JOURNAL ONKOLOGIE

e-LIZENZ
AUS JOURNAL ONKOLOGIE 4/2022

Mutations- und Biomarkeranalysen zwischen 2012 und 2021

Bundesweite Erhebung der Testbereitschaft beim NSCLC in Deutschland

S. Loges[1], B. Söhlke[2], H. Ostermann[3].

Die Therapielandschaft beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) verändert sich fortwährend. Neue Zulassungen zielgerichteter Medikamente im Stadium IV und deren Einzug in frühe Stadien der Erkrankung haben die Testung auf molekulare Alterationen in den entsprechenden Genen noch relevanter gemacht. Gleichermaßen wurden die Leitlinien-Empfehlungen zur molekularen Testung erweitert. Auch die Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) hat sich als Therapiestandard im Stadium III und IV gefestigt, was die Bedeutung der PD-L1-Analyse weiter hervorhebt [1]. Um die Umsetzung der in den Leitlinien empfohlenen Mutations- und Biomarkeranalysen zu überprüfen, wurde nun bereits zum 5. Mal im Rahmen einer bundesweiten Erhebung das Testverhalten von Ärzt:innen der verschiedenen Versorgungseinrichtungen (Universitätskliniken, nicht-universitäre Kliniken, Lungenfachkliniken und onkologische Praxen bzw. medizinische Versorgungszentren (MVZ)) durchgeführt [2-4]. Diese ergab erfreulicherweise erneut gestiegene Testraten (EGFR 84%, ALK 81%, ROS1 80%, PD-L1 86%, BRAF-V600 70%, RET 65%, NTRK 62%, KRAS 68%, MET 63%). In 16% der Fälle erfolgte die Einleitung der Therapie ohne Vorliegen des vollständigen Testergebnisses. Hervorzuheben ist der Stellenwert des nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs. Universitäts- und Nicht-Universitätskliniken, die Partner des nNGM sind, wiesen einen um durchschnittlich rund 25% höheren Anteil an Reflextestungen auf. Netzwerkpartner hatten außerdem häufiger Zugang zu molekularen Tumorboards.

Aktuelle Empfehlungen

Während zielgerichtete und Biomarker-basierte Therapiekonzepte beim NSCLC zunächst nur im metastasierten Setting relevant waren, ist der Einsatz von EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI) und ICIs inzwischen nicht mehr nur auf das Stadium IV begrenzt [1, 5]. Beispielsweise empfiehlt die **im Juli 2021 aktualisierte Onkopedia-Leitlinie** zum NSCLC den PD-L1-Inhibitor Durvalumab im **Stadium III** als konsolidierende Immuntherapie nach einer definitiven Radiochemotherapie (RCT) bei Patient:innen ohne Krankheitsprogress und mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1% auf den Tumorzellen [1]. Darüber hinaus wurde im Juli 2021 der EGFR-TKI Osimertinib für NSCLC-Patient:innen mit EGFR-Mutationen (Ex19del/L858R) im **Stadium IB-IIIA** nach vollständiger Tumorresektion zugelassen und auch bereits von der Onkopedia-Leitlinie empfohlen [1]. Auch im NSCLC **Stadium IV** gab es zuletzt eine Reihe von Zulassungen für zielgerichtete Therapien wie etwa den TRK-Inhibitor Entrectinib für Patient:innen mit ROS1- oder NTRK-Translokationen und den TRK-Inhibitor Larotrectinib ebenfalls bei NTRK-translozierten Tumoren. Für Patient:innen mit RET-Fusions-positiven Tumoren kommen nun die RET-Inhibitoren Pralsetinib und Selpercatinib infrage [1].

Dementsprechend sieht die aktuelle Onkopedia-Leitlinie beim NSCLC im Stadium IV nicht mehr nur die molekulare Testung auf Treibermutationen in Exons 18-21 des EGFR-Gens, auf die BRAF-V600-Mutation und auf ALK- bzw. ROS1-Gentranslokationen als notwendig an, sondern auch die Analyse auf NTRK-Fusionen und RET-Translokationen. Zusätzlich entfällt für das Stadium IV mit der neuen Empfehlung die Einschränkung der molekularen Testung im Hinblick auf Histologie und Raucherstatus. So sollen nun alle Patient:innen im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie auf therapierelevante Mutationen untersucht werden [1]. Eine immunhistochemische Bestimmung des PD-L1-Status soll laut Onkopedia bei allen Patient:innen im Stadium III nach definitiver RCT und bei allen Patient:innen im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie durchgeführt werden, um etwa über eine Behandlung mit Durvalumab im Stadium III bzw. mit einem ICI wie Pembrolizumab als Monotherapie im Stadium IV zu entscheiden [1].

Ziele der Befragung

In den bisherigen Umfragen aus den Jahren 2012, 2014, 2016 und 2019 konnte jeweils eine **Zunahme des Anteils an Patient:innen, die einer molekularen Diagnostik zugeführt wurden**, gefunden werden. Allerdings blieb die Rate noch **hinter den in Leitlinien definierten Erwartungen** zurück [2-4]. Mit der deutschlandweiten Befragung in 2021 sollten zum einen erneut die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen im

[1] DKFZ-Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim
[2] zielGENau e. V., Köln
[3] Klinikum der Universität München

2012 Telefonbefragung	2014 Online-Befragung	2016 Online-Befragung	2019 Online-Befragung	2021 Online-Befragung
96 Ärzt:innen gesamt	**93 Ärzt:innen gesamt**	**85 Ärzt:innen gesamt**	**97 Ärzt:innen gesamt**	**96 Ärzt:innen gesamt**
6 Lungenfachkliniken	13 Lungenfachkliniken	15 Lungenfachkliniken	15 Lungenfachkliniken 87% zertifiziert	14 Lungenfachkliniken 100% zertifiziert 79% nNGM-Partner
30 Uni-Kliniken	25 Uni-Kliniken	13 Uni-Kliniken (nicht zertifiziert)	14 Uni-Kliniken 79% zertifiziert	15 Uni-Kliniken 73% zertifiziert 67% nNGM-Partner
30 nicht-universitäre Kliniken	27 nicht-universitäre Kliniken	26 nicht-universitäre Kliniken	23 nicht-universitäre Kliniken 74% zertifiziert	26 nicht-universitäre Kliniken 46% zertifiziert 19% nNGM-Partner
30 onkologische Praxen	28 onkologische Praxen	31 onkologische Praxen	45 onkologische Praxen/MVZ 38% zertifiziert	41 onkologische Praxen/MVZ 32% zertifiziert 20% nNGM-Partner

