

Frühes nichtkleinzelliges Lungenkarzinom Molekulare Testung und Beurteilung des Therapieansprechens

In den vergangenen Jahren hat sich die Behandlung des frühen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) (Stadium I–IIIB) rasch weiterentwickelt. Neben der Chemotherapie sind Tyrosinkinase-Inhibitoren und Immuncheckpoint-Inhibitoren dabei, sich auch in der neoadjuvanten und adjuvanten Situation zu etablieren. Die molekulare und histologische Beurteilung spielt hier eine zentrale Rolle: Zum einen ist es für die Wahl der neoadjuvanten Therapie essenziell, anhand von Biomarkern so frühzeitig wie möglich den Mutations- beziehungsweise PD-L1-Status des Tumors zu kennen, weshalb von Experten die „Reflex-Testung“ möglichst bei allen Patient:innen empfohlen wird. Zum anderen ist es von prognostischer Bedeutung, zu wissen, wie gut der Tumor auf die neoadjuvante Behandlung angesprochen hat, weil insbesondere die komplette pathologische Remission (pCR) in der Regel mit einem besseren Langzeit-Outcome assoziiert ist. Solche Korrelationen könnten in Zukunft auch bei der rascheren Entwicklung neuer systemischer Therapien in klinischen Studien als neue Surrogat-Endpunkte helfen: Anstatt jahrelang auf die Resultate zum progressionsfreien oder Gesamtüberleben zu warten, könnte die Verfügbarkeit der pathologischen und gegebenenfalls molekularpathologischen Ergebnisse bereits nach Monaten die bessere Wirksamkeit einer neuen Therapie belegen und deren Einführung in die Klinik damit erheblich beschleunigen. Entscheidend für die Etablierung des pathologischen Ansprechens als maßgeblichem Parameter ist eine standardisierte Methodologie zu ihrer Durchführung und zur Beurteilung der Resultate. Dieser Fortbildungsartikel soll diese Zusammenhänge und die Methoden zur Erhebung der entsprechenden Daten darstellen.

Frühe Stadien des NSCLC

In Deutschland wurden nach der Statistik des Robert Koch-Instituts im Jahr 2020 56.690 neue Fälle von Lungenkarzinomen diagnostiziert [1]. Rund 79 % der jährlich diagnostizierten Neuerkrankungen sind NSCLC [2].

Rund 40 % der Patient:innen mit NSCLC präsentieren sich laut dem Jahresbericht der Deutschen Krebsgesellschaft 2024 bei Diagnose in einem resezierbaren Stadium (Stadium IA–IIIA; **Abb. 1**) [3]. Laut Onkopedia-Leitlinie [2] besteht die Standardtherapie im Stadium IA im Regelfall aus der Operation, in den Stadien IB–IIIA (IB, IIA, IIB, IIIA1, IIIA2 und IIIA3U) schloss sich an die Operation bisher eine adjuvante systemische Therapie an; mittlerweile gibt es auch Daten und neue Zulassungen für die neoadjuvante und perioperative Therapie mit immunonkologischen und chemotherapeutischen Protokollen, die in der aktuellen Version der S3-Leitlinie

enthalten sind [4]. Dadurch ist künftig mit dem verstärkten Einsatz von neoadjuvanten Konzepten in dieser Indikation zu rechnen. Zugelassen sind im Moment Nivolumab plus Chemotherapie in der neoadjuvanten und Pembrolizumab in der perioperativen Indikation [4]. Die adjuvante systemische Therapie nach Resektion umfasst derzeit [4]:

- in den Stadien IIA–IIIA eine platinhaltige Chemotherapie,
- bei Vorliegen einer *EGFR*-Mutation (Del19, L858R) in den Stadien IB–IIIA Osimertinib,
- bei PD-L1-Expression von ≥ 50 % der Tumorzellen in den Stadien IIA–IIIA und bei *EGFR/ALK*-Wildtyp Atezolizumab oder Pembrolizumab

Die Begriffe „pCR“ (pathologische Komplettremission) und „CPR“ (komplette pathologische Remission) werden häufig synonym verwendet. In dieser Arbeit wird die Abkürzung „pCR“ genutzt.

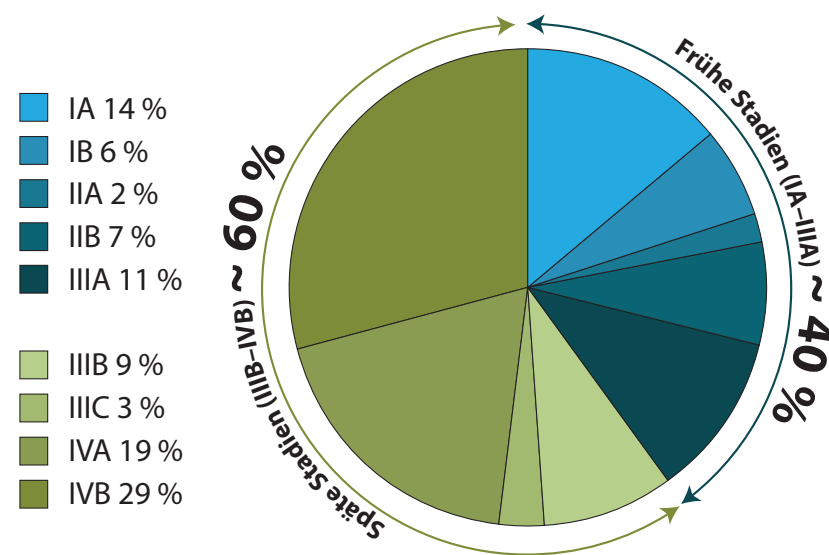


Abb. 1 Stadienverteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erstdiagnose (nach [3]).

zumab nach adjuvanter Chemotherapie.

Testung in den frühen Stadien

Molekulare Tests sind beim NSCLC in allen Stadien essenziell, um die bestmögliche individuelle Therapie für Patienten auszuwählen beziehungsweise die Prognose abzuschätzen [2, 4]:

- In frühen Stadien (IA–IIIA) helfen sie, die Indikation für eine optimale adjuvante oder neoadjuvante Therapie zu stellen.

- In späten Stadien (IIIB–IVB) ermöglichen sie die Auswahl zielgerichteter Therapien beziehungsweise von Checkpoint-Inhibitoren, die oft wirksamer und verträglicher sind als die alleinige Chemotherapie.

Ähnlich der metastasierten Situation wird die Biomarkerdiagnostik auch in den frühen Stadien gemäß nationaler Leitlinien als behandlungsrelevant eingestuft und empfohlen (Abb. 2).

Die Diagnostik therapierelevanter Mutationen, wie zum Beispiel *EGFR*-Mutationen und *ALK*-Translokationen sollte laut Onkopedia-Leitlinie bei **allen Betroffenen in den operablen Stadien** erfolgen, weil

- Patient:innen mit *EGFR*-Mutationen weniger von immunonkologischen Konzepten profitieren,
- der Zulassungsstatus der adjuvanten Immuntherapie mit Atezolizumab Patienten mit *EGFR*- und *ALK*-Alterationen ausschließt [2] und

- bei Patient:innen im Stadium IB–IIIA und Nachweis einer der *EGFR*-Mutationen del19 oder L858R eine adjuvante Therapie mit Osimertinib präferiert werden sollte [2].

Da der Stellenwert neoadjuvanter Immuntherapien absehbar zunehmen wird (s. unten), dürfte sich auch der Zeitpunkt einer *EGFR/ALK*-Testung zur Therapiesteuerung immer weiter nach vorne,

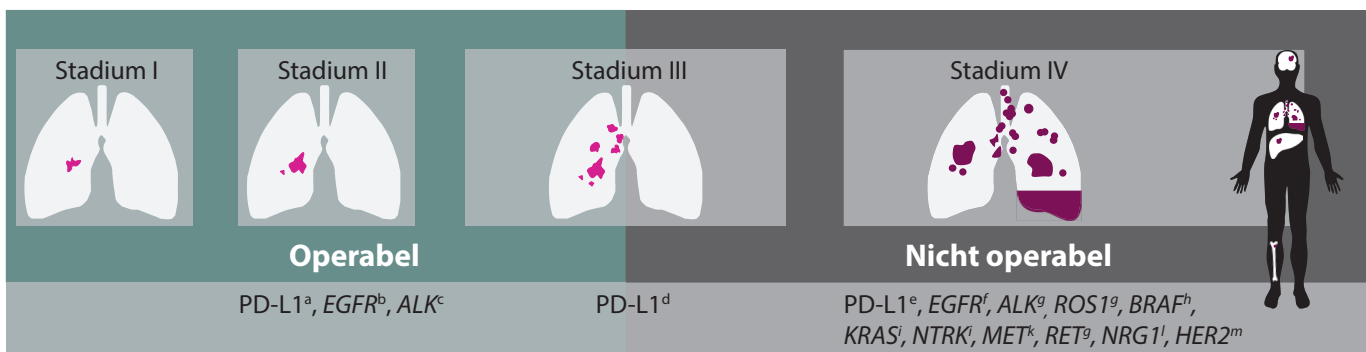


Abb. 2 Frühe Stadien des NSCLC: a) Die PD-L1-Testung wird von der Onkopedia-Leitlinie „in den operablen Stadien II–III“ und von der S3-Leitlinie „in frühen Stadien nichtkleinzelliger Lungenkarzinome“ empfohlen. b) Die *EGFR*-Testung wird von der S3-Leitlinie in den Stadien IB–IIIA für Exon 19 und 21 empfohlen, von der Onkopedia-Leitlinie für die Exons 18–21 in den operablen Stadien IB–IIIB (N2) nach UICC8. c) Die Testung auf *ALK*-Translokationen wird in der Onkopedia-Leitlinie in allen operablen Stadien II–IIIB (N2) nach UICC8, in der S3-Leitlinie nach Bestimmung einer therapielevanten PD-L1-Expression empfohlen. d) Die PD-L1-Testung im Stadium III empfiehlt die Onkopedia-Leitlinie nach definitiver Radiochemotherapie, die S3-Leitlinie im Rahmen der Primärdiagnostik. e) Die PD-L1-Testung wird von der S3-Leitlinie im Stadium IV empfohlen – von der Onkopedia-Leitlinie im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie. f) Die *EGFR*-Testung im Stadium IV wird von der S3- und Onkopedia-Leitlinie für Exon 18–21 empfohlen. g) Die Biomarkertestung wird von der Onkopedia- und S3-Leitlinie empfohlen. h) Die S3-Leitlinie empfiehlt die Testung auf *BRAF*-V600-Mutationen – die Onkopedia-Leitlinie auf *BRAF*-V600E-Mutationen. i) Die S3-Leitlinie empfiehlt die Testung auf *KRAS*-Mutationen – die Onkopedia-Leitlinie auf *KRAS*-G12C-Mutationen. j) Die S3-Leitlinie empfiehlt die Testung auf *NTRK1*-3-Fusionen – die Onkopedia-Leitlinie auf *NTRK*-Translokationen. k) Die S3-Leitlinie empfiehlt die Testung auf *MET*-Amplifikationen und *MET*-Exon-14-Skip-Mutationen – die Onkopedia-Leitlinie auf *c-MET*-Exon-14-Skip-Mutationen. l) Die *NRG1*-Testung wird von der S3-Leitlinie im Stadium IV empfohlen. m) Die S3-Leitlinie empfiehlt die Testung auf *HER2*-Amplifikation und -Exon-20-Mutationen – die Onkopedia-Leitlinie auf *HER2*-Mutationen [2, 4].

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

nämlich ins präoperative Setting verschieben, das heißt idealerweise wird bereits am ersten Biopsat getestet [5, 6]. Auch die S3-Leitlinie weist darauf hin, dass im Sinne einer Optimierung der Therapieplanung bereits möglichst früh im Krankheitsverlauf eine umfassende molekulare Untersuchung vorgenommen werden kann [4].

Der PD-L1-Status nimmt eine besondere Stellung ein, da

- er nicht auf Gen-Ebene, sondern immunhistochemisch bestimmt wird,
- PD-L1 der einzige etablierte prädiktive Biomarker für Immuncheckpoint-Inhibitoren ist,
- seine Testung von der Onkopedia-Leitlinie in den operablen Stadien II–III und im Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie empfohlen wird. Die S3-Leitlinie empfiehlt die Testung in frühen Stadien im Rahmen der Primärdiagnostik [2, 4].

Die Biomarkersteuerung präoperativer Therapien ist dadurch begründet, dass

- in vielen laufenden Studien zur Neoadjuvanz gezielte Therapien untersucht werden, die auf der Basis von genomischen Biomarkern selektiert werden [7, 8],
- angesichts der zunehmenden Bedeutung neoadjuvanter immunonkologischer Therapien Expert:innen aus Klinik und Pathologie für eine möglichst frühe, stadienunabhängige „Reflex-Testung“ bei diesen Tumoren plädieren [9], um so die bestmögliche Therapieentscheidung treffen zu können.

Bisher werden molekulare Biomarkertests vom behandelnden Onkologen/Pneumologen beziehungsweise der Onkologin/Pneumologin üblicherweise nach der Analyse des Biopsats/Resektats angeordnet. Dieses Vorgehen kann bedeuten, dass die Einleitung einer optimalen Therapie verzögert wird. Bei „Reflex-Testung“ sind die Patholog:innen befugt, die Testung einer vordefinierten Palette von Biomarkern an der ersten Biopsie bei allen Patient:innen ohne einen speziellen Auftrag vorzunehmen. Die Ergebnisse stehen sofort nach der Analyse für die Diskussion der Therapieauswahl im interdisziplinären Tumorboard zur Verfügung. So erlauben schneller verfügbare Biomarkerergebnisse im neoadjuvanten Setting eine frühzeitige Entscheidung für oder gegen eine neoadjuvante Therapie beziehungsweise für eine direkte Operation mit nachfolgender adjuvanter Therapie [9]. Außerdem resultiert daraus eine optimierte Gewebeverwaltung, das heißt eine effizientere Nutzung von Gewebeproben, wodurch sich die Notwendigkeit der Entnahme von Folgebiopsien reduziert.

Weitere mögliche Vorteile der Reflex-Testung:

- Die Auswahl der Patient:innen wird optimiert, indem Erkrankte mit

den entsprechenden Biomarkern in ihren Tumoren frühzeitig identifiziert werden (Patient:innen mit *EGFR*-Mutationen etwa würden für eine neoadjuvante Therapie derzeit nicht infrage kommen, während bei jenen mit hohem PD-L1-Level ein gutes Ansprechen auf eine neoadjuvante Immuntherapie wahrscheinlich ist).

- Die Reflex-Testung hat das Potenzial für bessere klinische Langzeitergebnisse, da eine frühzeitige Behandlung mit zielgerichteten Therapien die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs und die Gesamtüberlebenszeit verbessern könnte.

Die Empfehlungen einer Expertengruppe beinhalten daher folgende Maßnahmen [9]:

- Die Einführung von „Reflex-Tests“ als Standardprozedere für Biomarkertests beim NSCLC,
- die Entwicklung zentrumspezifischer Protokolle für „Reflex-Tests“ in Abstimmung mit dem jeweiligen multidisziplinären onkologischen Team (MDT)/Tumorboard. Das Protokoll sollte Folgendes eindeutig definieren:
 - o diejenigen Diagnosen, die die Anordnung von Biomarkertests auslösen sollen,
 - o die zu testenden Biomarker,
 - o die Verantwortlichkeiten der beteiligten Fachärzt:innen und
 - o die regelmäßige Überprüfung und Aktualisierung des Protokolls, um den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und Leitlinien gerecht zu werden.

Fazit: Die molekulare Testung bei allen Patient:innen mit NSCLC – ganz speziell auch im neoadjuvanten Setting, also in frühen Stadien – sollte zum Standard gehören. Eine umfassende Erstattung der Reflex-Testung ist allerdings im Rahmen des aktuellen Vergütungssystems nicht gegeben, sodass hier eine entsprechende Anpassung erforderlich ist.

Therapieansprechen und -steuerung

Beurteilung von resezierten NSCLC

Die systemischen Therapien für das lokal fortgeschrittene/metastasierte NSCLC haben sich erheblich weiterentwickelt, vor allem durch die Einführung zielgerichteter Therapien und von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Dagegen hat sich beim Therapiestandard des resektablen NSCLC bisher weniger getan [10–14]. Aber durch den Einsatz neoadjuvanter und/oder adjuvanter Therapien haben sich mittlerweile auch beim resezierbaren NSCLC die Überlebenschancen verbessert:

- Nach der alleinigen Resektion liegt die 5-Jahres-Überlebensrate

für das Stadium IA bei 50 % und für das Stadium IIIA bei 15 % [15, 16].

- Eine adjuvante Chemotherapie kann diese Raten um 4–5 % erhöhen [15, 16].
- Der Überlebensvorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie ist mit dem der adjuvanten Chemotherapie vergleichbar [17, 18].
- Die neoadjuvante/adjuvante Gabe von Chemo- und Immuntherapien kann die Überlebenschancen gegenüber der alleinigen Operation und gegenüber der alleinigen Chemotherapie verbessern [17, 18].

Definitionen in der Pathologie

Ähnlich dem kolorektalen, Mamma- und Ösophaguskarzinom oder auch dem Osteosarkom gibt es in der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom bereits seit 2018 etablierte und standardisierte Richtlinien für die Beurteilung von resezierten Lungentumoren nach neoadjuvanter Therapie (Regressionsgrading nach Junker) [4, 12, 19]:

- **RG I:** keine Tumorregression oder eine ausschließlich spontane Tumorregression im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten.
- **RG IIa:** morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit mindestens 10 % vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder mehr als kleinherdiger Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten.
- **RG IIb:** morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit weniger als 10 % vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder lediglich kleinherdiger Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten.
- **RG III:** komplette therapieinduzierte Tumorregression ohne Nachweis vitalen Tumorgewebes im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten.

Zur möglichst genauen quantitativen Erfassung der therapieinduzierten Tumorregression ist es demnach im Allgemeinen ausreichend, zunächst einen repräsentativen Querschnitt durch den Primärtumor vollständig in Paraffin einzubetten und histologisch zu untersuchen. Insbesondere zur Frage einer vollständigen therapieinduzierten Tumorregression sind gegebenenfalls weitere histologische Untersuchungen erforderlich [4]. Laut S3-Leitlinie sollen alle Lymphknoten vollständig in Paraffin eingebettet und in Stufenschnitten histologisch untersucht werden [4].

Eine Definition der Parameter pCR und MPR sowie Anleitungen zur Verarbeitung resezierter Lungentumoren bietet die IASLC

(International Association for the Study of Lung Cancer) in ihren multidisziplinären Empfehlungen aus dem Jahr 2020 [12]:

- Die **überwiegende pathologische Remission** („major pathological response“; **MPR**) wird definiert als die Reduktion des vitalen Tumors beziehungsweise der vitalen Tumorzellen auf einen Anteil unterhalb eines festgelegten klinisch relevanten Grenzwerts, der auf früheren Erkenntnissen für den spezifischen histologischen Typ des Lungenkrebses und der verwendeten Therapie beruht. Zur Beurteilung der MPR wird die geschätzte Größe des vitalen Resttumors durch die Größe des Tumorbetts dividiert. Die historische Definition einer MPR für alle histologischen Typen, auch gemäß IASLC-Empfehlungen, ist eine Abnahme des verbleibenden vitalen Tumors auf $\leq 10\%$ des ursprünglichen Ausmaßes [12]. Neuere Daten deuten allerdings darauf hin, dass der optimale MPR-Grenzwert je nach histologischem Typ erheblich variieren kann: So wurden für Plattenepithelkarzinome 10 %, für Adenokarzinome hingegen 65 % vorgeschlagen [23]. Die Einstufung als MPR wird auch vorgenommen, wenn nur Lymphknoten vitales metastatisches Karzinomgewebe aufweisen (ypT0, N1–3 gemäß der 8. Auflage des AJCC- [American Joint Committee on Cancer] und UICC-Staging-Systems [Union for International Cancer Control]). Das Regressionsgrading nach Junker berücksichtigt grundsätzlich alle resezierten Lymphknoten [19].
- Eine **pathologische Komplettremission** („pathological complete response“; **pCR**) liegt vor, wenn im gesamten Resektionspräparat, einschließlich aller untersuchten regionalen Lymphknoten, keine vitalen Tumorzellen mehr nachgewiesen werden können (ypT0N0 gemäß der 8. Auflage des AJCC- und UICC-Staging-Systems).

MPR und pCR: Das IASLC Scoring System

Das von der IASLC vorgeschlagene Scoring-System [12] für die Beurteilung der pathologischen Remission nach neoadjuvanter Therapie beim NSCLC zielt darauf ab, eine standardisierte und reproduzierbare Methode zur Beurteilung dieses pathologischen Ansprechens zu etablieren. Es ermöglicht Vergleiche zwischen verschiedenen Therapien, kann als Grundlage für die Korrelation mit klinischen Ergebnissen dienen und basiert auf folgendem Vorgehen:

Identifizierung des Tumorbetts

Das Tumorbett wird definiert als der Bereich, in dem sich der ursprüngliche Tumor vor der (neoadjuvanten) Behandlung

befand. Es setzt sich zusammen aus vitalem Tumor, Nekrose und Stroma (einschließlich Fibrose und Entzündung). Der Schritt der Identifizierung des Tumorbetts besteht aus:

1. Bewertung des Lungenpräparats: Feststellung des Vorhandenseins einer Pleura-Einziehung und Abtastung der intakten Proben; in Zweifelsfällen kann eine Prüfung aktueller Computertomografie(CT)-Aufnahmen zur Lokalisierung des Tumors hilfreich sein.
2. Schneiden des Lungenpräparates: Sobald das Tumorbett identifiziert ist, wird die Probe entlang dessen maximaler Ausdehnung geschnitten.
3. Fotografie der Schnittfläche des Tumorbettes und Messung der Gesamtgröße des Tumorbettes mittels Lineal (bei Tumoren, die auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen, kann sich das Erscheinungsbild des Tumors aufgrund von Fibrose, Entzündung und Nekrose verändern; große Tumoren sind leicht zu erkennen, aber kleine Tumoren, insbesondere solche, die eine MPR oder pCR erreichen, können bei der Untersuchung schwer zu sehen oder zu ertasten sein).

Probennahme

Für die vollständige Beurteilung der pathologischen Remission sollten neben dem Primärtumor auch die regionären Lymphknoten in die histologischen Untersuchungen einbezogen werden. Für die optimale Darstellung des Tumorbetts sollte nachfolgend beachtet werden:

1. Wenn der Tumor ≤ 3 cm misst, werden Proben des gesamten Tumors entnommen. Ist der Tumor > 3 cm groß, fotografiert man einen Querschnitt (0,5 cm dick) in der maximalen Ausdehnung des Tumors und entnimmt Blöcke aus dem gesamten Querschnitt des Tumorbetts. Soweit in den Schnittpräparaten dieses Querschnitts kein vitaler Tumor nachzuweisen ist, soll zur Frage einer pathologischen Komplettremission (pCR) weiteres Gewebe aus dem Tumorbett eingebettet und histologisch untersucht werden.
 2. Eine Karte aller histologischen Schnitte aus den relevanten Blöcken wird über das Gesamtfoto gelegt und mit dem Pathologiebericht aufbewahrt. Alle histologischen Schnitte des Tumorbettes werden bewertet und der prozentuale Anteil an vitalem Tumor, Nekrose und Stroma (aus kartierten Schnitten) bestimmt (Details s. unten).
- Ist kein vitaler Tumor in bereits angefertigten Schnittpräparaten zu finden, sollten weitere histologische Schnitte in einem entsprechenden Umfang angefertigt werden, soweit Gewebematerial vorhanden ist und es die Kapazität des Labors zulässt. Wenn auch hier keine vitalen Tumorzellen identifiziert werden können, ist eine Re-

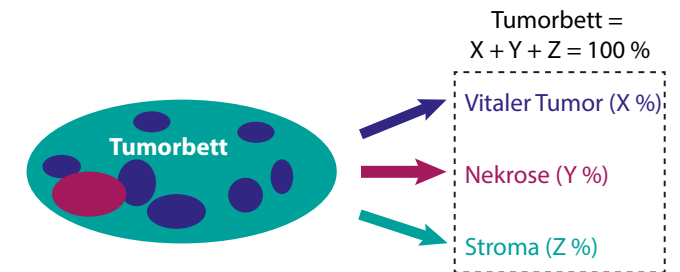


Abb. 3 Die schematische Darstellung visualisiert die Zusammensetzung des Tumorbetts, das sich aus vitalem Tumor, Nekrose und Stroma (bestehend aus Entzündungszellen und Fibrose) zusammensetzt (nach [12]).

Evaluation der Gesamtprobe zu veranlassen. Im weiteren Verlauf ist im pathologischen Bericht die Gesamtzahl der aus dem Tumorbett erstellten Blöcke zu protokollieren.

Histologische Untersuchung

Die Beurteilung erfolgt primär durch mikroskopische Untersuchung von Hämatoxylin-Eosin-(HE)-gefärbten Schnitten. Dabei erfolgt die Festlegung der Tumorbettgrenze und die Messung des Prozentsatzes an vitalem Tumor; reaktive Veränderungen (Entzündung und Fibrose), die das Tumorbett umgeben, müssen dabei von der Entzündung des Stromas abgegrenzt werden. Die Zuordnung der histologischen Schnitte zum Gesamtbild zeigt, ob die Größe des Tumorbettes korrekt ermittelt wurde oder ob auch nichtneoplastische reaktive Veränderungen enthalten sind. Erfassung der histologischen Merkmale/Prozentuale Schätzung Jede der drei Komponenten (Tumor, Nekrose, Stroma) wird anhand der mikroskopischen Schnitte prozentual geschätzt; die Summe aller drei Komponenten muss 100 % ergeben (**Abb. 3**).

Bestimmung des Therapieansprechens

Die Veränderungen der histologischen Merkmale im resezierten Lungengewebe werden bewertet, um festzustellen, ob und in welchem Umfang die Behandlung das Tumorwachstum beeinflusst hat. Das kartierte Gesamtfoto und die entsprechend zugeordneten histologischen Schnitte können bei der Beurteilung des endgültigen pathologischen Ansprechens hilfreich sein, insbesondere bei stark nekrotischen und kavitierten Tumoren.

Herausforderungen traditioneller Endpunkte und Vorteile der pathologischen Remission

Eine besondere Herausforderung besteht darin, dass es bei Studien zum resektablen NSCLC mehrere Jahre dauert, bis ausgereifte Daten zu den Endpunkten des krankheitsfreien (DFS)

beziehungsweise des ereignisfreien Überlebens (EFS) sowie zum Gesamtüberleben (OS) verfügbar sind [20, 21]. Während die Erhebung dieser traditionellen Überlebens-Endpunkte zeit- und kostenintensiv ist [22], können in neoadjuvanten Studien Endpunkte wie die pathologische Komplettremission (pCR) und die überwiegende pathologische Remission (MPR) innerhalb weniger Monate bestimmt werden; diese Daten korrelieren mit Überlebensdaten (OS und DFS/EFS [20, 21]).

Vergleich etablierter Methoden zur Beurteilung des Therapieansprechens

Die Möglichkeit, im neoadjuvanten Setting mithilfe von pathologischen Merkmalen das Therapieansprechen auf einen neoadjuvant gegebenen PD-1-Antikörper (Nivolumab) im Resektat eines NSCLC nachzuweisen, wurde bereits im Jahr 2018 demonstriert [21]. Die Autor:innen kamen in dieser Untersuchung zu dem Schluss, dass die von ihnen vorgeschlagenen Immune-Related Pathologic Response Criteria (irPRC) zur Standardisierung der molekularen Beurteilung einer immuntherapeutischen Wirksamkeit verwendet werden können. Sie merkten jedoch auch an, dass Langzeitbeobachtungen erforderlich seien, um die Zuverlässigkeit von irPRC als Surrogat für rezidivfreies und OS zu bestätigen. Es gibt also mehrere Methoden zur Beurteilung des Therapieansprechens beim NSCLC nach neoadjuvanter Therapie: In Deutschland werden vor allem die IASLC-Methode [12] und das bereits dargestellte Regressionsgrading nach Junker angewendet [19], das im klinischen Alltag (außerhalb von Studien) mindestens ebenso verbreitet ist wie die IASLC-Methode; die irPC-Methode nach Cottrell et al. [21] spielt hingegen im klinischen Alltag eine eher untergeordnete Rolle. Der Arbeitsaufwand ist beim Regressionsgrading (insbesondere Makroskopie) geringer, während die Resultate vergleichbar sind, es werden nur andere Bezeichnungen verwendet. Beide Methoden definieren jedoch eine pathologische Komplettremission (pCR) gleichermaßen als das vollständige Fehlen von residualem mikroskopischen Tumorgewebe.

Herausforderungen: Gewebebehandlung und die Bewertung der pathologischen Reaktion

Histologische Veränderungen, wie sie unter einer Therapie auftreten, lassen sich grundsätzlich auch bei Patient:innen beobachten, die gar keine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Dennoch gibt es typische, wenn auch nicht ganz spezifische Veränderungen nach neoadjuvanter Therapie (z. B. [19, 24, 25]). Auch Cottrell

et al. [21] beschreiben typische Veränderungen nach neoadjuvanter Immuntherapie. Die prognostische Bedeutung solcher histologischen Veränderungen hängt stark vom Kontext ab:

- Nach einer neoadjuvanten Therapie ist der Nachweis von Nekrose und/oder Fibrose grundsätzlich prognostisch positiv zu bewerten.
- Ohne neoadjuvante Therapie ist der Nachweis von Nekrose/Fibrose hingegen eher ein negativer Prognosefaktor.

Die Unterscheidung zwischen dem Tumorbett und dem umgebenden nichtneoplastischen Lungengewebe kann aufgrund ausgedehnter reaktiver Veränderungen über den Rand des Tumorbettes hinaus schwierig sein. Die genaue Beurteilung des pathologischen Ansprechens auf eine neoadjuvante Therapie erfordert daher eine sorgfältige Bewertung der histologischen Veränderungen. Eine Herausforderung besteht darin, dass man am Schnittpräparat häufig nicht mehr ganz genau sagen kann, wie weit der Tumor prätherapeutisch reichte. Auch ein Abgleich mit Computer- oder Kernspintomogramm löst dieses Problem nur gelegentlich [12]. Man muss sich daher immer bewusst machen, dass die Angabe des vitalen Resttumors keine exakte mathematische Größe, sondern eine semiquantitative Abschätzung darstellt, solange keine entsprechenden digitalen Auswertalgorithmen zur Verfügung stehen.

Studienlage und Daten: Verwendung von pCR und MPR als frühe Endpunkte

Klinische Phase-II-Studien zeigen, dass pCR und MPR bei resektablem NSCLC (I–IIIA) im neoadjuvanten Setting grundsätzlich als frühe Endpunkte anwendbar sind: Dazu gibt es Daten für Nivolumab [13, 26, 27], Nivolumab plus Ipilimumab [13, 28, 29], Nivolumab plus Chemotherapie [13, 30, 31], Atezolizumab [13, 32–37], Atezolizumab plus Chemotherapie [13, 36, 37], Ipilimumab plus Chemotherapie [13, 38, 39], Pembrolizumab [40–43] und Durvalumab plus Chemotherapie [44]. Eine Reihe von Phase-III-Studien beim resektablen NSCLC (Stadium II–IIIB), die zu Zulassungen führten, umfassen pCR oder MPR als primäre oder sekundäre Endpunkte im neoadjuvanten Setting (Tab. 1):

Resektables NSCLC: pCR und MPR als frühe Endpunkte in klinischer Praxis und Forschung

Das Regressionsgrading zur Bewertung der Reaktion des Gewebes nach neoadjuvanten Therapien beim NSCLC findet sich seit 2018 in der S3-Leitlinie. Eine entsprechende Bewertung wird

Tab. 1 Phase-III-Studien zur neoadjuvanten bzw. perioperativen Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) in den Stadien II–IIIB.

Studie (NTC Nummer bei ClinicalTrials.gov)	Patientenpopulation, klinische Stadien (n)	Neoadjuvante Behandlung	Adjuvante Behandlung	Pathologische Endpunkte (neben anderen)	
				Primärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt
AEGEAN (NTC03800134) [a]	IIA–IIIB(N2) (AJCC 8 th edition) N=802	4 Zyklen Q3W Durvalumab plus CTx	12 Zyklen Q4W Durvalumab	pCR erreicht	MPR erreicht
CheckMate 816 (NTC02998528) [b, c]	IB–IIIA (AJCC 7 th edition) N=358	3 Zyklen Q3W Nivolumab plus CTx	–	pCR erreicht	MPR erreicht
KEYNOTE-671 (NTC03425643) [d]	II–IIIB(N2) (AJCC 8 th edition) N=786	bis zu 4 Zyklen Q3W Pembrolizumab plus CTx	13 Zyklen Q3W Pembrolizumab	N/A	pCR und MPR erreicht
IMpower030 (NTC03456063) [e]	II–IIIB(N2) (AJCC 8 th edition) N=450	4 Zyklen Q3W Atezolizumab plus CTx	16 Zyklen Q3W Atezolizumab	N/A	pCR und MPR
CheckMate77T (NTC04025879) [f]	IIA–IIIB(N2) (AJCC 8 th edition) N=452	4 Zyklen Q3W Nivolumab plus CTx	13 Zyklen Q4W Nivolumab	N/A	pCR und MPR erreicht
Abkürzungen: Q3W: alle 3 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; QD: Einmal täglich; CTx: Chemotherapie; EGFRm: Rezeptor für epidermalen Wachstumsfaktor mutiert; MPR: überwiegende pathologische Remission; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungkarzinom; pCR: komplette pathologische Remission, N/A: Nicht verfügbar					

a) ClinicalTrials.gov. NCT03800134. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03800134?term=NCT03800134&draw=2&rank=1> (letzter Zugriff im April 2025)
b) BMS Press Release. <https://news.bms.com/news/details/2020/Opdivo-nivolumab-Plus-Chemotherapy-Shows-Statistically-Significant-Improvement-in-Pathologic-Complete-Response-as-Neoadjuvant-Treatment-of-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-in-Phase-3-CheckMate--816-Trial/default.aspx> (letzter Zugriff im April 2025)
c) ClinicalTrials.gov. NCT02998528. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02998528?term=NCT02998528&draw=2&rank=1> (letzter Zugriff im April 2025)
d) ClinicalTrials.gov. NCT03425643. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03425643> (letzter Zugriff im April 2025)
e) ClinicalTrials.gov. NCT03456063. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03456063?term=NCT03456063&draw=2&rank=1> (letzter Zugriff im April 2025)
f) ClinicalTrials.gov. NCT04025879. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04025879> (letzter Zugriff im April 2025)

außerdem im Erhebungsbogen Pathologie für Lungenkrebszentren gefordert [45], ist also für alle in entsprechenden Zentren neoadjuvant behandelten NSCLC obligat. Ihre Implementierung auch in der Fläche erscheint dringend wünschenswert:

- pCR und MPR haben sich als ein wichtiges Kriterium erwiesen, um den Erfolg von neoadjuvanten Therapien früh zu beurteilen.
- Wenn sie angewendet werden, sollten sie nach einheitlichen und standardisierten Kriterien bestimmt werden, um Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten (s. oben).
- Das pathologische Ansprechen ist auch ein entscheidendes Kriterium, um nach neoadjuvanter Therapie und Operation die Entscheidung für oder gegen weitere mögliche Folgetherapien/ adjuvante Therapien zu treffen: So bietet sich zum Beispiel bei einem Ansprechen auf die neoadjuvante immunonkologische Therapie diese auch für eine adjuvante Konsolidierungsbehandlung an. Bei Nichtansprechen hingegen ist möglicherweise von einer Resistenz auszugehen, sodass sich andere Folgetherapien anbieten könnten (z. B. Radiochemotherapie). Bei Erreichen einer pCR wiederum stellt sich die Frage, ob eine adjuvante Therapie überhaupt noch nötig ist. Es gibt derzeit keine eindeutige

Evidenz zu diesen aktuell viel diskutierten Fragestellungen, die jedoch in geplanten prospektiven Studien untersucht werden. Die Bedeutung der Bestimmung von pCR und MPR wird daher künftig noch wachsen.

- Hilfreich sind standardisierte Protokolle, die möglichst weltweit für die Handhabung von Gewebe und zur Bewertung des prozentualen Anteils an vitalem Tumor, Nekrose und Stroma verwendet werden [12].

Für die klinische Forschung haben die pathologischen Konzepte zur Beurteilung des Ansprechens auf neoadjuvante Therapien ebenfalls größte Bedeutung:

- So könnten die Zulassungsbehörden verbindliche Leitlinien für die Verwendung von pCR und MPR als Surrogat-Endpunkte in Zulassungsstudien erlassen und veröffentlichen, die zur beschleunigten oder zumindest bedingten Zulassung von Therapien führen könnten [46]. Dazu müsste insbesondere der Umfang der histologischen Untersuchungen definiert werden, etwa die Zahl der Schnittebenen pro Paraffinblock sowie die gegebenenfalls zu verwendenden immunhistochemischen Techniken zur Detektion einzelner Tumorzellen, da davon die

Rate der kompletten Tumorregression beziehungsweise der pCR abhängt.

- Die Validierung der pathologischen Reproduzierbarkeit von pCR und MPR [13], das heißt die Ermittlung der Zusammenhänge zwischen pathologischem Ansprechen und Überlebensendpunkten kann durch die Entwicklung und Nutzung internationaler Datenbanken erleichtert und beschleunigt werden.
- Für neoadjuvante Studien sollten in jedem Fall routinemäßig bestimmte Standard-Outcomeparameter wie vollständige Resektionsraten, pCR, MPR, sowie jährlich – über bis zu fünf Jahre – die Anteile von überlebenden und progressionsfrei beziehungsweise krankheitsfrei überlebenden Patient:innen angegeben werden [44].

Über diese Standardisierungsaspekte hinaus versprechen technologische Fortschritte, insbesondere im Bereich der künstlichen Intelligenz (KI) und der digitalen Bildgebung die Automatisierung und Objektivierung der Gewebebeurteilung weiter zu optimieren und sowohl Forschung als auch klinische Praxis zukünftig maßgeblich zu verändern.

So entwickelten Forschende etwa im Rahmen einer 2023 veröffentlichten Studie ein Multistain-Deep-Learning-Modell (MSDLM) zur Bestimmung des "A-Immunoscores" (AIS) bei kolorektalem Karzinom (CRC), basierend auf der Analyse von über 1.000 Patientenproben. Das Modell zeigte eine hohe prognostische Genauigkeit, die über klinische, molekulare und andere immunzellbasierte Parameter hinausging, und konnte auch das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie beim Rektumkarzinom vorhersagen. Inwieweit diese Ergebnisse auf das Lungenkarzinom übertragbar sind, müssen zukünftige Studien klären [47].

In einer weiteren 2024 publizierten Studie entwickelte und validierte man eine rechnergestützte Pathologieplattform für das NSCLC unter Verwendung von Algorithmen für maschinelles Lernen, die auf Basis eines großen, multizentrischen Datensatzes von Whole-Slide-Images trainiert wurden. Die Plattform ermöglicht eine hochpräzise Gewebesegmentierung und NSCLC-Subtypisierung und liefert vier KI-abgeleitete, erklärbare prognostische Parameter, basierend auf der Beurteilung von tertiären Lymphstrukturen und Nekrose. Diese Parameter erwiesen sich als robust und unabhängig für die Risikostratifizierung von NSCLC-Patient:innen und bieten das Potenzial, die Patientenversorgung zukünftig weiter zu optimieren und zu individualisieren [48].

Resektables NSCLC: Liquid Biopsy als potenzieller Prädiktor für pCR?

Die Ergebnisse der Liquid Biopsy für die Vorhersage der pCR wurde in zwei neoadjuvanten Studien aktuell 2024 dargestellt [49, 50]. Hierfür wurden sensitive Methoden genutzt, die ein Whole Genome Sequencing des Primärtumors zur Voraussetzung hatten und die Ableitung von tumorspezifischen, sogenannten „tumor informed“ Gensonden. Dies war in der AEGEAN-Studie und der 77T-Studie mit derselben Methodik durchgeführt worden. Interessanterweise konnte in der AEGEAN-Studie der ctDNA-Nachweis von Resttumor in der Liquid Biopsy zu etwa 90 % vorhersagen, dass nach vier Zyklen eine pCR nicht erreicht wird [49]. Dieses Ergebnis war nur im Immuncheckpoint-Inhibitor-Arm erreicht, im reinen Chemotherapiearm war der negative prädiktive Wert für eine pCR nur bei etwa 20 %. Sollten weitere Studien bestätigen, dass bereits nach einem Zyklus der Induktionschemotherapie plus Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie vorhergesagt werden kann, dass keine pCR erzielt werden kann, dann wäre es möglich, die Therapie frühzeitig durch weitere Therapiemodalitäten wie Umstellung der Chemotherapie, Addition von weiteren Immuncheckpoint-Inhibitoren, gegebenenfalls auch die Hinzunahme der Strahlentherapie zu intensivieren, um bei diesen Patient:innen eine pCR zu erreichen. Prospektive Studien zum Stellenwert der Prädiktion der Liquid Biopsy sowie dann interventionelle Studien sollten in der Situation durchgeführt werden.

Prof. Dr. med. Frank Griesinger, Pius-Hospital Oldenburg

Prof. Dr. med. Klaus Junker, MVZ HPH Institut für Pathologie und Hämatopathologie GmbH, Hamburg

Literatur

1. Zentrum für Krebsregisterdaten. Robert Koch-Institut. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html (Letzter Zugriff April 2025).
2. Griesinger F et al. Onkopedia-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Januar 2025, ICD-10: C34.
3. DKG Jahresberichte. <https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html> (Letzter Zugriff April 2025).
4. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0; März 2024, AWMF-Registernummer: 020-0070L; https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf (letzter Zugriff: April 2025)
5. Lee JM et al. Neoadjuvant targeted therapy in resectable NSCLC: Current and future perspectives. J Thorac Oncol 2023; 18: 1458-77.

6. Lee JM et al. Surgical perspective on neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2021;111(1):338-46.
7. Grant C et al. Neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2023;190:104080.
8. Uprety D, West H. Perioperative therapy for resectable non-small-cell lung cancer: Weighing options for the present and future. JCO Oncol Pract. 2023;19:403-9.
9. Gosney JR et al. Pathologist-initiated reflex testing for biomarkers in non-small-cell lung cancer: Expert consensus on the rationale and considerations for implementation. ESMO Open. 2023;8:101587.
10. Antonia SJ et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;379:2342-50.
11. Ramalingam SS et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382:41-50.
12. Travis WD et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. J Thorac Oncol. 2020;15:709-40.
13. Gentzler RD et al. Striving toward improved outcomes for surgically resectable non-small cell lung cancer: The promise and challenges of neoadjuvant immunotherapy. Curr Oncol Rep. 2020;22:109.
14. Mok T et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;361:947-57.
15. Buratto M et al. Biomarkers in early-stage non-small-cell lung cancer: Current concepts and future directions. J Thorac Oncol. 2014;9:1609-17.
16. Cortés ÁA et al. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: State-of-the-art. Transl Lung Cancer Res 2015; 4: 191-7.
17. Chiari R et al. Early stage resectable non-small cell lung cancer: Is neoadjuvant immunotherapy the right way forward? J Thorac Dis. 2018;10:S3890-S3894.
18. Yi C et al. Review and perspective on adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in NSCLC. Onco Targets Ther. 2019;12:7329-36.
19. Junker K et al. Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. Chest. 2001;120:1584-91.
20. Chافت JE et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab plus chemotherapy and adjuvant bevacizumab in patients with resectable non-squamous non-small-cell lung cancers. J Thorac Oncol. 2013;8:1084-90.
21. Cottrell TR et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). Ann Oncol. 2018;29:1853-60.
22. Hellmann MD et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. Lancet Oncol. 2014;15:e42-50.
23. Qu Y et al. Pathologic assessment after neoadjuvant chemotherapy for NSCLC: importance of the optimal cutoff value of residual viable tumor. J Thorac Oncol. 2019;14:482-93.
24. Junker K et al. Tumour regression in non-small cell lung cancer following neoadjuvant therapy: histological assessment. J Cancer Res Clin Oncol. 1997;123:469-77.
25. Thomas M et al. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 1999;17:1185-93.
26. Clinicaltrials.gov. NCT02259621; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02259621> (letzter Zugriff April 2025).
27. Forde P et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. N Engl J Med. 2018;318:1976-86.
28. Clinicaltrials.gov. NCT03158129; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03158129> (letzter Zugriff April 2025).
29. Cascone T et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. Nat Med. 2021;27:504-14.
30. Clinicaltrials.gov. NCT03081689; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03081689> (letzter Zugriff April 2025).

31. Provencio M et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21:1413-22.
32. Clinicaltrials.gov. NCT02927301. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02927301> (letzter Zugriff April 2025).
33. Clinicaltrials.gov. NCT02994576; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02994576> (letzter Zugriff April 2025).
34. Rossi G et al. A circulating exosomal miRNA-based risk score as a predictive biomarker of relapse in early stage non-small cell lung cancer. Ann Oncol. 2020;31(suppl 795);Abstr 1216P.
35. Kwiatkowski DJ et al. Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). J Clin Oncol. 2019;7(suppl 15):Abstr 8503.
36. Clinicaltrials.gov. NCT02716038. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02716038> (letzter Zugriff April 2025).
37. Shu CA et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21:786-95.
38. Clinicaltrials.gov. NCT01820754. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01820754> (letzter Zugriff April 2025).
39. Yang CF et al. Surgical outcomes after neoadjuvant chemotherapy and ipilimumab for non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2018;105:924-9.
40. Clinicaltrials.gov. NCT03197467. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03197467> (letzter Zugriff April 2025).
41. Clinicaltrials.gov. NCT02818920. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02818920> (letzter Zugriff April 2025).
42. Tong BC et al. Perioperative outcomes of pulmonary resection after neoadjuvant pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;163:427-36.
43. Shi Y et al. Sarcoidosis-like reaction after neoadjuvant pembrolizumab combined with chemotherapy mimicking disease progression of NSCLC induced encouraging discovery of pathological complete response. Thorac Cancer. 2021;12:3433-6.
44. Rothschild SI et al. SAKK 16/14: Durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) Non-small-cell lung cancer – a multicenter single-arm phase II trial. J Clin Oncol. 2021;39:2872-80.
45. Erhebungsbogen für Lungenkrebszentren und Mesotheliomeinheiten. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. und Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie. Version: J1 (Stand 23.08.2024).
46. Blumenthal GM et al. Current status and future perspectives on neoadjuvant therapy in lung cancer. J Thorac Oncol. 2018;13:1818-31.
47. Foersch S et al. Multistain deep learning for prediction of prognosis and therapy response in colorectal cancer. Nat Med. 2023;29(2):430-9.
48. Kludt C et al. Next-generation lung cancer pathology: Development and validation of diagnostic and prognostic algorithms. Cell Rep Med. 2024;5(9):101697.
49. Reck M et al. ESMO. 2024; Abstr LBA49.
50. Pulla et al. ESMO 2024; Abstr LBA50.

1. Wie viel Prozent der Patient:innen mit NSCLC präsentieren sich laut dem Jahresbericht der Deutschen Krebsgesellschaft 2024 bei Diagnose in einem späten Stadium (IIIB–IVB)?

- A ca. 40 %
B ca. 50 %
C ca. 60 %
D ca. 70 %
E ca. 80 %

2. Welche adjuvante systemische Therapie schließt sich derzeit laut Onkopedia-Leitlinie bei Vorliegen einer EGFR-Mutation (Del19, L858R) in den Stadien IB–IIIA an eine Operation an?

- A Cisplatin
B Osimertinib
C Atezolizumab
D Pembrolizumab
E keine

3. Welcher Biomarker ist der einzige etablierte prädiktive Marker für Immuncheckpoint-Inhibitoren beim NSCLC?

- A EGFR-Mutationen
B ALK-Translokationen
C KRAS-Mutationen
D BRAF-Mutationen
E PD-L1-Expression

4. Was versteht man unter „Reflex-Testung“?

- A Die befugte, eigenständige Durchführung pathologischer Tests an der Erstbiopsie jedes Patienten bzw. jeder Patientin mittels eines vordefinierten Biomarker-Panels.
B Die pathologische Testung einer vordefinierten Palette von Biomarkern an der zweiten Biopsie bei allen Patient:innen.
C Die Testung einer vordefinierten Palette von Biomarkern im Rahmen der Liquid Biopsy bei allen Patient:innen.
D Die Testung einer vordefinierten Palette von Biomarkern im Rahmen der Liquid Biopsy bei PD-L1-positiven Patient:innen.
E Die Testung von Biomarkern im Rahmen der Liquid Biopsy bei allen Patient:innen.

5. Um wieviel Prozent kann eine (neo)adjuvante Therapie die 5-Jahres-Überlebensrate gegenüber alleiniger Operation für das Stadium IIIA erhöhen?

- A 1–2 %
B 2–3 %
C 3–4 %
D 4–5 %
E 5–6 %

6. Welchen Vorteil bringt der Einsatz der pathologischen Komplettremission (pCR) und der wesentlichen pathologischen Remission (MPR) als Endpunkte in neoadjuvanten Studien?

- A Sie sind leichter zu definieren als der Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS).
B Sie sind spezifischer als der Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (EFS).
C Sie verkürzen die Studiendauer und korrelieren mit Überlebensdaten.
D Sie sind im Ethikantrag leichter zu vertreten als der Endpunkt Gesamtüberleben (OS).
E Sie sind sensitiver als die Endpunkte DFS, EFS und OS.

7. Wie definiert die IASLC eine wesentliche pathologische Remission (MPR) beim NSCLC?

- A Reduktion des lebensfähigen Tumors auf unter 20 % des ursprünglichen Ausmaßes
B Reduktion des lebensfähigen Tumors auf unter 40 % des ursprünglichen Ausmaßes
C Reduktion des lebensfähigen Tumors auf unter 60 % des ursprünglichen Ausmaßes
D Reduktion des lebensfähigen Tumors auf unter 80 % des ursprünglichen Ausmaßes
E Reduktion des lebensfähigen Tumors unter einen klinisch relevanten Schwellenwert

8. Welches Ziel hat das IASLC-Scoring-System für die pathologische Remission?

- A Individualisierte Beurteilung von Biopsieproben
B Etablierung einer standardisierten und reproduzierbaren Methode zur Bewertung des Therapieansprechens
C Verbesserung und Beschleunigung von chirurgischen Verfahren
D Ersetzen von histologischen durch molekulare Analysen
E Einschränkung der Pathologie auf spezielle Labore

9. Welche der aufgeführten Optionen umfasst die Komponenten des von der IASLC empfohlenen Vorgehens zur Beurteilung der pathologischen Remission nach neoadjuvanter Therapie beim NSCLC?

- A Identifizierung des Tumorbetts, Probennahme, histologische Untersuchung, Bestimmung von relevanten Biomarkern, Bestimmung des Therapieansprechens
B Blutprobenentnahme für die Liquid Biopsy, Identifizierung des Tumorbetts, histologische Untersuchung, Erfassung der histologischen Merkmale, Bestimmung des Therapieansprechens
C Probennahme, histologische Untersuchung, Erfassung der histologischen Merkmale, Bestimmung des Therapieansprechens, Re-Evaluation
D Identifizierung des Tumorbetts, Probennahme, histologische Untersuchung, Erfassung der histologischen Merkmale, Bestimmung des Therapieansprechens
E Identifizierung des Tumorbetts, Probennahme, Erfassung der histologischen Merkmale, Bestimmung von relevanten Biomarkern, Bestimmung des Therapieansprechens

10. Nach einer neoadjuvanten Therapie ist der Nachweis von Nekrose und/oder Fibrose wie zu bewerten:

- A grundsätzlich prognostisch positiv
B meist prognostisch positiv
C keine prognostische Relevanz
D meist prognostisch negativ
E grundsätzlich prognostisch negativ

11. Für welches Medikament/welche Medikamentenkombination zeigt eine klinische Phase-II-Studie, dass pCR und MPR bei resektablem NSCLC (I–IIIA) im neoadjuvanten Setting grundsätzlich als frühe Endpunkte anwendbar sind:

- A Atezolizumab plus Ipilimumab
B Ipilimumab
C Pembrolizumab plus Chemotherapie
D Durvalumab
E Durvalumab plus Chemotherapie

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: 23.04.2026



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. Sonst. **Bestandt.:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. **Anw.:** NSCLC: IMFINZI in Komb. mit pt-basierter Chemoth. zur neoadjuvanten Behandl. gefolgt v. IMFINZI als Monoth. zur adjuvanten Behandl. ist angezeigt bei Erw. mit resezierb. NSCLC mit hohem Rezidivrisiko u. ohne EGFR-Mutationen od. ALK-Translokationen. 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 ist angezeigt als Monoth. zur Behandl. d. LS-SCLC bei Erw. im nicht fortgeschritt. Stadium, deren Erkrankung nach einer pt-basierten Radiochemoth. nicht progredient ist. 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 resezierb. od. metastasierter biliärer Tumore. HCC: IMFINZI als Monoth. ist angezeigt bei Erw. zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschritt. od. nicht resezierb. HCC. IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab ist angezeigt bei Erw. zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschritt. od. nicht resezierb. 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-Profilizienz (pMMR).

Gegenanz.: Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestand.. **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. Ödem, Reakt. im Zus. mit einer Infusion. *Gelegentl.:* Immunthrombozytopenie, Thyreoiditis, Nebenniereninsuff., Hypophysitis/Hypophyseninsuff., Diabetes mell. Typ 1, Myasthenia gravis, Enzephalitis, Myokarditis, interstit. Lungenerkrank., Kolitis, Pankreatitis, Dermatitis, Psoriasis, Pemphigoid, Myositis, immunverm. Arthritis, Nephritis, nichtinfektiöse Zystitis. *Selten:* Diabetes insipidus, Uveitis, Meningitis, Zöliakie, Polymyositis, Polymyalgia rheumatica. *Nicht bekannt:* Guillain-Barré-Syndr., Myelitis transversa, 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, Stomatitis, AST/ALT erhöht, Ausschlag, Alopezie, Pruritus, Arthralgie, Ermüdung/Fatigue, Fieber. *Häufig:* Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, periph. Neuropathie, Schwindelgefühl, 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. Ödem. *Häufig:* Pneumonie, orale Candidose, Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, Aplasie der roten Zelllinie, febrile Neutropenie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, Hyperthyreose, Thyreoiditis, 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. *Selten:* Polymyalgia rheumatica. *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, Alopezie, Pruritus, Arthralgie, Ermüdung/Fatigue, Fieber. *Häufig:* Influenza, orale Candidose, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hyperthyreose, Nebenniereninsuff., Hypophyseninsuff./Hypophysitis, Thyreoiditis, periph. Neuropathie, Pneumonitis, Dysphonie, Stomatitis, erhöhte Amylase, Abdominalschmerzen, erhöhte Lipase, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Myalgie, erhöhter Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, periph. Ödem, 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, Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndr., Meningitis, Myelitis transversa, Darmperforation, Dickdarmperforation, Polymyalgia rheumatica, exokrine Pankreasinsuffizienz. IMFINZI in Komb. mit Tremelimumab 300 mg: *Sehr häufig:* Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, AST/ALT erhöht, Ausschlag, Pruritus, Fieber, periph. Ödem. *Häufig:* Infekt. d. oberen Atemwege, Pneumonie, Influenza, Infekt. v. Zähnen u. oralen Weichteilen, Hyperthyreose, Thyreoiditis, 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, Polymyalgia rheumatica, Nephritis. *Selten:* Uveitis, Zöliakie. *Nicht bekannt:* Immunthrombozytopenie, Diabetes insipidus, Diabetes mell. Typ 1, Guillain-Barré-Syndr., Enzephalitis, Myelitis transversa, 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:** 03/2025.

DE-80850/04-2025

TAGRISSO® 40 mg und TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Osimertinib. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** TAGRISSO® 40 mg: Jede Tablette enthält 40 mg Osimertinib (als Mesilat). TAGRISSO® 80 mg: Jede Tablette enthält 80 mg Osimertinib (als Mesilat). **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mannitol (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose (5,0–16,0 %) (E463), Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.). *Filmüberzug:* Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol (3350), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** TAGRISSO® ist als Monotherapie angezeigt zur: ○ adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB–IIIA, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. ○ Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. ○ Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen. ○ Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC. TAGRISSO® ist angezeigt in Kombination mit: ○ Pemtrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO® angewendet werden. **Nebenwirkungen:** TAGRISSO® als Monotherapie: *Sehr häufig:* Verminderter Appetit, Diarrhö, Stomatitis, Hautausschlag, Paronychie, trockene Haut, Pruritus, verminderte Leukozytenzahl, verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl. *Häufig:* Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, Epistaxis, Interstitielle Lungenerkrankung, Strahlenpneumonitis, Alopezie, Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Urtikaria, verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, QTc-Intervall-Verlängerung, erhöhte Blutkreatininwerte. *Gelegentlich:* Keratitis, Herzsuffizienz, Hyperpigmentierung der Haut, Erythema multiforme, kutane Vaskulitis, Myositis. *Selten:* Aplastische Anämie, Stevens-Johnson-Syndrom. *Nicht bekannt:* Toxische epidermale Nekrolyse. TAGRISSO® in Kombination mit Pemtrexed und platinhaltiger Chemotherapie: *Sehr häufig:* Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, vermindelter Appetit, Diarrhö, Stomatitis, Hautausschlag, Paronychie, trockene Haut, verminderte Leukozytenzahl, verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl, erhöhte Blutkreatininwerte. *Häufig:* Lymphopenie, Herzsuffizienz, Epistaxis, interstitielle Lungenerkrankung, Pruritus, Alopezie, Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Urtikaria, Hyperpigmentierung der Haut, Erythema multiforme, verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, QTc-Intervall-Verlängerung. *Gelegentlich:* Keratitis. **Weitere Hinweise:** siehe 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:** Dezember 2024.

DE-77610/2024

