterhin eine Gewebebiopsie empfohlen.

Systemische Therapie im kurativen Setting

Die Entscheidung zwischen primärer Resektion, neoadjuvanter Therapie und kurativer Radiochemotherapie muss im interdisziplinären Tumorboard getroffen werden – unter Beteiligung von Experten aus der Thoraxchirurgie, Pulmologie, Radioonkologie, Onkologie und Pathologie. Sie hängt nicht nur vom TNM-Stadium ab, sondern auch von spezifischen Faktoren wie dem Lymphknotenstatus/-verteilungsmuster, der Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors, dem molekularen Profil sowie von der funktionellen Reserve und den Komorbiditäten.

Adjuvante Systemtherapie

Bis zum Jahr 2020 war die einzig evidenzbasierte adjuvante Strategie eine Platin-basierte Chemotherapie, wobei in Europa am häufigsten eine Kombination aus Cisplatin und Vinorelbin für vier Zyklen eingesetzt wird. Unter Verwendung dieser Strategie, die üblicherweise ab Stadium IIB (Version UICC 8) bei kompletter Resektion empfohlen wird (und im Stadium IIA angedacht werden kann), wurde ein OS-Benefit von vier bis fünf Prozent in der Fünf-Jahres-Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit beobachtet.

Die Zulassung von Osimertinib, das für drei Jahre adjuvant verabreicht wird, basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie ADAURA. Diese führte zu einer Verbesserung der Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 73 Prozent auf 85 Prozent bei Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation (L858R oder Deletion 19). Dadurch wurde 2021 erstmals eine zielgerichtete Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie in die klinische Routine integriert.

Eine weitere zielgerichtete Therapie, für die rezent positive Daten der Alina-Studie am ESMO 2023 gezeigt werden konnten, ist der ALK-Inhibitor Alectinib (Indikation: ALK-positives NSCLC). Allerdings liegt für dieses Konzept noch keine Zulassung vor.

Für Patienten mit NSCLC ohne Treibermutation hat sich das Therapiespektrum ebenfalls deutlich erweitert, da die Immuntherapie als adjuvante Therapie nach Chemotherapie zugelassen wurde. Die IMpower010-Studie führte auf Basis eines

signifikanten Disease-free-Survival (DFS)-Benefits versus keine Therapie bei NSCLC-Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv in Zusammenschau mit einem Vorteil im Gesamtüberleben (OS) zur Zulassung von Atezolizumab für diese Kohorte. Die Ergebnisse der KEYNOTE-091-Studie, die ein ähnliches Studiendesign wie die IMpower010-Studie aufwies, führten zur Zulassung von Pembrolizumab unabhängig vom PD-L1-Status. Ein klarer Vorteil von Pembrolizumab in einer Subgruppe wurde nicht demonstriert, weshalb die Studie schwierig zu interpretieren ist. Beide Substanzen werden für maximal 12 Monate nach Abschluss der Chemotherapie verabreicht.

Neoadjuvante Immuntherapie

Im Rahmen der CheckMate 816-Studie wurde ein neoadjuvantes Therapiekonzept bestehend aus drei Zyklen Nivolumab plus Platin-basierte Chemotherapie bei resektablem NSCLC im Stadium IB-III A (Version UICC 7) versus alleinige Chemotherapie im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie untersucht. Die Zugabe der Immuntherapie führte zu einer signifikanten Verbesserung des medianen Event-free-Survivals (EFS) von 20,8 Monaten auf 31,6 Monate. Überraschend war die hohe Rate an pathologischen Komplettremissionen mit 24 Prozent versus 2,2 Prozent im Kontrollarm. Das Schema ist für PD-L1-positive Patienten von der EMA zugelassen und ist derzeit die einzige zugelassene Therapie im neoadjuvanten Setting.

Perioperative Immuntherapie

Obwohl noch keine Zulassung (Ende März 2024 für Pembrolizumab erwartet) vorliegt, haben mittlerweile mehrere randomisierte Phase-III-Studien positive Ergebnisse für die Kombination aus adjuvanter und neoadjuvanter Chemo-Immuntherapie rapportiert. Die KEYNOTE-671-Studie untersuchte vier Zyklen Cisplatin-basierte Chemotherapie +/-Pembrolizumab neoadjuvant gefolgt von einem Jahr Pembrolizumab adjuvant in Patienten mit resektablem NSCLC im Stadium II, IIIA, or IIIB (Version UICC 8) und zeigte als erste Studie einen signifikanten OS-Benefit. Weitere perioperative Studien mit den Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab (CheckMate 77T) oder Durvalumab (AEGEAN) waren ebenfalls positiv.

