

H. Ostermann¹, D. Ukena². ¹Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München, ²Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Klinikum Bremen-Ost.

25. Juli 2020

Aktuelle Ergebnisse und Entwicklung des Testverhaltens beim NSCLC seit 2012

Bundesweite Erhebung zur tumorbiologischen Testung in Deutschland

Seit der Einführung der ersten zielgerichteten Therapie für das fortgeschrittene nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) vor 10 Jahren wurden stetig weitere molekular stratifizierte und Biomarkerbasierte erfolgreiche Behandlungsoptionen entwickelt. So wurden mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation gegenüber einer zytostatischen Chemotherapie signifikant verlängert (1-8). Voraussetzung für die Anwendung derartiger Medikamente ist die molekularpathologische Testung der zugehörigen Marker, welche deutsche und internationale Fachgesellschaften in ihren Leitlinien empfehlen (1, 2, 9-11). Zum 4. Mal wurde nun eine bundesweite Erhebung zum Testverhalten von Ärzten verschiedener Versorgungseinrichtungen (Universitätskliniken, nicht-universitäre Kliniken, Lungenfachkliniken und onkologische Praxen bzw. medizinische Versorgungszentren (MVZ)) durchgeführt, um die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen in der Praxis zu prüfen (12, 13). Demnach sind die Testraten in Deutschland im Jahr 2019 gegenüber 2012, 2014 und 2016 erneut gestiegen: Ende 2019 wurden 89% der NSCLC-Patienten im Stadium IV vor Beginn der Erstlinientherapie auf mind. einen Biomarker getestet. Am häufigsten wurden 2019 die in den Leitlinien geforderten Marker PD-L1 (81%), EGFR (80%), ALK (77%), ROS1 (71%) und BRAF (63%) analysiert (1, 2). In Lungenfachkliniken erhielten jedoch mit durchschnittlich 82% weiterhin deutlich weniger Patienten eine Biomarkeranalyse als in den anderen Einrichtungen (92-94%). Optimierungsbedarf besteht auch bei der Dauer bis zum Erhalt der Testresultate: Zwar lagen die Ergebnisse einer EGFR-Mutationsanalyse in durchschnittlich 5% der Fälle in weniger als 5 Tagen, in 43% in 5-7 Tagen und bei 31% in 8-10 Tagen vor, 18% benötigten jedoch 11-14 Tage und 5% länger als 2 Wochen. Bei 18% der Patienten wurde daher mit der Erstlinientherapie begonnen, bevor alle Testergebnisse vorlagen. Auch die Erstattungssituation stellt nach wie vor eine Hürde für die prätherapeutische Biomarkertestung v.a. im stationären Bereich dar.

NSCLC-Patienten werden zu 35-40% im Stadium IV diagnostiziert und dann überwiegend mit einem palliativen Therapiekonzept behandelt (2). Hierfür empfehlen die S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (aktualisiert im Februar 2018) und die Onkopedia-Leitlinie der DGHO (aktualisiert im Oktober 2019) die molekularpathologische

Diagnostik spezifischer Treibermutationen in den Genen EGFR (Exons 18-21) und BRAF (V600) sowie von Translokationen der ALK- und ROS1-Gene vor der Erstlinientherapie (außer bei Plattenepithelkarzinomen starker Raucher) (1, 2). Solche molekularen Alterationen treten bei über 15% der NSCLC-Patienten kaukasischer Ethnie auf (Tab. 1) und können mit zielgerichteten Medikamenten behandelt werden (14, 15).

Zusätzlich zu den Treibermutationen soll bei allen therapienaiven Patienten im Stadium IV unabhängig von der Tumorhistologie immunhistochemisch die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen untersucht werden. Patienten können z.B. bei einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (CI) wie Pembrolizumab in der Erstlinie behandelt werden (1, 2). Auch bei Patienten im Stadium III, die eine definitive Strahlenchemotherapie erhalten, sollte eine Testung des PD-L1-Status erfolgen, da mit Durvalumab ein PD-L1-Inhibitor zur Verfügung steht, welcher nach einer kombinierten Chemo-/Radiotherapie konsolidierend eingesetzt werden kann (2).

