

Fallbericht & Diskussion aus dem 1. ACCN Virtual Tumorboard

# NSCLC: molekulares Tumorboard als Wegweiser für die Therapie

Immunonkologische Ansätze und zielgerichtete Therapien haben die Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) stark verändert. Doch damit wird auch die Entscheidungsfindung für die optimale Therapie komplexer. Hier kommt dem molekularen Tumorboard eine wichtige Funktion zu, wie Univ.-Prof. Dr. Philipp J. Jost, Leiter der Klinischen Abteilung für Onkologie und Sprecher des Universitären Comprehensive Cancer Center (CCC), Zentrum für Molekulare Onkologie der Medizinischen Universität Graz, in seinem Fallbericht zeigte.

**D**er Fall wurde im Rahmen des ersten Virtual Tumorboards des Austrian Comprehensive Cancer Network (ACCN) präsentiert und mit drei renommierten Expert:innen diskutiert: PD Dr. Gudrun Absenger, Klinische Abteilung für Onkologie, LKH Universitätsklinikum Graz, Univ.-Prof. Dr. Clemens Aigner, Leiter der Universitätsklinik für Thoraxchirurgie, Med-Uni Wien/AKH Wien, und OA Dr. Maximilian Hochmair, Leiter der pneumo-onkologischen Ambulanz und Tagesklinik der Klinik Floridsdorf, Wien.

## Onkologische Anamnese

Bei dem heute 67-jährigen Mann wurde im Dezember 2014 ein nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), Adenohistologie, Stadium IVa bei Erstdiagnose, T3 N3 M1a mit Pleuraerguss diagnostiziert. In der Gewebsbiopsie fand sich eine atypische *EGFR*-Mutation (p.E746\_S752delinsV), die nicht im Exon 19, Exon 21 oder Exon 20 liegt. Andere genetische Alterationen wurden nicht beschrieben; *ALK-EML4* war negativ. Damals wurde vom externen Zuweiser ans CCC eine Therapie mit Afatinib begonnen, was 2014 eine gute Option war. Der Patient war daraufhin über fast fünf Jahre in Remission.

Im Februar 2020 kam es zu einem klinischen Progress, der erneut biopsiert wurde. Leider war die Tumorbiopsie laut Jost mit nur 15% Tumorzellgehalt nicht sehr aussagekräftig: *EGFR* negativ, *ALK* negativ, PD-L1 negativ. Die Therapie wurde vom

Zuweiser auf Osimertinib umgestellt. Dies sei zwar ohne formale molekulare Analytik geschehen, aber dennoch sinnvoll gewesen, weil es beim Progress unter Afatinib nachvollziehbar war, einen Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) einer neueren Generation einzusetzen, erklärte Jost. Der Patient war anschließend für fast vier Jahre in einer guten klinischen Remission, bis es im Oktober 2024 erneut zum Progress kam.

Eine neuerliche Gewebsbiopsie war wieder nur mäßig gut auswertbar, weshalb eine Liquid Biopsy entnommen wurde. Darin ließ sich die bereits aus der Erstdiagnose bekannte atypische *EGFR*-Mutation nachweisen. Der externe Zuweiser entschied daraufhin, die Therapie mit Osimertinib fortzuführen und sie mit einer Chemotherapie (Carboplatin/Pemetrexed) zu kombinieren.

## Aktuelle Situation 2025/2026

Im Dezember 2025 kam es erneut zum Progress und der Zuweiser wandte sich mit der Frage nach weiteren Therapieoptionen an das molekulare Tumorboard am LKH Universitätsklinikum Graz, konkret mit der Fragestellung, ob Amivantamab und Lazertinib eingesetzt werden könnten. Um dies zu beantworten, wurde eine umfassende molekulargenetische Analytik vorgenommen. Im Ergebnis zeigten sich *HER2* negativ, PD-L1 25% mit Tumor Proportion Score (TPS), *MTAP* negativ (wichtig für eine aktuelle Phase-I-Studie am LKH Univ.-Klinikum Graz), die bekannte atypische

*EGFR*-Mutation, Tumormutationslast (TMB) niedrig, Mikrosatellitenstabilität (MSS) sowie *cMET*-Überexpression – 90% der Zellen zeigten IHC 3+ und die *EGFR*-Mutation C797S, eine klassische akquirierte Mutation, wie Jost erläuterte.