Zusammenfassend stellt Immuntherapie plus Chemotherapie bei Patienten mit operablem NSCLC eine neue Therapieoption dar. Das optimale Schema (neoadjuvant versus perioperativ) ist noch unklar. Die Kombination scheint jedoch effektiver als alleinige adjuvante Immuntherapie. Jedenfalls kommt vor dem Hintergrund der angestrebten Kuration dem Nebenwirkungsmanagement, der Patientensicherheit und der Lebensqualität ein hohes Gewicht zu.

Multimodale Therapie

Im inoperablen Stadium III stellt die konkomitante Chemo-Radiotherapie weiterhin den Standard dar. Als Chemotherapie-

Backbone kommt vergleichbar zum adjuvanten Setting vorzugsweise eine Cisplatin-basierte Chemotherapie zum Einsatz, wobei es die meisten Daten zur Kombination mit Vinorelbin oder Pemetrexed gibt. In der randomisierten Phase-III-Studie PACIFIC konnte bei Ansprechen auf eine konkomitante Chemo-/Strahlentherapie der Nutzen einer Durvalumab-Erhaltungstherapie für bis zu 12 Monate bei PD-L1-positiven, ohne aktivierende Treibermutationen, Patienten hinsichtlich PFS und OS gezeigt werden. Mittlerweile wurden Langzeitdaten publiziert, die auch nach fünf Jahren einen anhaltenden Benefit zeigen: Zu diesem Zeitpunkt waren noch 42,9 Prozent versus 33,1 Prozent der Patienten am Leben.

Systemische Therapie im metastasierten Stadium „non-targeted“

Im fortgeschrittenen Stadium ist für die Mehrheit der Patienten die kombinierte Chemo-Immuntherapie Standard. Für einen Teil der Patienten kommt auch eine alleinige Immuntherapie in Frage. Wichtige Kriterien für die Therapieentscheidung sind der PD-L1-Status, der Performance-Score, der Raucherstatus und Komorbiditäten. In weiterer Folge werden gängige zugelassene Therapieoptionen für Patienten ohne Treibermutation besprochen; detaillierte Ausführungen in der ESMO-Leitlinie 2023.

Immunmonotherapie in der Erstlinie

Für Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 Prozent gibt es die Option einer Checkpoint-Inhibitor-Monotherapie. Eine Zulassung besteht für Pembrolizumab (KEYNOTE-024), Atezolizumab (IMpower110) und Cemiplimab (EMPOWER-Lung1). Alle Substanzen wurden im Vergleich zu einer Platin-basierten Chemotherapie getestet und führten zu einem Überlebensvorteil. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten kann die Tumorerkrankung in diesem Setting „chronifiziert“ werden wie etwa die Langzeitdaten der KEYNOTE-024 Studie mit Pembrolizumab nahelegen.

Grundsätzlich kann somit allen Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 Prozent eine Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor angeboten werden. Daten zeigen, dass Nie-Raucher auch bei hoher PD-L1-Expression von der Zugabe einer Chemotherapie zur Immuntherapie profitieren.

Immuntherapie-Kombinationen in der Erstlinie

Die KEYNOTE-189 (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und die KEYNOTE-407 Studien (Plattenepithelkarzinome) haben einen signifikanten OS-Benefit für die Zugabe von Pembrolizumab zu Platin plus Pemetrexed und Carboplatin plus (nab)Paclitaxel gezeigt. Mittlerweile gibt es für beide Zulassungsstudien Langzeitdaten, die einen anhaltenden Nutzen bestätigen und daher in Österreich am häufigsten verabreicht werden: Das Fünf-Jahres-OS-Update zu KEYNOTE-407 zeigte eine Verbesserung des Fünf-Jahres-Überlebensrate von 9,7 Prozent auf 18,4 Prozent; die Daten zu KEYNOTE-189 waren 11,3 Prozent versus »