Molekulare Analysen sollten gemäß S3-Leitlinie 10 Arbeitstage nach Eingang im Pathologie-Institut zu einem definitiven Ergebnis führen. Ist nicht ausreichend Gewebe für alle Untersuchungen vorhanden oder eine erneute Biopsie zu riskant für den Patienten, kann auch eine Liquid Biopsy anhand zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus einer Blutprobe erwogen werden (1).

Tab. 1: Häufigkeit molekularer Alterationen beim NSCLC (mod. nach (15)).

Marker	Genetische Veränderung	Kaukasische Patienten (%)
EGFR	Mutation	10-15
ALK	Translokation	3-5
BRAF	Mutation	2
ROS1	Translokation	1
HER2	Mutation	1
KRAS	Mutation	20-25
PI3K	Mutation	2
MET	Amplifikation bzw. Mutation	2-5
RET	Translokation	1-2

Zielsetzung der Befragung

Die bisherigen Befragungen zur Umsetzung der Leitlinienempfehlungen hinsichtlich Biomarkerdiagnostik beim fortgeschrittenen NSCLC in den Jahren 2012, 2014 und 2016 ergaben bereits einen eindeutigen Anstieg der Testraten auf EGFR-Mutationen. Inzwischen wurden die Therapieoptionen auf Basis von Biomarkern beim NSCLC jedoch deutlich erweitert (1, 2). Um die neuen Entwicklungen zu erfassen und die weitere Etablierung der Mutations- bzw. Biomarkertestung in der onkologischen Behandlungsroutine seit 2012 zu überprüfen, wurde 2019 eine erneute Umfrage durchgeführt.

Inhalte der Befragung waren u.a.:

- Anzahl der Patienten mit metastasiertem NSCLC im Stadium IV und Häufigkeit relevanter Mutations- bzw. Biomarkeranalysen

- Ergebnisse der prätherapeutischen Mutationsanalyse/Biomarkertestung
- Logistik, Durchführung und Entscheidungskriterien bei der EGFR-Mutationstestung
- Identifizierung möglicher Hemmnisse bei der Testung und deren Bedeutung für den Therapiebeginn.

2019 wurden außerdem Aspekte zur Bestimmung des PD-L1-Status bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC im Stadium III neu erfragt, wie:

- Anteil der Patienten, bei denen standardmäßig eine PD-L1-Testung durchgeführt wurde,
- Zeitfenster der PD-L1-Testung und Anteil getesteter Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$.

Durchführung der Befragung

2019 nahmen insgesamt 97 Ärzte an der Befragung teil. Geeignete Ansprechpartner wurden nach telefonischer Kontaktaufnahme als Zufallsstichprobe ausgewählt und füllten anschließend einen Online-Fragebogen aus. Von den Befragten waren 15 in Lungenfachkliniken, 14 an Universitätskliniken, 23 an nicht-universitären Kliniken sowie 36 in onkologischen Praxen und 9 in MVZs tätig. Einen Vergleich der Teilnehmer in den Jahren 2012 (n=96), 2014 (n=93) und 2016 (n=85) zeigt Tabelle 2. Zusätzlich wurde 2019 nach der Zertifizierung der jeweiligen Einrichtung durch die DKG bzw. DGHO gefragt. Demnach waren 87% der Lungenfachkliniken, 79% der Universitätskliniken, 74% der nicht-universitären Kliniken und 38% der onkologischen Praxen (inkl. MVZs) in der Befragung DKG- bzw. DGHO-zertifiziert.