Er zeigte die Daten der COMPEL-Studie.<sup>1</sup> Eingeschlossen waren *EGFR*-positive NSCLC-Patient:innen, die unter Osimertinib progredient geworden waren. Sie wurden randomisiert und erhielten Osimertinib plus Chemotherapie oder Mono-Chemotherapie, um zu klären, ob es sinnvoll ist, Osimertinib nach Progression weiterzuführen. Jost erläuterte, dass es zwar mit 49 Patient:innen pro Arm nur eine kleine Studie gewesen sei und sie auch technisch zu hinterfragen sei, da sie nicht dem höchsten Evidenzlevel entsprochen habe. Dennoch habe sich ein Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) und im Gesamtüberleben (OS) gezeigt, sodass man davon ausgehen könne, dass die Daten für den klinischen Alltag gelegentlich genutzt werden. An diesem Punkt – Progress nach den COMPEL-Daten – befand sich der Patient im Dezember 2025 (doppelte *EGFR*-Mutation, *cMET* 90%). Es stellte sich die Frage an das Tumorboard und damit auch an die Diskutant:innen vor Ort: Ist ein Therapiewechsel auf den bispezifischen Antikörper Amivantamab plus Lazertinib, einen TKI der 3. Generation, sinnvoll oder nicht?

Doz. Gudrun Absenger nahm die Frage auf und betonte, dass es sich nicht zuletzt aufgrund der atypischen *EGFR*-Mutation um einen sehr speziellen Fall handle, bei

dem man nicht direkt auf Studiendaten zurückgreifen könne. Sie wünschte sich eine weitergehende molekulare Aufarbeitung.

OA Maximilian Hochmair ergänzte, dass es seiner Ansicht nach keine richtige Antwort auf die gestellte Frage gebe, für ihn fehle es an ausreichender Evidenz zur Entscheidungsfindung. Er sah auch eine Möglichkeit für den Einsatz von Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd), für das bislang eine FDA-Zulassung in einer entsprechenden Indikation bestünde. Andererseits habe man mit Amivantamab/Lazertinib eine gute Option, die man aufgrund der molekularen Biomarker erwägen könne. Allerdings müsse man unter anderem auch den Kostenaspekt berücksichtigen. Datopotamab werde bei *EGFR*-mutierten NSCLC nach Osimertinib- und Chemotherapieversagen bewilligt, Amivantamab und Lazertinib eher nicht, so Hochmair. Die Frage wäre allerdings, ob Dato-DXd ohne vorherige Amivantamab-Gabe verabreicht werden könne, stellte Jost fest.

Für Absenger handelt es sich bei Amivantamab um eine gute, zwar mit Toxizität behaftete, aber evidenzbasierte Therapie. Die Toxizität lasse sich managen. Daher sollte man dem Betroffenen diese Option anbieten, da der bispezifische Antikörper auch auf den mesenchymalen epithelialen Übergangsfaktor (MET) als häufigste Resistenzmutation abzielt. Absenger erklärte zudem, dass sie auch einen früheren Einsatz von Amivantamab in Kombination mit Chemotherapie nach dem MARIPOSA-2-Schema als Option in Erwägung gezogen hätte.<sup>2</sup>

Jost bestätigte, dass auf Basis dieser Studiendaten die Kombination von Amivantamab plus Carboplatin/Pemetrexed von der FDA und der EMA für NSCLC-Patient:innen mit *EGFR*-Mutationen in Exon 19 und Exon 21 nach Therapieversagen einschließlich TKI zugelassen wurde. Wegen der atypischen Mutation entspreche der vorgestellte Patient dem aber nicht zu 100%, betonte er. Daher würde er für die Kombination Amivantamab – wenn überhaupt – mit Chemotherapie plädieren, auch wenn das Setting nicht exakt auf den Patienten passe.

Hinsichtlich der neu aufgetretenen *EGFR*-Mutation C797S war die Frage, welcher TKI-Partner am sinnvollsten ist: Osi-