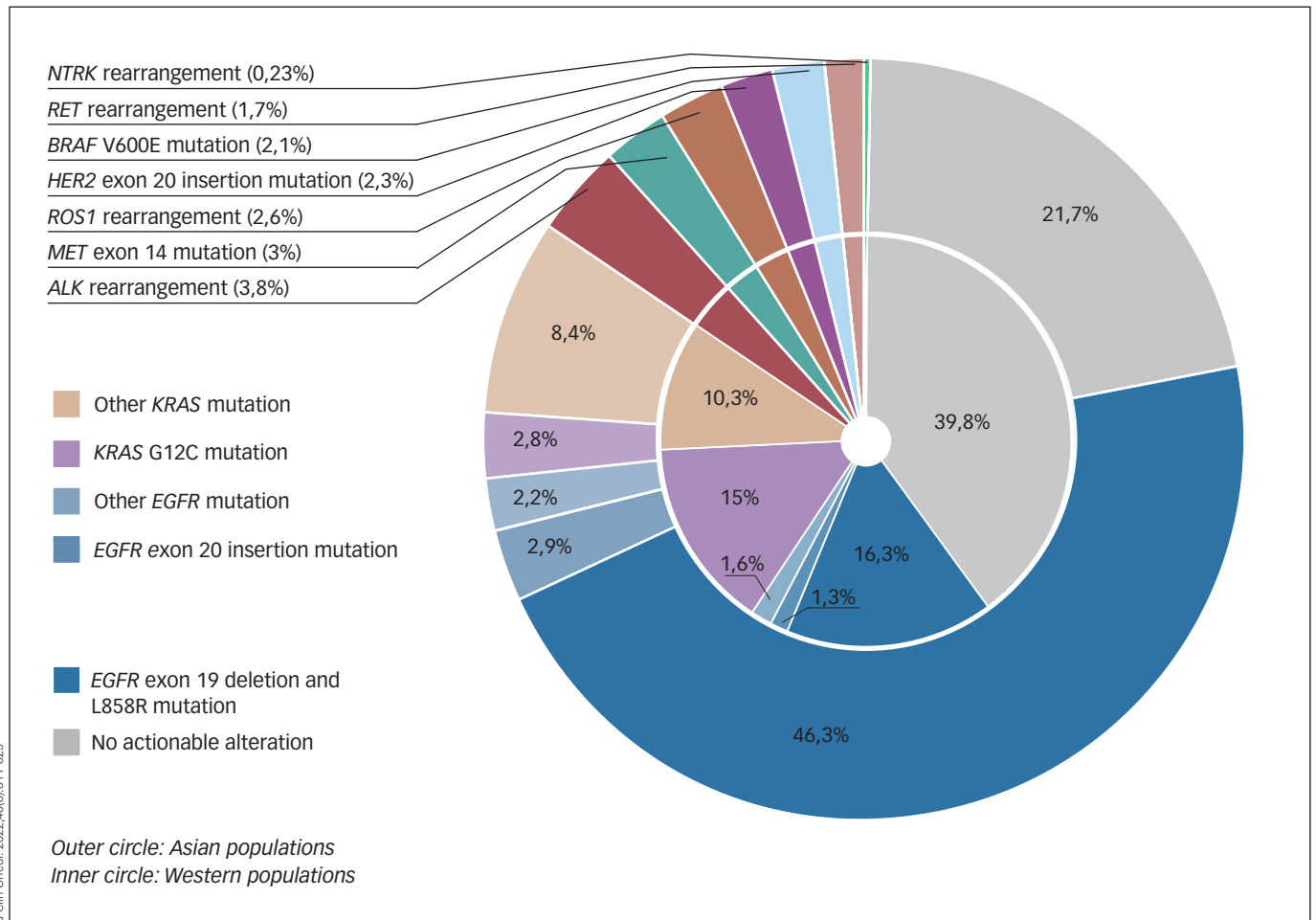


Abb. 1: Häufigkeit Therapie-relevanter genetischer Alteration beim Adenokarzinom

» 19,4 Prozent. Zahlreiche weitere Chemo-Immuntherapie-Kombinationen mit Atezolizumab, Cemiplimab, Durvalumab plus Tremelimumab und Nivolumab plus Ipilimumab sind in Österreich zugelassen und verbessern das Überleben der Patienten in diesem Setting.

Hinsichtlich gängiger Zweitlinienkonzepte wird auf die ESMO-Leitlinie verwiesen.