Tab. 1: Anzahl der Befragungsteilnehmer:innen je Einrichtung mit Anteil an DKG/DGHO-Zertifizierung und Partner im nNGM.

zeitlichen Verlauf überprüft und zum anderen Veränderungen im Testverhalten im Vergleich zu den vorherigen Umfragen aufgezeigt und in den Kontext neuer medizinischer Entwicklungen eingeordnet werden. Dazu wurden neben den bisherigen Fragestellungen nach Anzahl und Resultaten, Beauftragungsroutinen, Zeitrahmen sowie möglichen Hürden der Mutations- und PD-L1-Testung auch der Zugang der jeweiligen Einrichtungen zu einem molekularen Tumorboard erfragt. Neu waren darüber hinaus Fragen zur EGFR-Mutationstestung beim operablen NSCLC in den Stadien IB-IIIA unter Berücksichtigung von Zeitpunkt und Entscheidungskriterien für die Durchführung der Analysen. Zusätzlich erhoben wurde auch in Anbetracht des Modellvorhabens Genomdiagnostik nach § 64e SGB V, ob über eine Panel-Diagnostik hinausgehende Sequenziertechniken wie Gesamtexomsequenzierungen bereits durchgeführt werden.

Durchführung der Umfrage

2021 beteiligten sich an der Online-Befragung 96 Ärzt:innen: 14 aus Lungenfachkliniken, 15 aus Universitätskliniken, 26 aus nicht-universitären Krankenhäusern und 41 aus onkologischen Schwerpunktpraxen bzw. MVZs, die nach festgelegten Kriterien ausgewählt worden waren (Tab. 1). Wie schon im Jahr 2019, wurde auch diesmal die Anzahl zertifizierter Einrichtungen (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) bzw. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)) erfragt. Hier gaben Ärzt:innen der Lungenfachkliniken (100%), der Universitätskliniken (73%), der nicht-universitären Kliniken (46%) und 32% der onkologischen Praxen/MVZs an, entsprechend zertifiziert zu sein. Weiterhin gaben 79% der Lungenfachkliniken, 67% der Unikliniken, 19% der nicht-universitären Kliniken und 20% der Praxen/MVZs an, Partner im nNGM zu sein. Insgesamt überblickten die 34 nNGM-Partner (35% von n=96 Befragten) fast 50% (n=4.046) der Patient:innen in der Umfrage. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei allen Prozentangaben um Durchschnittswerte.

Als Voraussetzung für die Teilnahme an der Umfrage mussten die Ärzt:innen zum Befragungszeitpunkt mindestens seit 3 Jahren in ihrem derzeitigen Fachgebiet tätig gewesen sein. Zudem mussten in den 12 Monaten vor der Befragung an der jeweiligen Einrichtung mindestens 20 NSCLC-Patient:innen im Stadium IV in der Erstlinie mit einer medikamentösen Systemtherapie behandelt worden sein. Dazu zählten sowohl Patient:innen mit Neudiagnose als auch Patient:innen mit Rezidiven oder Progression nach vorheriger operativer oder strahlentherapeutischer Behandlung.

Laut Schätzung der Befragten erhielten in den letzten 12 Monaten insgesamt 8.195 Patient:innen mit NSCLC im Stadium IV eine Erstliniensystemtherapie in den an der Umfrage beteiligten Einrichtungen, die anteilig meisten – wie bisher – in Lungenfachkliniken (gesamt: 2.674, Ø pro Klinik: 191, Anteil an Befragung: 32,6%). An Universitätskliniken wurden 1.830 Patient:innen behandelt (Ø 122, 22,3%), 1.846 an nicht-universitären Krankenhäusern (Ø 71, 22,5%) und 1.845 bei niedergelassenen Onkolog:innen/MVZs (Ø 45, 22,5%).

Entwicklung der Testraten

Mit **90%** liegt der prozentuale Anteil **prätherapeutischer Mutations- bzw. Biomarkeranalysen beim NSCLC im Stadium IV 2021** insgesamt auf dem gleichen Niveau wie 2019 (89%). Im **Vergleich der unterschiedlichen Einrichtungen** liegen die onkologischen Praxen/MVZs mit 97% vor den nicht-universitären Krankenhäusern mit 91% und den Universitätskliniken mit 88%. Schlusslicht bilden – wie auch bei den vergangenen Befragungen (2012, 2016, 2019) – die Lungenfachkliniken mit 85% (Abb. 1). Interessanterweise gibt es bei der Testbereitschaft unter den verschiedenen Einrichtungen **praktisch keine Unterschiede zwischen nNGM-Partnern** und **nicht-nNGM-Partnern** (Lungenfachkliniken: 84% vs. 88%, Universitätskliniken: 93% vs. 87%, nicht-universitäre Kliniken: 96% vs. 90%, Praxen: 99% vs. 97%), jedoch ist bei den nNGM-Partnern an Universitäts- und Nicht-Universitätskliniken der **Anteil der**

Reflextestungen höher (Universitätskliniken: 70% vs. 40%, Nicht-Universitätskliniken: 60% vs. 43%). Während sich außerdem bei den onkologischen Praxen/MVZs und nicht-universitären Krankenhäusern eine kontinuierliche Steigerung der Testrate von 2012 bis heute beobachten lässt, ist diese bei den Universitäts- und Lungenkliniken deutlich geringer ausgeprägt (Abb. 1). Ärzt:innen aus Lungenfachkliniken geben sogar nur mit einem relativ geringen Prozentsatz von 14% an, 100% der Patient:innen zu testen. Sie liegen damit weit unter dem Einrichtungs-Durchschnitt von 54% (Universitätskliniken: 67%, nicht-universitäre Häuser: 42%, Praxen/MVZs 66%). Für die generelle Testbereitschaft machte auch eine Partnerschaft der Lungenkliniken mit dem nNGM keinen Unterschied (vgl. oben). Zusammengefasst testen jedoch durchschnittlich 87% der Ärzt:innen mindestens 90% der Patient:innen vor der medikamentösen Therapie auf Mutationen bzw. Biomarker (Abb. 2).