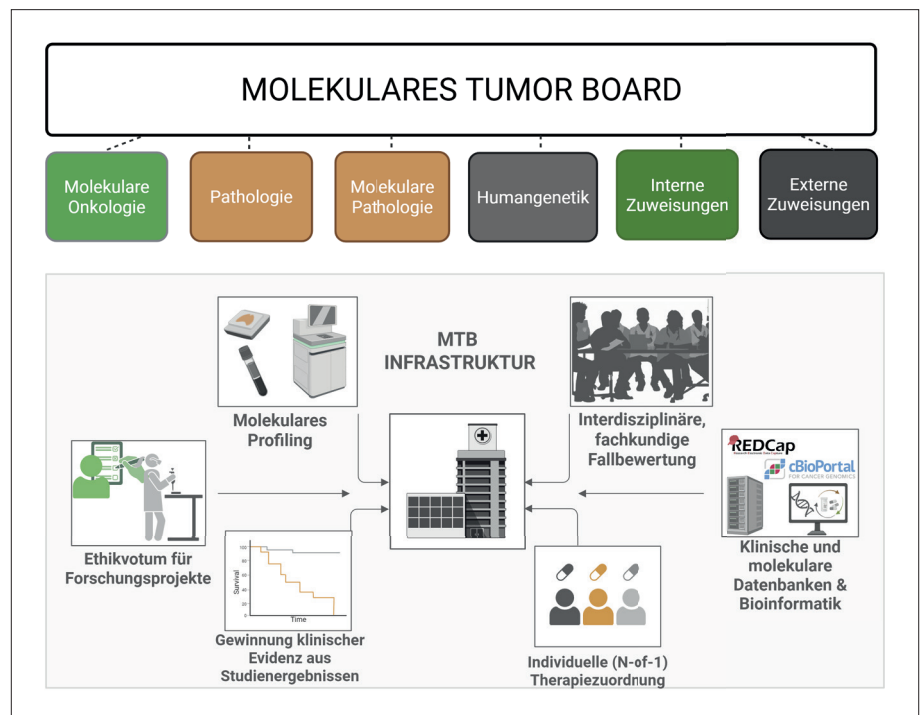


Abb.: Aufbau und Organisationsstruktur des molekularen Tumorboards am LKH Univ.-Klinikum Graz

meritinib, Lazertinib, Afatinib oder Erlotinib. Lazertinib sei nicht indiziert, da die bei dem Patienten aufgetretene *EGFR*-Mutation C797S eine Resistenz gegenüber TKI der 3. Generation verursache, während TKI der 2. Generation noch wirkten, sagte Jost. Absenger und Hochmair stimmten dem zu und sprachen sich für den Zweitgenerations-TKI Afatinib aus.

Der Patient hatte Afatinib in der Erstlinie erhalten, war nach Progress auf Osimertinib umgestellt worden. Dann trat die Resistenzmutation gegen Osimertinib auf. Der Wechsel zurück auf Afatinib sei aus molekularer Sicht durchaus sinnvoll, so Jost. Ob der Tumor noch anspreche, müsse man abwarten.

### Oligoprogression chirurgisch angehen?

Jost wies darauf hin, dass bei dem Patienten ein Klon von Tumorzellen vorhanden sein könnte, der möglicherweise progressiver sei. An Prof. Clemens Aigner richtete er die Frage, ob es denkbar sei, die Vortherapie weiterzuführen und die Oligoprogression chirurgisch oder strahlentherapeutisch anzugehen. Aigner schränkte allerdings ein, dass im vorliegenden Fall zu

wenig Befunde aus der Bildgebung vorhanden seien, um diese Frage zu beantworten. Auch er sprach sich für Afatinib als Therapie der Wahl aus.

In der Praxis sei man immer häufiger mit Situationen konfrontiert, wo es – so wie in diesem Fall – zum Langzeitüberleben und zu einer Oligoprogression oder Oligopersistenz komme, so Aigner. Hier könne eine zusätzliche Lokaltherapie sinnvoll sein. Dies zeige sich auch in rezent publizierten Fallserien, beispielsweise 2024 vom Memorial Sloan Kettering Hospital. Es handelte sich um 120 Patient:innen, die in einem ähnlichen Setting eine Salvageoperation erhalten hatten. Es sei zwar ein hochselektiertes Kollektiv gewesen, aber es ergab sich eine 3-Jahres-Überlebensrate postoperativ von 73%. Eigene Daten aus der Universitätsklinik für Thoraxchirurgie von etwas mehr als 70 Patient:innen mit NSCLC Stadium III B/C und Oligometastasen Stadium IV hätten ein medianes OS von 64 Monaten gezeigt, was für diese fortgeschrittenen Stadien sehr gut sei, betonte Aigner.

### Empfehlung für diesen Patienten

Jost fragte nun nach der konkreten Empfehlung für den Patienten, stellte meh-

rere Optionen zur Auswahl und kommentierte sie:

- Amivantamab/Lazertinib: nur in der First Line getestet und keine Zulassung für spätere Linien
- Amivantamab plus Carboplatin/Pemetrexed nach MARIPOSA-2: auch nicht ganz passend, weil der Patient mit Chemotherapie vorbehandelt ist und eine atypische Mutation hat
- Amivantamab plus Afatinib: völlig außerhalb jeglicher Zulassung, keine Erfahrungen mit der Toxizität
- Telisotuzumab Vedotin (wegen *cMET*-Überexpression, IHC 3+): nur in einem „Named patient“-Programm verfügbar
- Mono-Chemotherapie: nur geringe Ansprechrate erwartet

Hochmair fand die Kombination Amivantamab plus Afatinib wissenschaftlich besonders interessant, kam aber nochmals auf Dato-DXd zurück. Dafür gebe es zumindest eine FDA-Zulassung. Molekularbiologisch sei Dato-DXd aber wenig spannend, weil es nicht zur Fragestellung passe. An die zweite Stelle setzte Hochmair Telisotuzumab Vedotin.