Zielgerichtete Therapien beim metastasierten NSCLC

Das NSCLC stellt ein Paradebeispiel für eine Tumorerkrankung mit definierten Treibermutationen sowie dafür verfügbaren "molecular targeted therapies" dar. Mehr als 15 Prozent der Patienten haben bereits in der Erstlinie die Option auf eine zielgerichtete Therapie. Da alle dafür zugelassenen zielgerichteten Therapien einen OS-Benefit gegenüber Chemotherapie gezeigt haben und die Immuntherapie bei diesen Patienten limitiert wirksam ist, muss das Ergebnis der Mutations-Analyse vor allem

beim Adenokarzinom grundsätzlich abgewartet werden. Im Folgenden werden relevante Targets und Therapien skizziert, wobei für Details auf die ESMO-Leitlinien verwiesen wird.

EGFR-Mutation

Aktivierende EGFR-Mutationen stellen nach KRAS-Mutationen die häufigste Alteration beim Non-Plattenepithel NSCLC dar. Der Drittgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor Osimertinib ist derzeit die einzige Erstlinientherapie beim EGFR-mutierten NSCLC mit klassischer Alteration (Exon-21-L858R oder Exon-19-Deletion), die mit einer IA-Evidenz in der ESMO-Leitlinie belegt ist. Bei sehr gutem Verträglichkeitsprofil konnten in diversen Updates der FLAURA-Studie die Langzeitwirksamkeit, sehr gute ZNS-Penetration und Sicherheit belegt werden. Gegenüber TKIs der ersten Generation wird ein verbessertes OS mit Osimertinib erzielt (38,6 Monate vs. 31,8 Monate). Die EGFR-Insertion 20 galt lange Zeit als TKI-resistent; nun steht mit Amivantamab ein gegen EGFR und MET gerichteter bispezifischer Antikörper zur Verfügung.

ALK-Translokation

Mit Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib stehen drei Zweit-/Drittgenerations ALK-Inhibitoren in der Erstlinie zur Verfügung, die auch eine gute ZNS-Wirksamkeit bei unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil aufweisen.

ROS1-Fusion

Die seltene ROS-Fusion ist derzeit aufgrund der Entwicklung spezifischer (nicht EMA-zugelassener) Inhibitoren vermehrt in den Fokus gerückt; vor allem Repotrectinib ist zu nennen. Verfügbare ROS1-Inhibitoren sind derzeit Entrectinib und Crizotinib, wobei bei Hirnmetastasen Entrectinib der Vorzug zu geben ist.

BRAF-V600E Mutation

Phase-II-Studien demonstrierten einen Vorteil von Dabrafenib/Trametinib (zugelassen für NSCLC) und Ecorafenib/Binimetinib. Die Zulassung von Ecorafenib/Binimetinib in Europa wird dieses Jahr erwartet, auf Basis der Daten der PHAROS-Studie, die eine Ansprechrate von 75 Prozent rapportierte.

RET-Fusion

Die rezent präsentierte LIBRETTO-431-Studie bestätigt einen signifikanten PFS-Benefit für Selpercatinib versus Pembrolizumab/Platin/Pemetrexed, womit dies zur bestuntersuchten Erstlinientherapie bei diesen Patienten wird.

KRAS G12C

In der randomisierten Phase-III-Studie Codebreak 200 konnte ein signifikanter PFS-Benefit für Sotorasib versus Docetaxel in der Zweitlinie gezeigt werden.

NTRK, Her-2 und cMET Alterationen

Für Patienten mit seltenen Alterationen wie NTRK-Fusionen (Entrectinib; Larotrectinib), Her-2-Mutationen (Trastuzumab Deruxtecan) oder cMET Exon14 Skipping Mutationen (Tepotinib und Capmatinib) stehen ebenfalls zielgerichtete Therapien zur Verfügung. Für Details wird auf die ESMO-Leitlinien verwiesen.

Offene Fragen zu allen genannten zielgerichteten Therapien, die in Studien bearbeitet werden: Kann durch Intensivierung der Therapie mittels Zugabe von Chemotherapie oder Kombination mit anderen (zielgerichteten) Therapien die Effektivität bei vertretbarem Nebenwirkungsprofil verbessert werden? Wie lässt sich Immuntherapie (mit neuen Substanzen) bei diesen Patienten in den Therapiealgorithmus integrieren? Wie ist die optimale Sequenz der verfügbaren Optionen? Welche Resistenzmechanismen tragen zum Versagen bei? Es soll vor diesem Hintergrund die Relevanz von Re-Biopsien hervorgehoben werden. Zum anderen sei der hohe Stellenwert der Interdisziplinarität auch im fortgeschrittenem Tumorstadium unterstrichen.