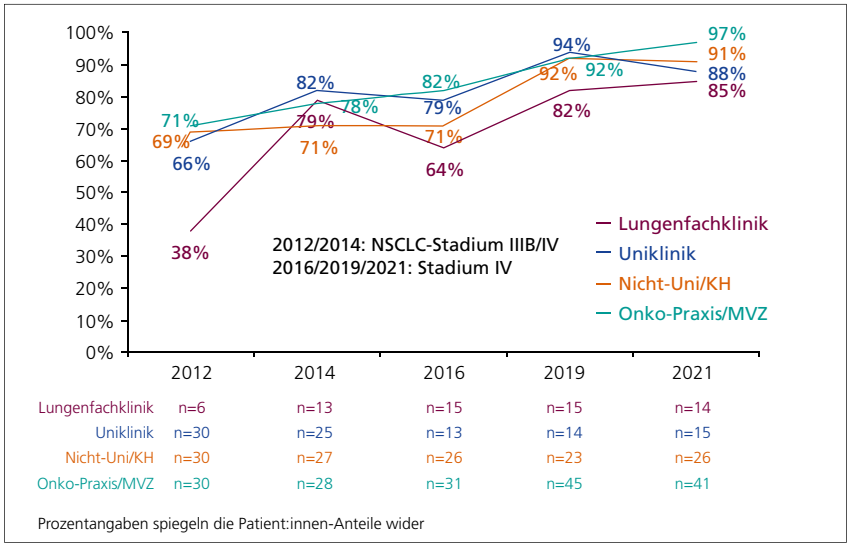

Abb. 1: Entwicklung der Raten prätherapeutischer Biomarker-Testungen 2012 bis 2021 im Vergleich der Einrichtungen.

Gestestete Biomarker

Auch bei dieser Befragungsrunde konnte im Vergleich zu 2019 ein Anstieg der Testraten für alle erfragten Biomarker festgestellt werden (Abb. 3). So wurden die im Stadium IV obligaten Marker 2021 gegenüber 2019 bei folgendem Anteil der Patient:innen untersucht: EGFR 84% vs. 80%, ALK 81% vs. 77%, ROS1 80% vs. 71%, BRAF-V600 70% vs. 63%, NTRK 62% vs. 28%, RET 65% vs. 32% und PD-L1 86% vs. 81% [1]. Eine **Testung auf RET- und NTRK-Alterationen** wurde **2021 damit bereits doppelt so häufig durchgeführt wie 2019**, was am ehesten durch die **Zulassung** der neuen zielgerichteten Substanzen für diese Alterationen in den letzten Jahren begründet ist [1]. Auch in den Analysen für MET und KRAS ist ein Zuwachs der Testraten um jeweils 20% zwischen 2019 und 2021 zu verzeichnen. Die Testung der Tumormutationslast (**TMB**) liegt mit 15% nach wie vor auf einem niedrigen Niveau, diese ist aber bislang auch **kein etablierter prädiktiver Biomarker beim NSCLC**. Neu erfragt wurde die Analyse von HER2. Hier gaben die Befragten an, 57% der Patient:innen im Stadium IV auf den Marker zu testen. Vergleicht man die

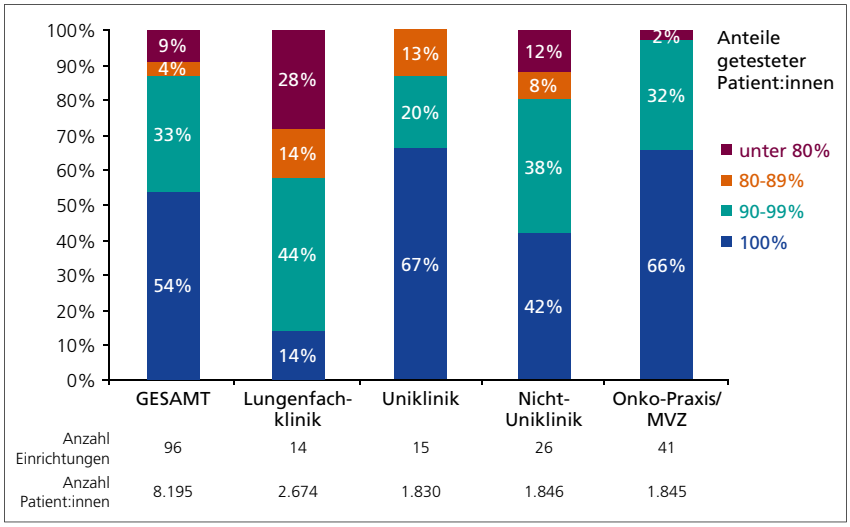

Abb. 2: Einschätzung der Befragten zum prozentualen Anteil prätherapeutisch auf Mutationen/Biomarker getesteter Patient:innen in den vergangenen 12 Monaten.

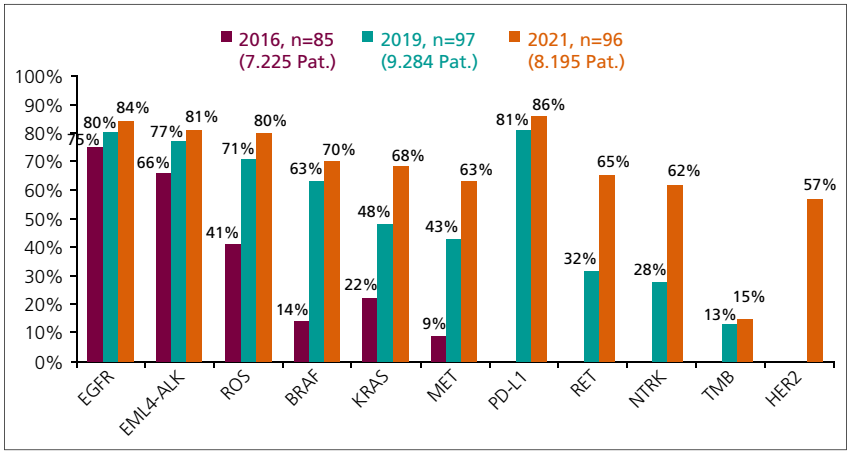

Abb. 3: Patient:innen-Anteile für untersuchte Biomarker im NSCLC Stadium IV im Vergleich von 2016, 2019 und 2021 in Relation zur Gesamtpatient:innen-Anzahl.

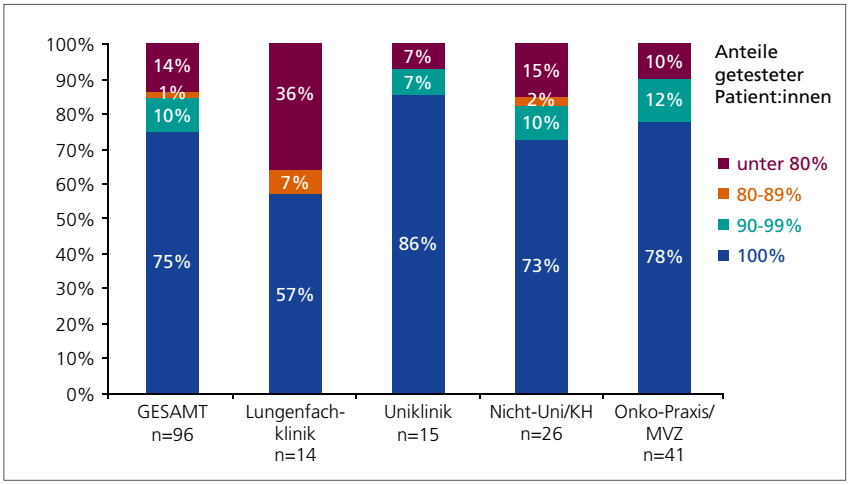

Abb. 4: Prozentuale Verteilung der EGFR-Testung in 2021 im Vergleich der Einrichtungen.

Testraten zwischen den Einrichtungen, die Partner des nNGM sind, und nicht-nNGM-assoziierten Einrichtungen, so zeigt sich kein Unterschied für die Marker EGFR, ALK, ROS1, BRAF-V600 und KRAS. **MET, RET, NTRK und HER2** werden jedoch zu **10-15% häufiger von nNGM-Partnern** analysiert. Insgesamt liegen die hier **gewonnenen Daten höher als die aktuellen Zahlen der deutschen Registerstudie CRISP** [6]. Dabei sind einerseits die **Unterschiede in der Methodik** (Umfrage vs. Registerstudie) zu beachten. Andererseits beziehen sich die Daten des CRISP-Registers auf einen Zeitraum von Dezember 2015 bis Juni 2019, während die hier vorliegende Umfrage die **Einschätzungen für das Jahr 2021** abbildet [6].

Unter den Einrichtungen zeigt sich in Bezug auf die EGFR-Mutationsanalyse ein vergleichbares Niveau derTestraten: Nicht-Universitätskliniken und Universitätskliniken je 86%, onkologische Praxen/MVZs 85%, Lungenfachkliniken 79% (Abb. 4). Damit **testen Lungenkliniken jedoch nach wie vor weniger als andere Einrichtungen**. Das zeigt sich auch in der Bereitschaft, alle Patient:innen auf EGFR-Mutationen zu untersuchen. Diese ist gegenüber 2019 insgesamt von 67% auf 75% gestiegen. Die Lungenfachkliniken fallen jedoch deutlich ab, denn hier geben nur 57% der Ärzt:innen an, 100% der Patient:innen zu testen. Ein Anteil von 36% analysiert nur 80% der Patient:innen auf Veränderungen im EGFR-Gen. Insgesamt gibt es folglich einen weiteren Fortschritt, was die EGFR-Testung betrifft. Im Hinblick auf bereits lange verfügbare, wirksame EGFR-TKI im Stadium IV wäre eine Testrate von 100% wünschenswert [1].

Organisation der Testung

Mit steigender Therapierelevanz von Mutations- und Biomarkeranalysen beim NSCLC im Stadium IV kommt es neben der generellen Testbereitschaft auch immer stärker auf die Organisation von Testabläufen und Therapieentscheidungen an. Die stadienunabhängige „Reflextestung" gewinnt somit einen höheren Stellenwert, um etwa den Therapiebeginn zu beschleunigen. Panel-Testungen bieten deutliche zeitliche Vorteile im Vergleich zu nacheinander angeforderten Einzelgenanalysen. Durchschnittlich 45% der Ärzt:innen gaben an, eine Reflextestung unabhängig vom Erkrankungsstadium bzw. für einzelne Biomarker zu beauftragen (Universitätskliniken 60%, Nicht-Universitätskliniken 46%, Praxen/MVZs 41%, Lungenkliniken 36%). Dabei lag der Anteil an Reflextestungen bei den nNGM-Partnern in Universitätskliniken und nicht-universitären Häusern durchschnittlich etwa 25% höher als bei den entsprechenden nicht-nNGM-assoziierten Einrichtungen. Bei den Lungenkliniken und onkologischen Praxen/MVZs unterschieden sich die Raten der Reflextestungen nicht abhängig von einer nNGM-Partnerschaft. Am häufigsten wurden die Marker PD-L1 (98%), ROS1 (95%), ALK (95%) und EGFR (93%) reflexmäßig getestet (BRAF 86%, KRAS 84%, RET 70%, MET 60%, NTRK + HER2 56%, TMB 21%). Bei Partnern des nNGM wurden die Marker PD-L1, ROS1, ALK, EGFR, BRAF und KRAS zu 100% per Reflextestung geprüft. Nach Panelanalysen gefragt, gaben durchschnittlich 78% der Ärzt:innen an, diese zu nutzen. Lungenfachkliniken setzten diese mit 93% am häufigsten ein. An Unikliniken wurden Paneltests zu 87% durchgeführt, an nicht-universitären Häusern und Praxen/MVZs zu je 73%.

Dauer der molekularpathologischen Testung

Entscheidend für einen zeitnahen Therapiebeginn ist die Dauer bis zum Vorliegen der molekularpathologischen Befunde. Die S3-Leitlinie fordert, dass diese **innerhalb von 10 Arbeitstagen** vorliegen sollten [5]. 2021 lagen bei 69% die Resultate der EGFR-Testung nach 10-11 Tagen vor, bei 52% das vollständige Testergebnis bei Analyse mehrerer Marker. Gegenüber 2019 war der Anteil der im empfohlenen Zeitrahmen abgeschlossenen EGFR-Testungen damit um 8% geringer. Nach 12-14 Tagen lagen jedoch die meisten Testergebnisse vor (EGFR: 96%, komplettes Ergebnis: 89%), was bei Patient:innen mit dringender Therapieindikation zu einem Therapiestart mit einer Chemotherapie führen kann (siehe unten).

Einen Einfluss auf die Dauer bis zum Erhalt der Resultate hat auch der **Ablauf der Testung**. Hier zeigte sich, dass Universitätskliniken fast alle Patient:innen (93%) getestet entlassen. Die molekularen Analysen werden primär von der krankenhausinternen Pathologie während des stationären Aufenthalts durchgeführt. Bei Nicht-Universitätskliniken beträgt dieser Anteil 58%, aber nur 14% in Lungenfachkliniken. Dort werden je 27% bzw. 50% der Testungen während der stationären Behandlung an auswärtige pathologische Institute gegeben (Doppelnennungen möglich). Nach dem stationären Aufenthalt beauftragen 20% der Universitätskliniken, 54% der Nicht-Universitätskliniken und 43% der Lungenfachkliniken ein auswärtiges Pathologieinstitut mit den molekularen Analysen. In onkologischen Praxen/MVZs werden 83% der Patient:innen nach dem stationären Aufenthalt per

Überweisung getestet. Beim Ablauf der Testungen zeigen sich – unabhängig von der Einrichtung – erneut Unterschiede zwischen nNGM- und nicht-nNGM-Partnern: Erstere nutzen zu 47% die Überweisung an ein Zentrum des Netzwerks nach dem stationären Aufenthalt, während Letztere die nNGM-Zentren nur zu 5% nutzen.

Gründe für die Nicht-Testung von Patient:innen

Ein positives Signal in Bezug auf die Testbereitschaft verdeutlicht die Frage nach den Gründen, warum Patient:innen nicht auf EGFR-Mutationen getestet wurden. Hier gaben 75% der Befragten an, keine Gründe zu haben und alle Patient:innen zu testen, 2019 waren es mit 48% deutlich weniger. Von den Ärzt:innen, die 2021 aus bestimmten Gründen keine EGFR-Testung durchführten (n=24), nannten 63% ein **erwartetes negatives Testergebnis aufgrund von Histologie bzw. Raucheranamnese** als Grund (2019 (n=50): 86%). **Kostenüberlegungen** waren 2021 dagegen noch für 21% ein Kriterium, Patient:innen nicht auf EGFR-Mutationen zu untersuchen (2019: 24%). Mit 33% war zudem die **Dauer bis zum Vorliegen des Testergebnisses** 2021 für einen größeren Anteil der Ärzt:innen ein Grund, keine EGFR-Testung einzuleiten (2019: 12%).

Zugang zu molekularen Tumorboards

In Anbetracht der vielfältigen Therapielandschaft beim Lungenkarzinom sollten alle Patientenfälle in einem Tumorboard besprochen werden. Vor allem molekular komplexe Fälle sollten darüber hinaus in einem molekularen Tumorboard zur Diskussion gestellt werden. In der Umfrage gaben 82% der Ärzt:innen an, Zugang zu einem molekularen Tumorboard zu haben (100% Universitätskliniken, 86% Lungenfachkliniken, 83% onkologische Praxen/MVZs, 69% nicht-universitäre Häuser). Dabei steht 94% der nNGM-Partner ein entsprechendes Tumorboard zur Verfügung. Davon nutzen wiederum 94% das Tumorboard auch, während von den nicht-nNGM-Partnern nur 77% auf das verfügbare molekulare Tumorboard zurückgreifen.

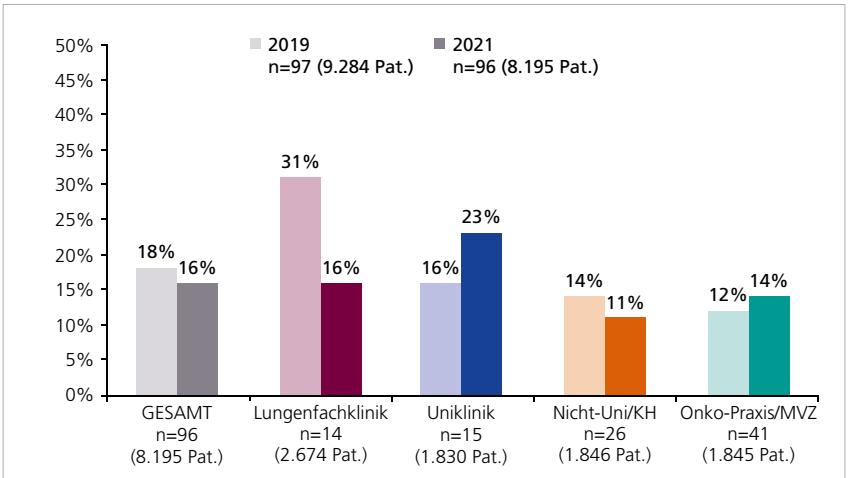

Abb. 5: Anteil der Fälle, bei denen eine Therapie eingeleitet wurde, bevor die molekularen Testergebnisse vollständig vorlagen (Prozentangaben spiegeln die Patient:innen-Anteile wider).

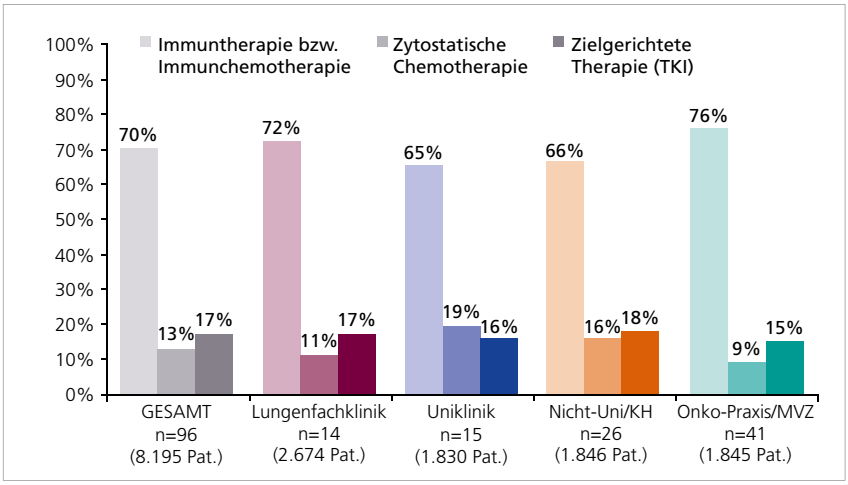

Abb. 6: TKI-Anteile in der medikamentösen Erstlinientherapie in 2021.

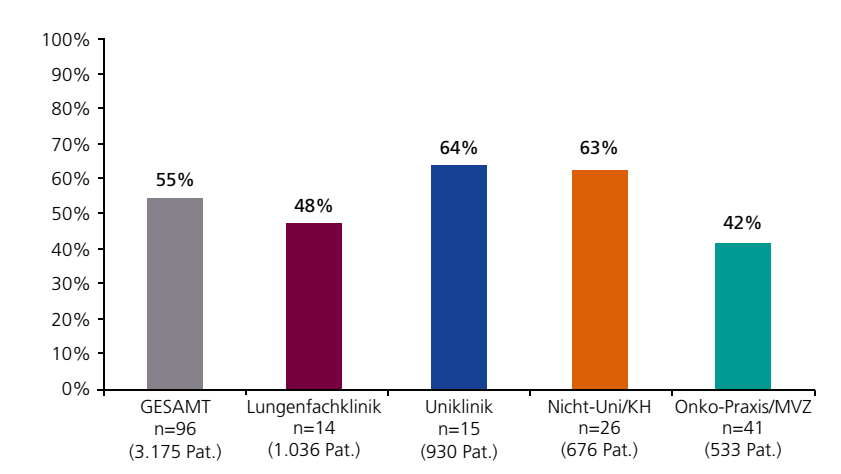

Abb. 7: EGFR-Testung bei NSCLC-Patient:innen im operablen Stadium IB-IIIA, die potenziell für eine adjuvante Therapie infrage kommen.

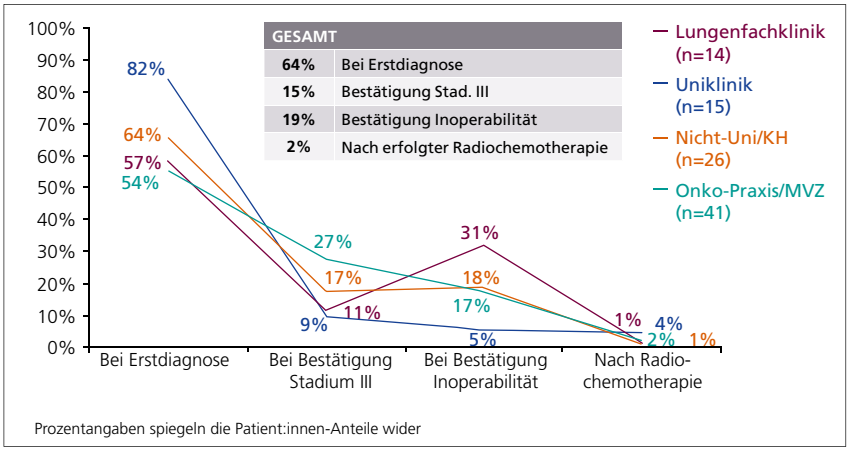

Abb. 8: Zeitpunkt der PD-L1-Testung beim lokal fortgeschrittenen NSCLC in 2021.

Therapiebeginn in Abhängigkeit vom molekularpathologischen Ergebnis

Die Dauer bis zum Erhalt des Testergebnisses kann den Therapiestart und die eingesetzte Substanz deutlich beeinflussen. Bei insgesamt 16% der Patient:innen wurde die Therapie bereits begonnen bevor die vollständigen molekularen Testergebnisse vorlagen (2019: 18%). Hier zeigte sich im Vergleich zu 2019 jedoch vor allem bei den Lungenfachkliniken ein deutlicher Rückgang von 31% auf jetzt 16%. Dagegen begannen Universitätskliniken bei 23% der Patient:innen die Behandlung schon vor Eingang der vollständigen Testresultate (2019: 16%) (Abb. 5). Dies könnte evtl. auf einen höheren Therapiedruck bei den potenziell schwerer erkrankten Patient:innen in universitären Häusern zurückzuführen sein. In solchen Fällen ist die Einleitung einer Therapie, beispielsweise mit einer zytostatischen Substanz, vertretbar und kann bei Vorliegen der Testergebnisse auf eine zielgerichtete Behandlung umgestellt werden. Eine Therapie mit ICIs wird im Stadium IV jedoch nur bei Patient:innen **ohne** EGFR-, ALK- oder ROS1-Alterationen empfohlen [1].

Applizierte Erstlinientherapien

Über alle bisherigen Befragungen hinweg hat der Anteil an Erstlinientherapien mit TKI im Stadium IV zugenommen. 2021 erhielten 83% der Patient:innen eine Chemotherapie in der Erstlinie (zytostatische Chemotherapie oder Chemo- bzw. Mono-Immuntherapie) und 17% einen TKI. Diese Zahlen sind den Ergebnissen aus 2019 sehr ähnlich (84% Chemotherapie, 16% TKI), allerdings hat zulassungsgemäß der Anteil an Chemo- bzw. Mono-Immuntherapien gegenüber 2019 von 47% auf 70% deutlich zugenommen. Währenddessen glichen sich die Werte für den TKI-Einsatz zwischen den Einrichtungen mit der Zeit immer mehr an (Spanne TKI-Einsatz 2012: 5%-16%, 2021: 15%-18%). Bei einem vergleichbaren TKI-Einsatz wiesen onkologische Praxen/MVZs mit 76% den höchsten Anteil an Immun- bzw. Immunchemotherapien in der Erstlinie auf und den geringsten Prozentsatz an alleiniger zytostatischer Chemotherapie von 9% (Abb. 6). Mit rund 17% TKI-Erstlinientherapie im Stadium IV gibt es noch immer eine Lücke zwischen dem Potenzial für zielgerichtete Therapien, das durch die aktuellen Zulassungen gegeben ist, und der tatsächlichen Anwendung. Bedenkt man die Häufigkeit zielgerichtet therapierbarer Alterationen beim NSCLC, sollten etwa 30% der Patient:innen im Stadium IV eine entsprechende Erstlinientherapie erhalten [7].

EGFR-Testung in frühen Stadien

Mit der Zulassung des EGFR-TKI Osimertinib als adjuvante Therapie in den Stadien IB-IIIA ist inzwischen auch in frühen Erkrankungsstadien eine EGFR-Mutationstestung notwendig [1]. Diese wurde in 2021 erstmals abgefragt. Insgesamt 55% der Ärzt:innen gaben an, Patient:innen in den operablen Stadien IB-IIIA innerhalb der letzten 12 Monate getestet zu haben (Abb. 7). Dabei lag der Anteil mit EGFR-Analyse bei Partnern des nNGM um etwa 10% höher als bei nicht-nNGM-Partnern. Bezogen auf das letzte Quartal 2021 zeigte sich eine relativ homogene Einschätzung über alle Einrichtungen hinweg, was den Anteil der EGFR-Analysen in den unterschiedlichen Stadien betrifft. So wurden EGFR-Mutationen bei 31% der Patient:innen im Stadium I, 47% im Stadium II und 69% im Stadium III überprüft. Als Grund, warum eine EGFR-Analyse nicht erfolgte, wurde mit 48% vor allem die Therapierelevanz genannt, da die Zulassung erst Mitte 2021 erfolgt war. Weitere Gründe waren die Organisation der Testung, da diese in frühen Stadien noch nicht etabliert war (25%), die Erwartung eines negativen Testergebnisses (26%), patientenindividuelle Gründe (23%), Kostenüberlegungen (15%) und die Dauer bis zum Erhalt des Testergebnisses (4%). Ein deutlicher Unterschied zeigte sich auch beim Zeitpunkt der Testung: Hier prüften Universitätskliniken den EGFR-Status bereits zu 40% vor der Operation, während die anderen Einrichtungen zu bis zu 90% die Analyse erst nach der Operation durchführten. Auch wenn die Testraten auf EGFR-Mutationen in früheren Stadien folglich noch Potenzial für Verbesserung zeigen, bilden sie in Anbetracht des Zulassungszeitpunktes im Mai 2021 doch bereits einen klaren Fortschritt ab.

Wie im NSCLC Stadium IV zeigt die Umfrage auch im Stadium III erneut, dass die PD-L1-Testung als Voraussetzung für eine Therapie mit ICIs inzwischen zum Standard gehört. Bezogen auf das Stadium III sind die Testraten im Vergleich zu 2019 mit insgesamt 94% sogar noch um 15% höher, sodass alle Einrichtungen bei über 90% der Patient:innen eine PD-L1-Analyse durchführen (Lungenfachkliniken 95%, Universitätskliniken 93%, Nicht-Universitätskliniken 97%, onkologische Praxen/MVZs 92%). Damit ist auch die PD-L1-Testung als Voraussetzung für eine konsolidierende Therapie mit Durvalumab in der klinischen Routine der NSCLC-Therapie im Stadium III angekommen [1]. Wenn doch einmal nicht getestet wurde, waren Gründe beispielsweise, dass der PD-L1-Status für die Therapie nicht entscheidend war, ein zu geringes Probenvolumen vorlag oder die Tumorprobe für die PD-L1-Testung nicht geeignet war.

Unterschiede zwischen den Einrichtungen gab es erneut beim

Testzeitpunkt: Zwar testeten im Schnitt 64% der Ärzt:innen die PD-L1-Expression bereits bei der Erstdiagnose. Hier lagen die Universitätskliniken jedoch mit 82% deutlich vor den anderen Einrichtungen (Abb. 8). Zwischen 9% und 27% führten die PD-L1-Immunhistochemie bei Bestätigung des Stadiums III durch und durchschnittlich 19% bei Bestätigung der Inoperabilität. Dabei gaben mit 31% wesentlich mehr Ärzt:innen an Lungenfachkliniken an, den PD-L1-Status erst zu diesem Zeitpunkt zu prüfen. Eine PD-L1-Testung nach der RCT kam nur zu einem sehr geringen Prozentsatz von durchschnittlich 2% infrage. Auch in dieser Befragungsrunde lagen die Einrichtungen mit ihrer Einschätzung zur Anzahl der Patient:innen mit PD-L1 ≥ 1% sehr nah beieinander (64%) und etwas höher als in 2019 (56%). Dementsprechend erhöhte sich auch der Einsatz einer ICI-Therapie im Stadium III von 61% in 2019 auf 65% in 2021.

Fazit

Die Umfrage zeigt erneut eine **Steigerung der Testbereitschaft sowohl bei molekularpathologischen Multigen-Biomarkeranalysen im NSCLC Stadium IV als auch in den früheren Stadien mit Testung auf EGFR und PD-L1**. Auch ist der Anteil an Ärzt:innen, die alle Patient:innen im Stadium IV auf EGFR-Mutationen testen, jetzt höher als in der Vergangenheit. Vorauswahlkriterien wie Histologie und Raucherstatus treten weiter in den Hintergrund. Kostenüberlegungen bzw. die Erstattungsproblematik und sogar die Dauer bis zum Erhalt der Testergebnisse sind **jedoch weiterhin Gründe, Patient:innen nicht auf EGFR-Mutationen zu untersuchen**. Zwar wurden bereits Möglichkeiten gefunden, mit der mangelnden Erstattung im stationären Bereich umzugehen, jedoch ist die Kostenfrage für notwendige Analysen noch immer nicht final gelöst. Ein Weg, um die Testraten noch zu verbessern, könnte über **Zertifizierungskriterien** führen. Auch die Vorteile des nNGM (über die Leitlinien-Empfehlungen hinausgehende Mutations- und Biomarkeranalysen mit Kostenerstattung auch im stationären Bereich) und anderer Organisationen bzw. Zusammenschlüsse wie die Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung (**ASV**) sollten über eine entsprechende Anbindung noch besser genutzt werden. Trotz der weitgehend erfreulichen Entwicklungen sollten die Testraten der molekularen Marker im Stadium IV und auch in den frühen Stadien I-III noch weiter steigen, um möglichst allen Patient:innen, die für eine zielgerichtete Therapie infrage kommen, diese auch geben zu können. Nach wie vor besteht hier eine deutliche Lücke zwischen dem möglichen Einsatz molekular stratifizierter Therapien und der Versorgungsrealität. Um diese zu schließen, sollten als Voraussetzung für eine optimale Behandlung möglichst umfassende Analysen zeitnah durchgeführt werden.

Interessenkonflikt: Die Datenerhebung und Erstellung des Manuskripts samt Abbildungen und Tabellen wurde durch AstraZeneca unterstützt.

Die Literatur finden Sie unter:
www.med4u.org/22699

AUTORIN

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sonja Loges
Ärztliche Direktorin

Abteilung Personalisierte Onkologie mit Schwerpunkt Lungenkarzinom UMM
DKFZ-Hector Krebsinstitut an der UMM
Abteilung Personalisierte Medizinische Onkologie (A420) DKFZ
Theodor Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Tel.: 0621/383-1757
E-Mail: sonja.loges@medma.uni-heidelberg.de
s.loges@dkfz-heidelberg.de

AUTORIN

Bärbel Söhlke
Patientenvertreterin

zielGENau e.V.
Patienten-Netzwerk für Personalisierte Lungenkrebstherapie
Kerpener Straße 62
50937 Köln

E-Mail: baerbel.soehlke@zielgenau.org

AUTOR

Univ.-Prof. Dr. med. Helmut Ostermann

Klinikum der Universität München
Marchioninistraße 15
81377 München

E-Mail: helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de

ABSTRACT

S. Loges[1], B. Söhlke[2], H. Ostermann[3].

The therapeutic landscape in non-small cell lung cancer (NSCLC) is constantly changing. New approvals of targeted drugs in stage IV and their entry into early stages of the disease have made testing for molecular alterations in the corresponding genes even more relevant. Similarly, guideline recommendations on molecular testing have been expanded. Treatment with immune checkpoint inhibitors (ICIs) has also been consolidated as a standard of care in stage III and IV disease, further highlighting the importance of PD-L1 analysis. To assess the implementation of the mutation and biomarker analyses recommended in the guidelines, a nationwide survey of the testing behavior of physicians in various care settings (university hospitals, non-university hospitals, lung specialty hospitals, and oncology practices or medical care centers (MVZs)) has now been conducted for the 5th time. The survey again shows an increase in willingness to test both for molecular pathology multigene biomarker analyses in NSCLC stage IV and in the earlier stages with testing for EGFR and PD-L1. Also, the proportion of physicians testing all stage IV patients for EGFR mutations is now higher than in the past.

[1] DKFZ-Hector Krebsinstitut an der Universitätsmedizin Mannheim, [2] zielGENau e.V., Köln, [3] Klinikum der Universität München

Keywords: Non-small cell lung cancer, targeted drugs, guidelines, stage IV, PD-L1 analysis, mutation and biomarker analyses

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), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.). *Filmüberzug:* Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol (3350), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (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. • 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. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO® angewendet werden. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Verminderter Appetit, Diarrhö, Stomatitis, Hautausschlag, Paronychie, trockene Haut, Pruritus, verminderte Leukozytenzahl, verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl. *Häufig*: Epistaxis, Interstitielle Lungenerkrankung, Alopezie, Urtikaria, Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, erhöhte Blutkreatininwerte, Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut. *Gelegentlich:* Keratitis, Erythema multiforme, kutane Vaskulitis, QTc-Intervall-Verlängerung. *Selten*: Stevens-Johnson-Syndrom, Myositis. **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:** März 2022.

DE-45108/2022

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Wirkstoff: Durvalumab. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Jeder ml Konzentrat enthält 50 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 2,4 ml enthält 120 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 500 mg Durvalumab. **Sonstige Bestandteile:** Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in ≥ 1% der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. IMFINZI in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (*extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Imfinzi-Monotherapie: *Sehr häufig:* Infektionen der oberen Atemwege, Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Pyrexie. *Häufig:* Pneumonie, orale Candidose, Infektionen der dentalen oder oralen Weichgewebe, Influenza, Hyperthyreose, Pneumonitis, Dysphonie, Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht, Nachtschweiß, Myalgie, erhöhte Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, peripheres Ödem, infusionsbezogene Reaktion. *Gelegentlich:* Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz, interstitielle Lungenerkrankung, Kolitis, Pankreatitis, Hepatitis, Dermatitis, Myositis, Nephritis. Selten: Immunthrombozytopenie, Typ-1-Diabetes-mellitus, Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz, Diabetes insipidus, Myasthenia gravis, Meningitis, Myokarditis, Pemphigoid, Polymyositis, nicht-infektiöse Zystitis. *Nicht bekannt:* nichtinfektiöse Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom. IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie: *Sehr häufig:* Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, verminderter Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Alopezie, Fatigue. *Häufig:* Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonie, Infektionen der dentalen oder oralen Weichgewebe, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz, Pneumonitis, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Stomatitis, Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht, Hepatitis, Hautausschlag, Pruritus, Dermatitis, Myalgie, Arthralgie, erhöhte Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, Pyrexie, peripheres Ödem, infusionsbezogene Reaktion. *Gelegentlich:* Orale Candidose, Influenza, Typ-1-Diabetes-mellitus, Dysphonie, interstitielle Lungenerkrankung, Kolitis, Nachtschweiß. **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:** 03/2022.

DE-45121/2022

DE-45575/22 711862