Absenger sagte, man habe gesehen, welche Überlegungen hinter der Kombination Amivantamab plus Afatinib stehen. Man werde hier sicher Hauttoxizität beobachten, die Empfehlung sei jedoch plausibel, wenn man bei einer zielgerichteten Therapie bleiben wolle. Das würde sie für diesen Patienten empfehlen, bevor man zu einer nicht zielgerichteten Therapie wechsle. Dafür wäre ihre Empfehlung Dato-DXd. Telisotuzumab Vedotin blockiere nur den MET-Pfad, nicht aber die nachgewiesene *EGFR*-Mutation, die mit der kombinierten Variante Amivantamab/Afatinib weiterhin blockiert sei.

Aus Sicht des Chirurgen, kommentierte Aigner, wären Amivantamab/Chemotherapie oder Amivantamab/Afatinib die nahelegendsten Optionen.

Jost gab seine drei bevorzugten Optionen an: Amivantamab/Chemotherapie, Amivantamab/Afatinib und Telisotuzumab Vedotin.

Das molekulare Tumorboard in Graz entschied sich schließlich, für diesen Patienten ein ESCAT-Level 2A zu vergeben. ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actiona-

## Hintergrund: molekulares Tumorboard (MTB)

- Seit 2020 steigt die Zahl der Zuweisungen exponentiell an, da viele Fragestellungen im Alltag nach dieser Expertise verlangen. Die Zuweisungen kommen aus ganz Österreich. Jede:r kann diese Analytik anfordern.
- Hohe Evidenz-Level: 47% aller Patient:innen haben ein therapierbares Ziel, in der Last Line, nach den Standards; 21% bekommen auch die vom MTB vorgeschlagene Therapie. Das ist international auf einem hohen Stand, weil der Zugang in Österreich für diese Medikamente sehr gut ist.
- Die hauptsächlich therapierbaren Ziele: TMB, ERBB2-Mutationen, BRAF, PIK3CA, MTAP
- Gute Ansprechraten: ca. 19% „exceptional responders“ mit Ansprechraten zwischen sechs Monaten und bis zu drei Jahren, obwohl sie eigentlich austherapiert sind, weil die Standards alle ausgeschöpft wurden; mehr als 50% „intermediate responders“, die drei bis sechs Monate ansprechen, obwohl sie in der Last Line nach den Standards sind
- Es gibt rund 30% „Non-Responder“, die zu spät ins Tumorboard kommen, zu schnell progredient sind oder trotz Target nicht mehr exponiert werden können und sehr rasch versterben.

bility of molecular Targets) ist eine genomische Plausibilisierung aufgrund von genetischen Daten, die außerhalb der Zulassung sind. Dies seien keine evidenzbasierten klinischen Kriterien, sondern molekulare, betonte Jost. Das Level 2A beschreibe eine hohe molekulare Evidenz für die Kombination Amivantamab/Afatinib. Diese Empfehlung gab auch das Tumorboard ab – unter der Voraussetzung der klinischen Tauglichkeit und unter Berücksichtigung möglicher Toxizität.

### Molekulares Tumorboard in diesem Setting essenziell

Jost hob hervor, das dieser Fall zeige, wie wichtig ein molekulares Tumorboard in solchen Situationen sei. Die Daten der molekularen, genetischen und Immunhistochemie-Analysen seien komplex und man müsse verstehen, wie man sie in Fällen anwenden könne, für die es keine entsprechenden klinischen Studien gebe. In der täglichen Praxis passten die allermeisten Fälle eben nicht exakt in das Setting klinischer Studien. Aus diesem Grund wurde die molekulare Tumorboardstruktur in Graz aufgesetzt, die aber für Patient:innen aus ganz Österreich genutzt werden kann (siehe Infobox).

#### Literatur:

1 Peled N et al.: ESMO Open 2025; 10(10): 105807 2 Passaro A et al.: Ann Oncol 2024; 35(1): 77-90

## Video

Präsentation & Diskussion dieses Falls finden Sie auch online unter:



Das Zustandekommen des ACCN Virtual Tumorboards wurde unterstützt durch ein Sponsoring der Firma Astellas ohne inhaltliche Einflussnahme durch den Sponsor.

Bericht: Dr. Corina Ringsell  
■1507