Der Stellenwert der Integration von Lokaltherapie bei Oligometastasierung und Oligoprogression, auch im fortgeschrittenen Stadium, scheint durch neue Daten zunehmend evident zu werden. Ziel ist, durch Anwendung lokal ablativer Verfahren zusätzlich zur Systemtherapie ein kuratives Konzept anzubieten. Offene Fragen sind insbesondere die Definition der Oligometastasierung, wo je nach Organ eine unterschiedliche Anzahl an Metastasen diskutiert wird (von < 5 bis 10) und welche Lokaltherapie zu welchem Zeitpunkt eingesetzt werden soll.

Zusammenfassung

Die Diagnostik, Therapie und Prognose von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom hat sich in den letzten Jahren in allen Tumorstadien deutlich verändert und verbessert. Die Anwendung von Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie in Frühstadien hat zu rückläufigen Rezidivraten geführt, was nicht nur Heilung und die Wiedereingliederung der Patienten in das Berufsleben bedeutet, sondern auch gesundheits- und sozioökonomische Auswirkungen hat.

Das Therapieumfeld im NSCLC ist äußerst dynamisch. Es sei besonders auf die Entwicklung einer neuen Klasse von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten hingewiesen, die beeindruckende präliminäre Aktivität bei diesen Patienten zeigen. Diese Innovationen gestalten die Therapielandschaft zusätzlich komplex und stellen Kliniker vor neue Herausforderungen im Hinblick auf das Nebenwirkungsmanagement.

Abschließend sollte erneut die Bedeutung der Prävention, vor allem der Beendigung des Tabakkonsums, betont werden. Dies bleibt weiterhin die effektivste Maßnahme zur Vermeidung von Lungenkarzinomen. ☉

Literatur bei den Verfassern

**) Ap. Prof. Priv. Doz. DDr. Barbara Kiesewetter-Wiederkehr, Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Thorsten Füreder; Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Onkologie, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien; Tel.: 01/40 400-44 450 E-Mail: barbara.kiesewetter@meduniwien.ac.at*

Lecture Board

*Priv. Doz. Dr. Gudrun Absenger, Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Onkologie
Priv. Doz. Dr. Andreas Pircher, Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin V*

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

1. Welche Alterationen sollte die molekular-genetische Testung bei Erstdiagnose eines fortgeschrittenen Adenokarzinoms der Lunge unbedingt enthalten? (drei Antworten richtig)	
a)	ROS1-Fusion
b)	HER2-Mutation
c)	EGFR Exon 19-Deletion
d)	BRAF V600E-Mutation
2. Welche Substanz ist zur adjuvanten Therapie des Lungenkarzinoms in Europa nicht zugelassen? (eine Antwort richtig)	
a)	Pembrolizumab
b)	Atezolizumab
c)	Nivolumab
d)	Osimertinib
3. Welche Aussagen treffen auf die Therapie im inoperablen Stadium III mit PD-L1-Expression von 50 Prozent (TPS) zu? (zwei Antworten richtig)	
a)	Es soll eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab evaluiert werden.
b)	Es soll eine konkomittante Chemo-/Strahlentherapie evaluiert werden.
c)	Es soll eine Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab evaluiert werden.
d)	Carboplatin ist der bevorzugte Chemotherapie-Backbone.

4. Wie viele Patienten mit metastasiertem NSCLC sind fünf Jahre nach einer Erstlinientherapie mit Pembrolizumab/Carboplatin/Pemetrexed laut Zulassungsstudie noch am Leben? (eine Antwort richtig)	
a)	circa zehn Prozent
b)	circa 20 Prozent
c)	circa 30 Prozent
d)	circa 40 Prozent
5. Welche Substanzen sind als Erstlinien-Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1 Expression \geq 50% (TPS) in Österreich zugelassen? (drei Antworten richtig)	
a)	Nivolumab
b)	Pembrolizumab
c)	Cemiplimab
d)	Atezolizumab
6. Welche Kombinationen aus molekulargenetischer Alteration und oraler Antitumorthherapie sind korrekt? (zwei Antworten richtig)	
a)	MET Exon 14 Skipping Mutation – Tebotinib
b)	HER2-Mutation – Trastuzumab Deruxtexcan
c)	EGFR 20-Insertion – Osimertinib
d)	NTRK-Fusion – Alectinib

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind. *Gültig bis 10.4.2026*



www.aerztezeitung.at/dfp
 E-Mail: dfp@aerztesverlagshaus.at

Adresse:

Name:

E-Mail-Adresse:

ÖÄK-Arztnummer:

Telefon: