Foto: artstudio_pro/atock.adobe

Kleinzelliges Lungenkarzinom

Etablierte Standards und neue Ansätze

PD DR. MARTIN WERMKE
Medizinische Fakultät, Medizinische Klinik 1 und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden
martin.wermke@ukdd.de

DR. JAN-PHILIPP WEBER
Klinik 1 für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln

INHALT
Erstlinientherapie
Konsolidierende Schädelbestrahlung
Therapie in fortgeschrittenen Therapielinien
Neue klinische Therapieansätze
Translationale Forschung und Biomarker
Fazit für die Praxis

LECTURE BOARD
OA Dr. Maximilian J. Hochmair
Leiter der pneumo-onkologischen Ambulanz + Tagesklinik
Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Klinik Floridsdorf, Wien

OA Dr. Christoph Kamhuber
Innere Medizin II, Onkologie und Hämatologie
Karl Schwarzenberg Klinikum Schwarzach im Pongau

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER
Ärztekammer für Niederösterreich, Wipplingerstraße 2, 1010 Wien

REDAKTIONELLE BEARBEITUNG
Dr. Claudio Polzer

Eine Literaturliste ist auf Anfrage bei der Redaktion erhältlich.
Dieser Artikel ist eine aktualisierte und ergänzte Version des Originalartikels; dieser ist erschienen in „Die Innere Medizin" 7/2022.

© Springer Verlag GmbH 2023

Punkte sammeln auf... SpringerMedizin.at

Das DFP-E-learning ist Teil des Diplom-Fortbildungsprogramms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

DFP-Punkte online, per Post oder E-Mail
Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum **16. Mai 2024** beim **Springer Verlag** eingereicht werden:

- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen unter **www.springermedizin.at** zur Verfügung.
- per Post: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per E-Mail (eingescannter Test) an: **susanna.hinterberger@springer.at**

Approbation
Diese Fortbildungseinheit wird mit zwei medizinischen DFP-Punkten approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

Kontakt und weitere Informationen
Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin
Susanna Hinterberger
susanna.hinterberger@springer.at
SpringerMedizin.at

Kleinzelliges Lungenkarzinom

Etablierte Standards und neue Ansätze

Das kleinzellig-neuroendokrine Karzinom der Lunge (SCLC) ist eine aggressive Lungenkrebsform die ca. 15–20 % aller Lungenkrebsarten ausmacht. Über 75 % der Patienten zeigen aufgrund des schnellen und aggressiven Wachstumsverhaltens der Erkrankung bei Erstdiagnose bereits ein metastasiertes Stadium. Mit Zulassung der Immunchemotherapie konnte der therapeutische Erstlinienstandard in der metastasierten Situation erstmals moderat verbessert werden. Dennoch bleibt viel Raum für weitere Verbesserungen insbesondere in späteren Therapielinien.

Das kleinzellig-neuroendokrine Karzinom („small cell lung cancer" [SCLC]) der Lunge ist gekennzeichnet durch ein besonders aggressives Wachstum, eine frühe Metastasierung und eine rasche Resistenzentwicklung gegenüber Chemotherapeutika. Über 70 % der betroffenen Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung Fernmetastasen auf („extensive disease" [ED]), und selbst in der nicht metastasierten Situation („limited disease" [LD]) ist die Rezidivneigung unter kurativer Therapie sehr hoch. Biologisch ist die Erkrankung charakterisiert durch meist simultan vorliegende inaktivierende Mutationen der Gene TP53 und RB1, die über eine gesteigerte genomische Instabilität zumindest einen Teil des aggressiven Charakters des SCLC erklären.
Klinisch wird die Behandlung durch die Folgen des fast immer vorliegenden Nikotinabusus und das zunehmend hohe Patientenalter (über 40 % sind bei Erstdiagnose älter als 70 Jahre) erschwert. Versuche zur Verbesserung der systemischen Therapie blieben lange Zeit erfolglos, sodass stellenweise ein gewisser therapeutischer Nihilismus zu beobachten war. Mit Zulassung zweier Immunchemotherapieregime in der Erstlinienbehandlung des ED-SCLC konnte 2018 bzw. 2019 erstmals ein – wenn auch sehr moderater – Fortschritt in Bezug auf das Gesamtüberleben erreicht werden. In der Zweit- und Drittlinie konnte bisher keine Substanz in randomisierten Studien überzeugen. Auch erscheint problematisch, dass auch in aktuellen Studien weniger als die Hälfte der Patienten überhaupt eine systemische Therapie nach Versagen des initialen Behandlungsregimes erhält bzw. erhalten kann.

Ein zunehmendes Verständnis der molekularen und immunologischen Grundlagen des SCLC mündet jedoch immer häufiger in klinische anwendbare neue Behandlungskonzepte. Für die weitere Entschlüsselung von Resistenzmechanismen und Therapiesensitivitäten sind allerdings unverändert große koordinierte Anstrengungen in der Grundlagenforschung und deren konsequente Prüfung in klinischen Studien notwendig.

Erstlinientherapie

Der für fast 3 Jahrzehnte aus Platin und Etoposid bestehende Standard in der Erstlinientherapie des ED-SCLC leitet sich aus in den 1980er-Jahren durchgeführten klinischen Studien ab. Mittels dieser Kombination konnten Ansprechraten von 60–88 % erreicht werden. Allerdings war das progressionsfreie Überleben („progression free survival" [PFS]) mit im Median 4 bis 6 Monaten sehr begrenzt. Die mediane Überlebenszeit („overall survival" [OS]) war auf 8 bis 10 Monate limitiert. Alle Versuche, dieses Regime durch Veränderungen der chemotherapeutischen Substanzen, alternierende Regime oder auch durch Hinzunahme des CTLA4-Antikörpers Ipilimumab zu optimieren, führten nicht zu substanziellen Verbesserungen der klinischen Ergebnisse. Sowohl in den Standard- als auch in den experimentellen Armen lagen die 1-Jahres-Überlebensraten jeweils um 35 %.
Mit der IMPOWER-133-Studie, die den PD-L1-Antikörper Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid randomisiert gegen ein immuntherapiefreies Regime prüfte, konnte 2018 seit langer Zeit die erste bezüglich der primären Endpunkte positive Phase-III-Studie publiziert werden. Durch Hinzunahme von Atezolizumab konnte eine signifikante Verlängerung des PFS (Hazard Ratio [HR] 0,77) erreicht werden. Auch wenn der Unterschied im Median nur 1 Monat betrug, zeigt sich der Nutzen anhand des 12-Monats-PFS doch recht deutlich, das von 5 auf 13 % fast verdreifacht wurde. Entscheidend war jedoch die Steigerung des OS von im Median 10,3 Monaten im Standard auf 12,3 Monate im experimentellen Arm. Der Unterschied im Gesamtüberleben war mit einer HR von 0,7 statistisch signifikant ($p = 0{,}007$).

Die nachfolgend publizierte CASPIAN-Studie verglich in einem 3 armigen Design die Standarderstlinientherapie, definiert als Cis- oder Carboplatin plus Etoposid, mit einer Kombination dieser Chemotherapeutika mit entweder dem PD-L1-Antikörper Durvalumab allein oder der doppelten Checkpointblockade, bestehend aus Durvalumab und dem CTLA-4-Antikörper Tremelimumab. Dabei konnten durch Hinzunahme von Durvalumab zu Platin/Etoposid fast identische Zugewinne im 12-Monats-PFS (18 vs. 5 %) und OS (Median 12,9 vs. 10,5 Monate, HR 0,73) wie in der IMPOWER-133-Studie erreicht werden. Die doppelte Checkpointblockade führte hingegen nicht zu einem relevanten Zugewinn an Überlebenszeit.
Letztlich bestätigen auch die Daten der KEYNOTE-604-Studie zu Pembrolizumab in Kombination mit Platin/Etoposid mit

Tab. 1 Zulassungsstudien zur Erstlinienimmunchemotherapie beim SCLC („small cell lung cancer")

–	*IMPOWER-133*	*CASPIAN*	*KEYNOTE-604*
Therapieschema	Carboplatin AUC5 d1	Carboplatin AUC5-6 d1 oder Cisplatin 75–80 mg/m² d1	Carboplatin AUC5 d1 oder Cisplatin 75 mg/m² d1
	Etoposid 100 mg/m² d1–3	Etoposid 80–100 mg/m² d1–3	Etoposid 100 g/m² d1–3
	+/– Atezolizumab 1200 mg d1 3-wöchentlich	+/– Durvalumab 1500 mg d1 3-wöchentlich	+/– Pembrolizumab 200 mg d1 3-wöchentlich
Maximale Chemozyklenzahl	4	4 (6 im Kontrollarm)	4
Klinische Ergebnisse			
ORR Verum vs. Kontrolle	60 vs. 64 %	79 vs. 70 %	71 vs. 62 %
mPFS	5,3 vs. 4,3 M	5,1 vs. 5,4 M	4,5 vs. 4,3 M
12-Monats-PFS	13 vs. 5 %	18 vs. 5 %	14 vs. 3 %
mOS	12,3 vs. 10,3 M	12,9 vs. 10,5 M	10,8 vs. 9,7 M
12-Monats-OS	52 vs. 38 %	53 vs. 39 %	45 vs. 40 %
24-Monats-OS	22 vs. 17 %[a]	22 vs. 14 %	23 vs. 11 %
Zulassung	*Ja*	*Ja*	Nein

AUC „area under the curve", *d* Tag, *M* Monate, *mPFS* medianes progressionsfreies Überleben, *mOS* medianes Overall Survival, *ORR* overall response rate
[a]Aus Überlebenskurve extrapoliert

einer HR von 0,75 für das PFS die Wirksamkeit der Immunchemotherapie beim SCLC. Allerdings wurde bezüglich des koprimären Endpunkts OS das vorgegebene Signifikanzniveau knapp verfehlt, sodass die getestete Kombination nicht zur Zulassung eingereicht wurde. Als mögliche Gründe führten die Autoren an, dass Keynote-604 im Vergleich zu den Studien mit PD-L1-Inhibitoren im Mittel Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand, einer höheren Tumorlast und häufigerem Vorliegen von Hirnmetastasen einschlossen hatte. Die Tab. 1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der bereits publizierten Phase-III-Studien zur Immunchemotherapie beim SCLC.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass der aktuell zugelassene Erstlinienstandard beim SCLC eine Kombination von Platin und Etoposid mit Atezolizumab oder Durvalumab ist. Zu beachten ist dabei, dass im Gegensatz zu reinen Chemotherapieregimen in beiden Zulassungsstudien die Anzahl der kombinierten Immunchemotherapiezyklen auf 4 begrenzt war. Ein Einsatz von Cisplatin in Kombination mit Etoposid ist dabei ausschließlich bei Verwendung von Durvalumab möglich, da in der Zulassungsstudie zu Atezolizumab Carboplatin und Etoposid als Chemotherapieregime festgelegt waren. Allerdings sollte bedacht werden, dass auch in der CASPIAN-Studie lediglich ein Viertel der Patienten Cisplatin erhalten hatte, sodass die aktuell vorliegenden Daten keine Präferenz bezüglich des Platinderivats begründen können.

In Anbetracht der Tatsache, dass die Hinzunahme der Immuntherapie die Ansprechrate nicht oder nur gering steigert und die Überlebenskurven relativ spät separieren, kann angenommen werden, dass der Nutzen der Checkpointblockade eher in der Verlängerung des Ansprechens bei einer Subgruppe der Patienten liegt. Kürzlich publizierte Langzeitdaten der Impower133- und der CASPIAN-Studie zeigen, dass etwa 35 % der mit Immunchemotherapie behandelten Patienten nach 18 Monaten noch am Leben sind, während dieser Anteil in den jeweiligen Vergleichsarmen nur bei 21–25 % lag. Bisher existiert allerdings kein prädiktiver Biomarker, der Patienten zuverlässig identifiziert, die von einer Immunchemotherapie längerfristig profitieren. Die Tumormutationslast und die PD-L1-Expression scheinen im Gegensatz zu anderen Erkrankungen in dieser Beziehung keine Rolle zu spielen, sodass auf deren Bestimmung außerhalb von klinischen Studien verzichtet werden kann.

Konsolidierende Schädelbestrahlung

Während die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung („prophylactic cranial irradiation" [PCI]) beim LD-SCLC seit vielen Jahren etablierter Standard mit nachgewiesenem Nutzen in Bezug auf die Verlängerung des PFS sowie OS ist, stellt sich die Situation beim metastasierten SCLC anders dar. Die Diskussion um die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung in dieser Situation wurde durch eine 2017 erschienene japanische Studie erneut belebt. Trotz methodischer Schwächen weisen die Daten auf eine potenzielle klinische Überlegenheit der engmaschigen Schädel-MRT(Magnetresonanztomographie)-Kontrolle statt einer direkten PCI insbesondere bei älteren Patienten hin. Daher sollte die Indikation zur PCI beim ED-SCLC individuell abgewogen werden. Weitere klinische Studiendaten werden erwartet.

Therapie in fortgeschrittenen Therapielinien

Für die Zweitlinientherapie des ED-SCLC sind weiterhin die Monotherapie mit Topotecan (1,5 mg/m2/Tag über 5 Tage) sowie das ACO(Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin)- und das EpiCO(Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin)-Schema

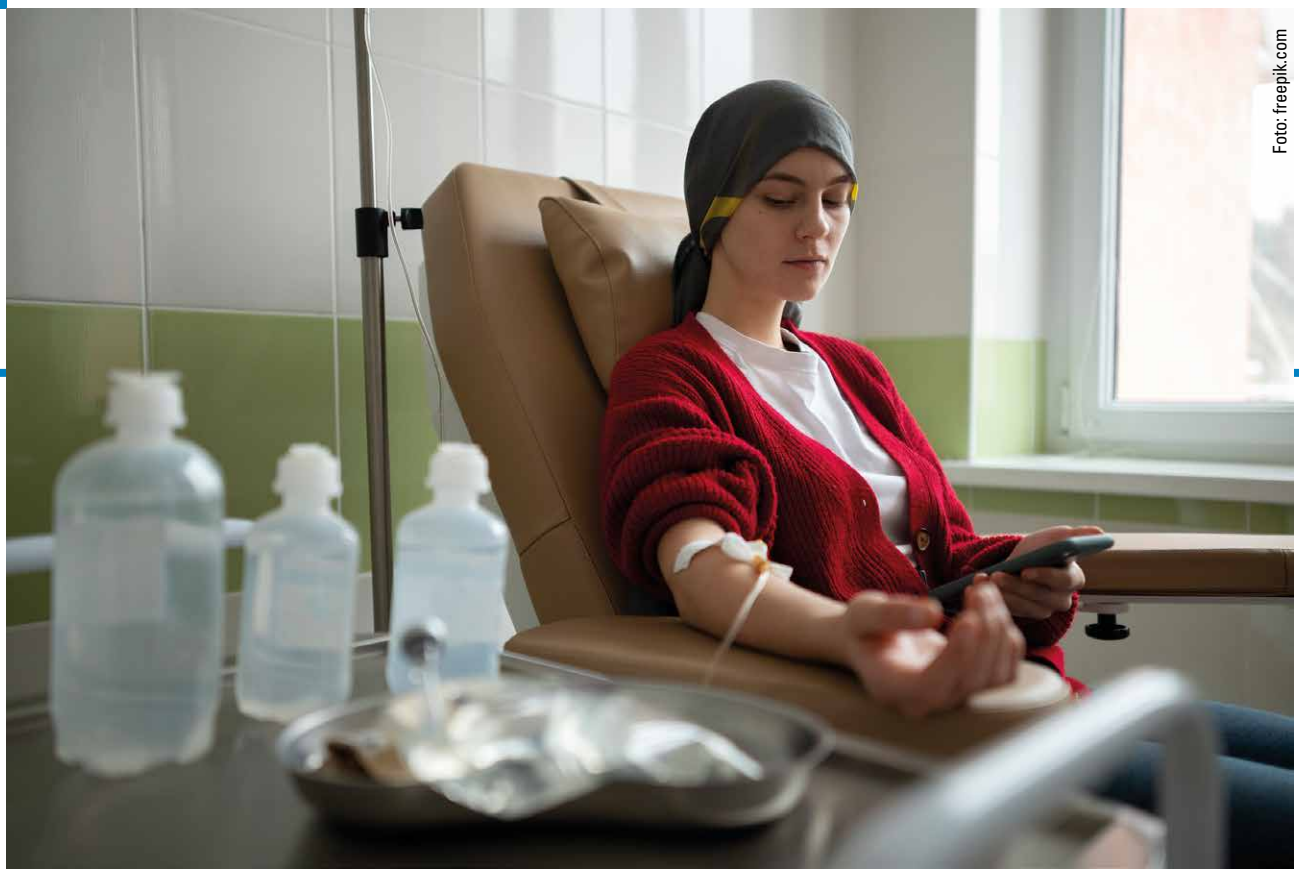


Foto: freepik.com

etablierte Therapieprotokolle. Bisher konnte keine Überlegenheit für eines dieser Regime in einer kontrollierten Studie gezeigt werden. In der Literatur existieren jedoch Hinweise für die Gleichwertigkeit der unterschiedlichen Substanzen.

Die Prognose der Zweitlinientherapie wird u. a. durch den Zeitpunkt des Rezidivs bestimmt. Ein über 90-tägiges Intervall zwischen letzter platinbasierter Chemotherapie und Rezidiv gilt dabei als prognostisch günstiger und wird als „Platin-sensitiv" bezeichnet. Ein Intervall von weniger als 90 Tagen wird dagegen als „Platin-refraktär" klassifiziert. Bei Platin-sensitiven Patienten werden auf die Zweitlinientherapie Ansprechraten zwischen 8 und 27 % und ein medianes OS von 3,7 bis 12,5 Monaten erreicht. Ein über 6 Monate andauerndes therapiefreies Intervall rechtfertigt nach aktuellem Konsens eine Platin-Re-Exposition im Progress als mögliche Alternative zu klassischen Zweitlinienregimen.

Weitere ab der Dritt- oder Viertlinie einsetzbare Substanzen beim ED-SCLC sind u. a. Paclitaxel oder Irinotecan. Die Zweit- und Drittlinientherapie mit einer Anti-PD1-Antikörper-Monotherapie zeigte im Vergleich zur Standardtherapie keinen Überlebensvorteil und führte zur Rücknahme der Zulassung für Nivolumab.

Neue klinische Therapieansätze

Da die Langzeitergebnisse der zugelassenen Therapieoptionen des ED-SCLC insgesamt als unbefriedigend zu bezeichnen sind, besteht ein hoher Bedarf an neuen klinisch verfügbaren Systemtherapien.

Lurbinectedin, ein selektiver Inhibitor der onkogenen Transkription, zeigte in einer Phase-II-Studie an 105 Patienten mit vortherapiertem ED-SCLC mit Ansprechraten von 35 % in der Gesamtkohorte bzw. 45 in der Gruppe der Platin-sensitiven Patienten ein durchaus überzeugendes Wirksamkeitssignal. Auch das Gesamtüberleben von im Median 9,3 bzw. 11,9 Monaten in der Gesamt- bzw. Platin-sensitiven Kohorte war im historischen Vergleich als durchaus vielversprechend einzuordnen. Leider konnte die Substanz in Kombination mit Doxorubicin in der nachfolgend durchgeführten randomisierten Phase-III-Studie ATLANTIS keine Überlegenheit gegenüber dem Standard (definiert als Topotecan oder Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin) in Bezug auf das OS nachweisen (Median 8,6 vs. 7,6 Monate, HR 0,967). Die Substanz bleibt dennoch interessant, da sie im Vergleich zur Standardbehandlung mit weniger Hämatotoxizität assoziiert und vergleichbar wirksam war. Lurbinectedin ist in den USA zugelassen und in Deutschland über ein Härtefallprogramm verfügbar.

Ein weiterer Ansatz zur Verringerung von Toxizität bei gleichzeitiger Steigerung der Effektivität ist die Kopplung von hochwirksamen Chemotherapeutika an monoklonale Antikörper gegen tumorspezifisch exprimierte Oberflächenantigene. Rovalpituzumab Tesirine (Rova-T, Abbvie) ist ein solches Chemoimmunkonjugat, das an den von neuroendokrinen Karzinomen stark exprimierten atypischen Notchliganden Delta-like-Ligand(DLL)-3 bindet. In initialen Studien bei vorbehandelten SCLC waren moderate Ansprechraten und ein mit knapp 6 Monaten für diese Patientenpopulation durchaus beachtliches medianes Gesamtüberleben erreicht worden. Leider musste die entsprechende Zulassungsstudie TAHOE frühzeitig abgebrochen

werden, da im Rova-T-Arm ein kürzeres Gesamtüberleben als im Topotecan-Standardarm zu beobachten war (6,3 vs. 8,6 Monate). Als mögliche Ursachen für diese Übersterblichkeit wurden eine instabile Verbindung zwischen dem Antikörper und dem Chemotherapeutikum sowie eine Abdiffusion des Zytostatikums aus untergehenden Tumorzellen diskutiert. Darüber hinaus bleibt festzuhalten, dass Antikörperwirkstoffkonjugate im Endeffekt immer eine Variation des „Prinzips Chemotherapie" darstellen, die beim SCLC in fortgeschrittenen Linien relativ chemotherapieresistenten Tumorzellen gegenübersteht.

Eine Nutzung tumorspezifisch exprimierter Antigene wie DLL3 als Zielstruktur für eine direkte Aktivierung des Immunsystems könnte demgegenüber Vorteile bieten. Möglich ist dies z. B. durch bispezifische Antikörper, die mit einer Bindedomäne an das Zielantigen auf dem Tumor, mit der anderen an CD3 auf der T Zelle binden und so im günstigsten Falle eine lytische Immunsynapse generieren (Abb. 1). Zu Tarlatamab (AMG757), einem halbwertszeitverlängerten bispezifischen DLL3xCD3-Antikörper, liegen bereits erste Daten aus der Phase-I-Dosiseskalationsstudie vor. Die Ansprechrate dieser komplett chemotherapiefreien Behandlung lag mit 20 %, bei gemeinsamer Betrachtung aller untersuchten Dosisstufen (n = 64 Patienten) und bei isolierter Analyse von höheren potenziell klinisch wirksamen Dosisstufen mit 30 % durchaus im Bereich von klassischen Chemotherapeutika. Mit im Median 8,7 Monaten war das Ansprechen bei den überwiegend in Dritt- oder späterer Linie behandelten Patienten von relevanter Dauer. Das Nebenwirkungsprofil war durch ein überwiegend gut beherrschbares Zytokinfreisetzungssyndrom gekennzeichnet, das durch Fieber, Tachykardie, Nausea, Fatigue und arterielle Hypertonie geprägt war. Mit BI764532 befindet sich ein weiterer bispezifischer DLL3xCD3-Antikörper in der klinischen Entwicklung, der möglicherweise ein geringeres Risiko für die Entwicklung neutralisierender Antikörper aufweist.

Im Gegensatz zu bispezifischen Antikörpern befinden sich zelluläre Therapien zur Behandlung des SCLC noch am Anfang ihrer Entwicklung. Eine erste Studie zu DLL3-gerichteten chimären Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen wurde bereits 2019 in den USA aktiviert. Allerdings ist die Rekrutierung aktuell ausgesetzt, ohne dass bisher klinische Daten vorgestellt wurden. Während konventionelle CAR-T-Zellen im Wesentlichen Oberflächenantigene adressieren, ermöglichen autologe T Zell-Rezeptor-modi-

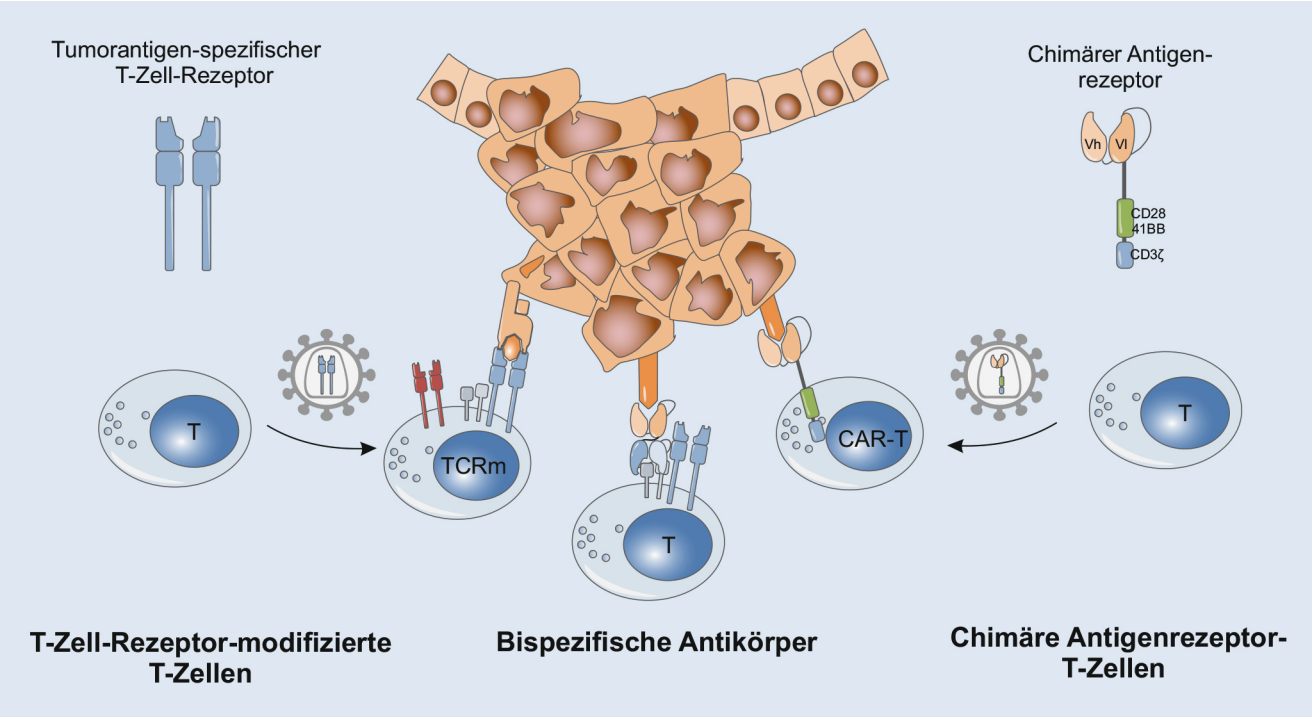
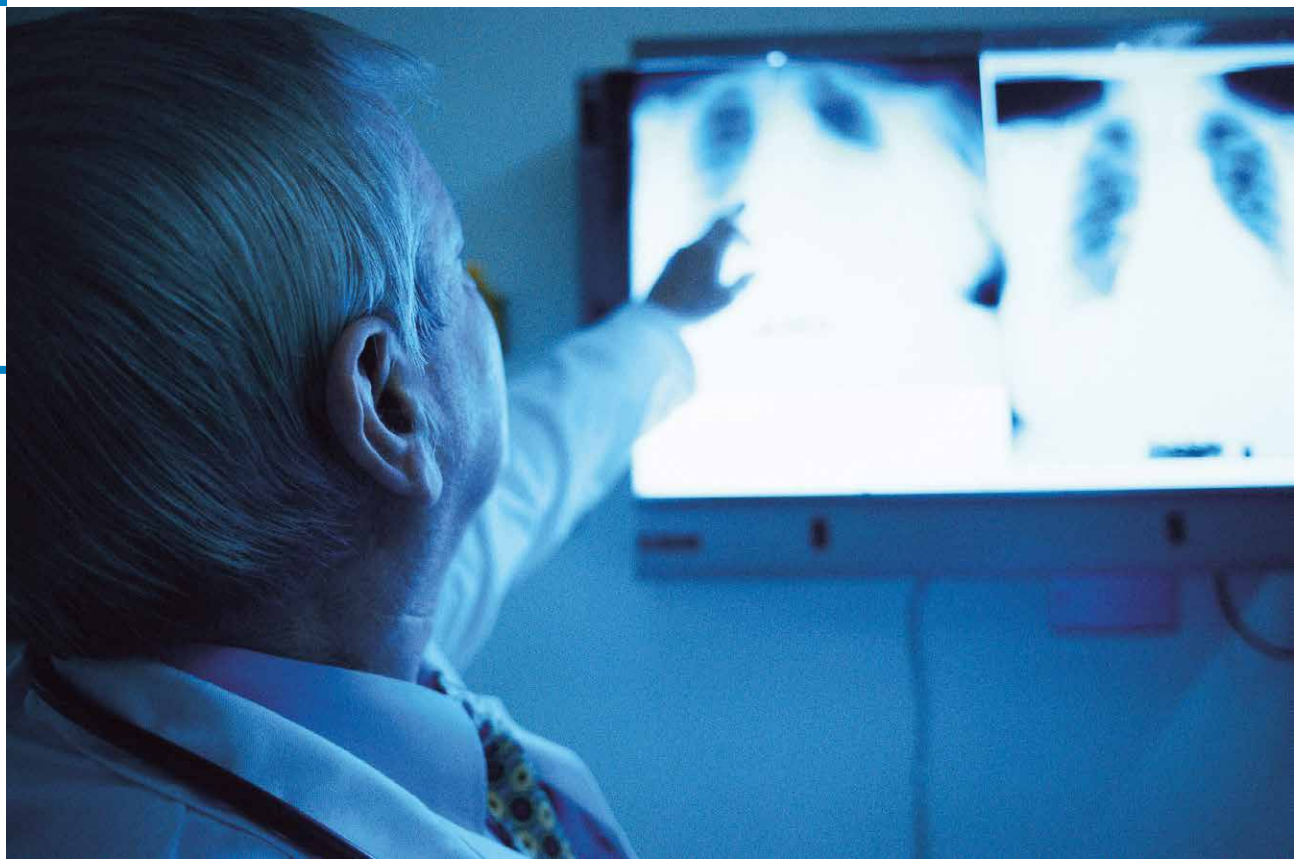


Abb. 1 Übersicht über neue immunologische Therapieansätze beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Während bispezifische Antikörper und chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen v. a. zur Adressierung von Oberflächenanti-genen wie DLL(Delta-like-Ligand)3 geeignet sind, können mit T Zellrezeptor-modifizierten T Zellen (TCRm) auch intrazelluläre tumorspezifische Antigene zur Ausrichtung der Immunantwort verwendet werden. CAR-T-Zellen und TCRm werden über aktuell meist virale Transduktion von autologen Lymphozyten des Patienten hergestellt



fizierte T Zellen auch die Bindung an intrazellulär exprimierte Tumorantigene (Abb. 1). Dieses bereits gegen eine Reihe von sog. Cancer-Testis-Antigenen in klinischen Studien geprüfte Therapieverfahren könnte auch für SCLC-Patienten interessant sein.

Translationale Forschung und Biomarker

Die Komplexität und Heterogenität des SCLC steht in starkem Widerspruch zum aktuell eingesetzten One-size-fits-all-Therapiestandard. Durch die Integration von klinischen Verläufen sowie Genom- und Transkriptomanalysen von Patientenproben konnte ein Zusammenhang zwischen unterschiedlichen therapeutischen Vulnerabilitäten und prädominant neuroendokriner bzw. nichtneuroendokriner Differenzierung der Tumorzellen gezeigt werden. Anhand von patientenbasierten Mausmodellen lässt sich außerdem ein „inflammatorischer" Subtyp (SCLC-I) mit besonderer therapeutischer Vulnerabilität für Immuncheckpointinhibitoren (ICI) sowohl klinisch als auch molekularbiologisch abgrenzen. Ein weiterer Ansatzpunkt könnte aufgrund der erhöhten genomischen Instabilität des SCLC die Inhibition des DNA(Desoxyribonukleinsäure)-Reparatursystems (DDR) sein. Bisher zeigten klinische Studien der Phase 1, in denen Chemotherapie mit z. B. PARP-Inhibitoren kombiniert wurde, allerdings trotz deutlicher Erhöhung der Ansprechrate keinen signifikanten Überlebensvorteil in unstratifizierten Kohorten. Möglicherweise kann die Expression von SLFN11 jedoch als prädiktiver Biomarker zur Selektion von Patienten, die besonders gut auf DDR-Inhibition ansprechen, dienen. Weitere Studiendaten zur Kombination von Chemotherapie, ICI sowie DDR-Inhibition sowie Biomarkervalidierung werden erwartet.

Fazit für die Praxis

- Der aktuelle Erstlinienstandard für das ED („extensive disease")-SCLC („small cell lung cancer") ist mit einer Immunchemotherapie, bestehend aus einem Anti-PD-L1-Antikörper in Kombination mit 4 Zyklen Platin/Etoposid, klar gesetzt.
- Trotz allem Enthusiasmus über diesen Fortschritt benötigt die Mehrzahl der Patienten relativ kurzfristig eine Zweit- bzw. Drittlinienbehandlung. Hier bleiben Topotecan und Anthracyclin/Cyclophosphamid-Vincristin-basierte Kombinationsregime ein – wenn auch unbefriedigender – Standard.
- Das zunehmende Verständnis für die molekularen Grundlagen und immunologischen Besonderheiten der Erkrankung lassen jedoch auf therapeutische Fortschritte auch in späteren Therapielinien hoffen. Patienten sollten in dieser Situation konsequent in klinische Studien eingebracht werden.

PD DR. MARTIN WERMKE
Medizinische Fakultät, Medizinische Klinik 1 und
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden
martin.wermke@ukdd.de

DR. JAN-PHILIPP WEBER
Klinik 1 für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln

© Springer Verlag GmbH 2023

Foto: artstudio_pro/atock.adobe

Fragebogen

Kleinzelliges Lungenkarzinom – Etablierte Standards und neue Ansätze

1. Welche Aussagen zur Epidemiologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) treffen zu? (3 Richtige)

☐ a) Das kleinzellig-neuroendokrine Karzinom der Lunge (SCLC) macht ca. 15–20 % aller Lungenkrebsarten aus.
☐ b) Aufgrund des schnellen und aggressiven Wachstumsverhaltens weisen etwa 50 % der Patienten bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen auf.
☐ c) Über 40 % der Patienten sind bei Erstdiagnose älter als 70 Jahre.
☐ d) Auch in der nicht metastasierten Situation („limited disease" [LD]) ist die Rezidivneigung unter kurativer Therapie sehr hoch.

2. Zur Ätiologie des SCLC. Welche Aussagen treffen zu? (2 Richtige)

☐ a) Biologisch liegen meist simultan inaktivierende Mutationen der Gene TP53 und RB1 vor.
☐ b) Biologisch liegt meist eine inaktivierende Mutation des Gens TP53 vor.
☐ c) Biologisch liegt meist eine inaktivierende Mutation des Gens RB1 vor.
☐ d) Fast immer findet sich in der Anamnese ein Nikotinabusus.

3. Zur Erstlinientherapie des SCLC. Welche Aussagen treffen zu? (2 Richtige)

☐ a) Die Ansprechraten der derzeit empfohlenen Erstlinientherapien liegen unter 50 %.
☐ b) Das mediane Progressionsfreie Überleben unter den derzeit empfohlenen Erstlinientherapien beträgt ca. 5 Monate.
☐ c) Das Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie liegt im Median bei etwa 12 Monaten.
☐ d) 24 Monate nach Erstlinientherapie liegt das Gesamtüberleben bei etwa 50 %.

4. Welche Immunchemotherapie ist NICHT für die Erstlinientherapie des SCLC zugelassen? (1 Richtige)

☐ a) Carboplatin + Etoposid + Atezolizumab
☐ b) Carboplatin + Etoposid + Durvalumab
☐ c) Cisplatin + Etoposid + Atezolizumab
☐ d) Cisplatin + Etoposid + Durvalumab

Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Fragen. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Bei positiver Bewertung (66 Prozent) werden zwei medizinische DFP-Punkte zuerkannt. Einsendeschluss für den **Fragebogen** ist der **16. Mai 2024**.

- **Online:** www.springermedizin.at oder unter E-Learning auf der Website www.meindfp.at
- **Per E-Mail** (Scan) an: susanna.hinterberger@springer.at

5. Welche Aussagen zur weiteren Behandlung des SCLC treffen zu? (2 Richtige)

☐ a) Auch im nicht metastasierten Stadium sollte in jedem Fall eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung durchgeführt werden.
☐ b) Etablierte Protokolle in der Zweitlinientherapie sind die Monotherapie mit Topotecan sowie die Schemata Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin und Epirubicin/Cyclophosphamid/Vincristin.
☐ c) Für die Zweit- und Drittlinientherapie ist auch die Anti-PD1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab zugelassen.
☐ d) Weitere ab der Dritt- oder Viertlinie einsetzbare Substanzen beim fortgeschrittenen SCLC sind u. a. Paclitaxel oder Irinotecan.

6. Zu neuen therapeutischen Ansätzen beim SCLC gehören? (3 Richtige)

☐ a) selektive Inhibiton der onkogenen Transkription (z. B. Lurbinectedin)
☐ b) Chemoimmunkonjugate = Kopplung hochwirksamer Chemotherapeutika an monoklonale Antikörper (z. B. Rovalpituzumab)
☐ c) bispezifische(DLL3xCD3)-Antikörper (z. B. Tarlatamab)
☐ d) Tyrosinkinaseinhibitoren TKI (z. B. Afatinib, Erlotinib, Gefitinib)

Absender (bitte gut leserlich ausfüllen):

Name: _____

Adresse: _____

Ort/PLZ: _____

Telefon: _____

ÖÄK-Nummer: __ __ __ __ __ __

Zutreffendes bitte ankreuzen:

☐ Frau ☐ Herr

☐ Ich besitze ein gültiges ÖÄK-Diplom

Altersgruppe: ☐ < 30 ☐ 31 – 40 ☐ 41 – 50 ☐ 51 – 60 ☐ > 60