Um an der Befragung teilnehmen zu können, mussten die Ärzte mind. 3 Jahre in ihrem derzeitigen Fachgebiet tätig sein. So sollte eine ausreichende Erfahrung bei der Therapie fortgeschrittener Lungenkarzinome sichergestellt werden. Außerdem mussten in ihrer Einrichtung in den 12 Monaten vor der Befragung mind. 15 NSCLC-Patienten im Stadium IV mit einer medikamentösen Systemtherapie in der Erstlinie behandelt worden sein (es galten sowohl Patienten nach Neudiagnose als auch Patienten mit Rezidiven oder Progression nach vorheriger operativer oder strahlentherapeutischer Behandlung). Diese Kriterien galten auch bei der Umfrage 2016. In den Jahren 2012 und 2014 war die Voraussetzung mind. 10 NSCLC-Patienten im Stadium IIIB oder IV in den letzten 12 Monaten.

Im Jahr 2016 wurden die Ärzte ausschließlich nach Patienten im Stadium IV gefragt. Diese Anpassung erfolgte, um eine eindeutige Stadieneinteilung der Patienten bei der Befragung zu erreichen.

Tab. 2: Stichproben der Befragungswellen in den Jahren der Durchführung.

2012 Telefonbefragung	2014 Online-Befragung	2016 Online-Befragung	2019 Online-Befragung
96 Ärzte gesamt	93 Ärzte gesamt	85 Ärzte gesamt	97 Ärzte gesamt
6 Lungenfach- kliniken	13 Lungenfach- kliniken	15 Lungenfach- kliniken	15 Lungenfach- kliniken (87% zertifiziert)
30 Uni-Kliniken	25 Uni-Kliniken	13 Uni-Kliniken (nicht zertifiziert)	14 Uni-Kliniken (79% zertifiziert)
30 nicht-universi- täre Kliniken	27 nicht-universi- täre Kliniken	26 nicht-universi- täre Kliniken	23 nicht-universi- täre Kliniken (74% zertifiziert)
30 ndgl. onkologische Praxen	28 ndgl. onkologische Praxen	31 ndgl. onkologische Praxen	36 onkologische Praxen/9 MVZ (Gesamt 38% zertifiziert)

Ergebnisse

Wie bei den bisherigen Befragungen wurde die überwiegende Zahl der NSCLC-Patienten in Lungenfachkliniken behandelt. 2019 waren dies pro Klinik durchschnittlich 188 Patienten mit NSCLC Stadium IV in den letzten 12 Monaten. An Universitätskliniken erhielten 93 Patienten eine systemische Erstlinientherapie, 72 an nicht-universitären Kliniken, 52 in onkologischen Praxen und 92 in einem MVZ.

Entwicklung der Testraten

Der Anteil an Patienten, bei denen prätherapeutisch eine Mutations- bzw. Biomarkertesting durchgeführt wurde, ist mit 89% im Vergleich zu den vorherigen Erhebungen gestiegen. 2012 führten 6% der Befragten entsprechende Analysen durch, 2014 waren es bereits 78% und 2016 waren es 83%. Zu beachten ist hierbei, dass vor 2016 lediglich nach EGFR-Mutationstestung gefragt wurde. Diese Zunahme der im Rahmen der Erhebung abgefragten Parameter ist vor dem Hintergrund neuer Biomarker und neu zugelassener zielgerichteter Medikamente zu sehen. Auch dürften Weiterentwicklungen bei den Analysemethoden wie die Panel-Testung mittels next generation sequencing (NGS) einen Einfluss auf die höheren Testraten haben.

Vergleicht man die Bereitschaft, Biomarkertests durchzuführen unter den befragten Einrichtungen, so ist die Testrate in den Lungenfachkliniken auch 2019 niedriger als an den anderen Standorten. Hier wurden 82% der Patienten vor der Erstlinientherapie auf Biomarker untersucht, während in den anderen Einrichtungen 94% (Unikliniken) und 92% (nicht-universitäre Kliniken bzw. onkologische Praxen und MVZs) der Patienten getestet wurden. Diese Differenz von > 10% könnte u.a. aufgrund von Auswahlkriterien im Vorfeld zustande kommen, wenn beispielsweise starke Raucher mit Plattenepithelkarzinomen von vornherein von der Testung ausgeschlossen werden. Insgesamt betrachtet testeten 2019 jedoch 74% der Ärzte mehr als 90% ihrer Patienten im Stadium IV auf entsprechende Biomarker und nur 2% der Ärzte (n=1) gaben an, weniger als 70% zu testen. Damit zeigen generell alle Ärzte die Bereitschaft, Mutations- bzw. Biomarkeranalysen durchzuführen.

Welche Marker werden geprüft?

Verglichen mit 2016 ist für jeden einzelnen erfragten Biomarker ein Anstieg zu beobachten (Abb. 1a/b): Unter den Mutationsanalysen wurden EGFR-Tests mit 80% am häufigsten beauftragt (2016: 75%), gefolgt von ALK (77%), ROS1 (71%) und BRAF (63%). Diese 4 Marker sind entsprechend der Verfügbarkeit zugelassener Therapieoptionen (Tab. 3) seit der Aktualisierung der S3-Leitlinie im Februar 2018 beim NSCLC im Stadium IV obligat (1) (wenn man von Plattenepithelkarzinomen starker Raucher absieht).

Tab. 3: Erstzulassungen zielgerichteter Therapieoptionen für die obligaten molekularen Biomarker beim NSCLC in den vergangenen 10 Jahren.

Biomarker	Erstes zielgerichtetes Medikament	Behandlungsoption zugelassen seit
<i>EGFR</i>	Gefitinib	2009
<i>ALK</i>	Crizotinib	2012
<i>ROS1</i>	Crizotinib	2016
<i>BRAF-V600</i>	Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	2017
<i>NTRK</i>	Larotrectinib	2019

So ist die BRAF-Testrate gegenüber 2016 von 14% auf 63% gestiegen. Grund dafür dürfte die Zulassung des RAF-Kinase-Inhibitors Dabrafenib im März 2017 sein. Er kann in Kombination mit dem MEK (Mitogen aktivierte Kinase)-Inhibitor Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer BRAF-V600-Mutation eingesetzt werden (16, 17). Auch KRAS-Mutationen und MET-Amplifikationen wurden 2019 vermehrt getestet und zwar bei 48% bzw. 43% gegenüber 22% bzw. 9% im Jahr 2016. Auch wenn für diese Marker bislang noch keine zugelassenen Medikamente zur Verfügung stehen, werden neue zielgerichtete Substanzen in laufenden klinischen Studien untersucht.

Neu in der Befragung war die Analyse der Biomarker PD-L1, RET, NTRK und Tumormutationslast (TMB). Hier ergab sich für PD-L1 bereits ein Anteil von 81% getesteter Patienten und somit der größte Anteil durchgeführter Tests (Abb. 1a). Dieses Ergebnis spiegelt die Zulassung des Anti-PD-1-Antikörpers Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ (tumor proportion score, TPS) bei Erwachsenen ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen im Dezember 2016 wider (18). Die relativ einfache immunhistochemische Durchführung, die qualitätssichernden Maßnahmen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und die eher günstigen Kosten der PD-L1-Expressionsanalyse dürften diese Entwicklung beschleunigt haben. Bei telefonischen Nachfragen gaben einige Ärzte zudem an, dass ihre zuständigen Pathologen PD-L1 automatisch ohne ausdrückliche Anforderung testeten (Reflextestung).

Abb. 1a: Prozentuale Anteile der Patienten, die 2019 auf spezifische Biomarker geprüft wurden.

Anteil Biomarkerprüfung

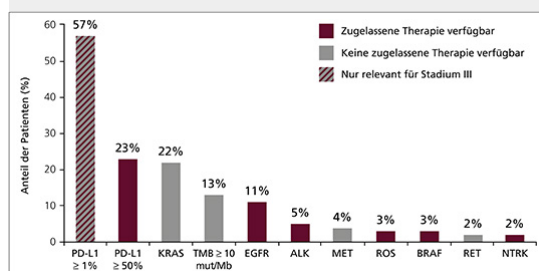
Image not found or type unknown

NTRK-Fusionen sind laut der aktualisierten Onkopedia-Leitlinie vom Oktober 2019 ebenfalls vor

Beginn einer Erstlinienbehandlung des NSCLC im Stadium IV zu analysieren. Für betroffene Patienten ist seit 2019 Larotrectinib zugelassen (2, 19). Derzeit liegt die Testrate für NTRK-Genfusionen erst bei 28%. Durch die bestehende Zulassung von Larotrectinib und die bevorstehende Zulassung von Entrectinib ist in Zukunft jedoch mit einem Anstieg zu rechnen.

Spezifische Medikamente für Patienten mit RET-Fusionen sind derzeit nicht verfügbar. Dennoch wurden Aberrationen in RET bereits bei 32% der NSCLC-Patienten im Stadium IV getestet. Der Nachweis von RET-Genfusionen kann für den Einschluss von Patienten in klinische Studien von Nutzen sein. Die untergeordnete Rolle der Testung auf die TMB (13% Testrate für ≥ 10 Mutationen/Megabase) spiegelt offenbar die bislang fehlende Relevanz sowie die hohen Kosten wider und beschränkt sich vermutlich auf akademisches Interesse.

Abb. 1b: Anteile positiver Biomarkertests.



Paneltestung zur molekularen Analytik

Je mehr molekular stratifizierte Therapien auf Basis von Biomarkern zu Verfügung stehen, desto wichtiger wird es, diese gleichzeitig und umfassend statt einzeln nacheinander zu testen. Die Frage nach dem Einsatz von Genpanels für die Molekulardiagnostik (z.B. ≥ 40 Gene gleichzeitig mittels NGS) beantworteten 71% der befragten Ärzte mit Ja. 23% gaben an, keine Paneltestung durchzuführen und 6% war dies nicht bekannt. An Universitätskliniken lag die Rate an Genpanels sogar bei 100%. In nicht-universitären Krankenhäusern war sie mit 57% am niedrigsten. 7% der Ärzte in Lungenfachkliniken und 11% der Ärzte in onkologischen Praxen bzw. MVZs konnten keine Angaben zu Paneltestungen machen. Vermutlich werden in diesen Einrichtungen die Proben häufiger an externe Pathologen gegeben, deren eingesetzte Methodik nicht bekannt ist.

Probenmaterial für die EGFR-Testung

In der aktuellen Befragung wurde auch die Herkunft der Proben für die prätherapeutische EGFR-Mutationstestung erfasst. Gewebebiopsien wurden in allen Einrichtungen mit durchschnittlich 87% am häufigsten verwendet (12% zytologische Proben, 4% liquid biopsy). Vor allem Ärzte an Universitätskliniken nahmen aber auch verstärkt EGFR-Tests an zytologischen Proben (19%) und aus liquid biopsies (9%) vor. Bei dieser Frage waren Mehrfachnennungen erlaubt. Somit wurden Patienten doppelt erfasst, wenn die entnommene Gewebeprobe zu klein oder der Test nicht eindeutig war und eine zweite Analyse erfolgte. Gerade bei diesen Fällen eignet sich die Nachtestung an einer liquid biopsy.

Verzögerte EGFR-Analyse – Verzögerter Therapiebeginn

2019 dauerte es durchschnittlich 9 Tage, bis die Ergebnisse von EGFR-Mutationsanalysen vorlagen: in 43% der Fälle 5-7 Tage und in 31% der Fälle 8-10 Tage. Dies entspricht den Vorgaben der S3-Leitlinie, laut derer die Ergebnisse molekularpathologischer Untersuchungen innerhalb von 10 Arbeitstagen nach Eingang im Pathologie-Labor eine definitive Diagnose ermöglichen sollen (1). Universitätskliniken erreichten sogar bei 14% in unter 5 Tagen ein Testergebnis und in 57% in 5-7 Tagen. Länger dauerte es in den Onkologischen Praxen/MVZs (5-7 Tage: 36%; 8-10 Tage: 38%; 11-14 Tage: 20%) und Lungenfachkliniken (5-7 Tage: 40%; 8-10 Tage: 27%; 11-14 Tage: 13%). Vermutlich ergeben sich diese Unterschiede, da Universitätskliniken molekulare Analysen im eigenen pathologischen Institut durchführen lassen, und niedergelassene Ärzte bzw. Lungenfachkliniken die Proben eher an ein Labor oder ein pathologisches Institut eines angeschlossenen Zentrums verschicken. Dadurch kann es zu Verzögerungen in der Auftragserteilung zur Testung und in der praktischen Umsetzung kommen.

Eine Folge der verzögerten molekularen EGFR-Diagnostik zeigt sich im Beginn der NSCLC-Therapie: Insgesamt 18% der Patienten erhielten schon eine antitumoröse Behandlung, bevor die Ergebnisse der molekularpathologischen Testung vollständig vorlagen. Dieser Anteil war bei den Lungenfachkliniken mit 31% deutlich höher als bei den anderen Befragten (12-16%) und korreliert mit der längeren Dauer, bis die Ergebnisse der EGFR-Tests dort feststanden.

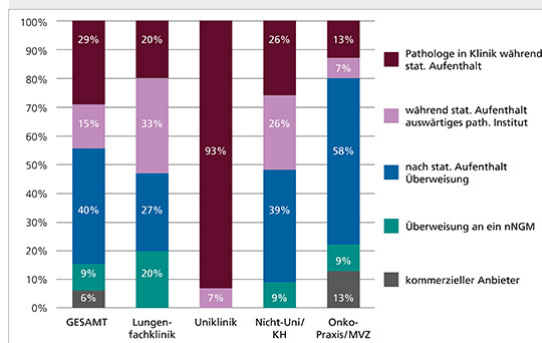
Mögliche Hürden für einen reibungslosen Ablauf

Betrachtet man den Zeitpunkt der EGFR-Diagnostik in den unterschiedlichen Einrichtungen, so zeigen sich auch hier deutliche Unterschiede. An Universitätskliniken z.B. wurden alle Patienten noch während des stationären Aufenthalts getestet. Niedergelassene Onkologen beauftragten die Testung zu 58% nach dem Klinikaufenthalt des Patienten, da die Kliniken keine Testung veranlasst hatten. Niedergelassene verließen sich zudem in 13% der Fälle auf kommerzielle Testanbieter. Auch nicht-universitäre Kliniken und Lungenfachkliniken veranlassten die EGFR-Analyse erst, nachdem der Patient wieder aus dem Krankenhaus entlassen worden war (Abb. 2).

Auch die Frage nach bestimmten Auswahlkriterien für eine EGFR-Mutationsanalyse gibt Anhaltspunkte für mögliche Barrieren hinsichtlich der prätherapeutischen Testung. Generell ist zwar die Bereitschaft, alle NSCLC-Patienten im abgefragten Stadium vor der Erstlinientherapie auf EGFR-Mutationen zu testen, auf 48% gestiegen (2012: 40%, 2014: 34%, 2016: 42%). Trotzdem gibt es laut der Umfrage von 2019 noch immer große Unterschiede zwischen den behandelnden Institutionen. An Universitätskliniken testeten 86% der Ärzte alle NSCLC-Patienten im Stadium IV auf Mutationen im EGFR-Gen, in Lungenfachkliniken waren es nur 20%. Das heißt, 80% der Ärzte an Lungenfachkliniken wendeten bestimmte Auswahlkriterien an, bevor sie sich für die EGFR-Analyse entschieden (61% der niedergelassenen Onkologen, 49% an nicht-universitären Krankenhäusern). Ärzte, die eine Vorauswahl unter ihren Patienten trafen (n=50), gaben zu 86% an, dass sie wegen der Histologie des Tumors oder dem Raucherstatus des Patienten ein negatives Resultat bei der EGFR-Diagnose erwartet hätten und demnach keinen Test veranlasst haben. 24% gaben Überlegungen bzgl. der Testkosten bzw. Probleme bei der

Kostenerstattung als Gründe an, Patienten nicht zu testen. Dieser Trend hat sich in 2019 gegenüber den Vorjahren deutlich verschärft. 2012 nannten 8% der Ärzte die Kosten als Grund, nicht zu testen. 2014 waren es 17% und 2016 erst 7%. Dass inzwischen sogar ein Viertel der Ärzte, die nicht alle Patienten testeten, Kosten bzw. Erstattung als Grund dafür nennen, könnte vor dem Hintergrund der heute verfügbaren zielgerichteten Therapieoptionen für das EGFR-mutierte NSCLC auf einen erheblichen Schwachpunkt im Erstattungssystem hinweisen. Denn nach wie vor gibt es im stationären Bereich keine Kostenerstattung für molekulare Diagnostik, da sie aus den in den DRG-Fallpauschalen vorgesehenen Kosten für Diagnostik nicht refinanzierbar ist. Als Folge werden Patienten nicht während ihres Krankenhausaufenthalts molekularpathologisch untersucht, sondern die Testung wird in den ambulanten Sektor weitergereicht, wie sich schon in der Frage nach dem Ablauf der Testung 2019 zeigte (Abb. 2). Im Gegensatz dazu nannten nur 12% der Ärzte die Dauer bis zum Vorliegen der Ergebnisse als Grund, Patienten nicht auf EGFR-Mutationen zu testen. Wie oben dargestellt, kann die Dauer bis zum Erhalt der Testresultate allerdings durchaus ein Hindernis für den Beginn einer zielgerichteten Therapie sein.

Abb. 2: Abläufe der EGFR-Mutationstestung 2019.

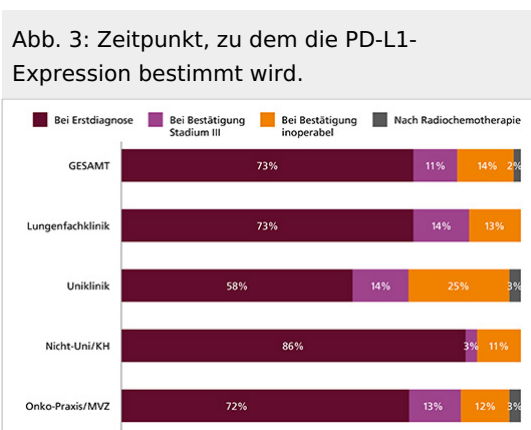


PD-L1-Testung beim lokal fortgeschrittenen NSCLC

Seit der Zulassung des PD-L1-Inhibitors Durvalumab für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC mit einer PD-L1-Expression in $\geq 1\%$ der Tumorzellen (nach Platin-basierter Radiochemotherapie) im September 2018 ist die Bestimmung der PD-L1-Expression auch beim NSCLC im Stadium III relevant für die Therapieplanung (21). Wie die Befragung ergab, testeten 2019 durchschnittlich 79% der Ärzte standardmäßig die PD-L1-Expression bei einer lokal fortgeschrittenen Tumorerkrankung. Interessanterweise ergibt sich im Vergleich der unterschiedlichen Einrichtungen ein umgekehrtes Bild gegenüber der Mutationsanalyse: denn in den Lungenfachkliniken gaben sogar 93% der Ärzte an, PD-L1 standardmäßig zu prüfen. An Universitätskliniken wurde der Biomarker dagegen lediglich bei 71% regelhaft bestimmt. Dieser Unterschied ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass eine Strahlentherapie häufig nicht in dem universitären Radiotherapie-Institut, sondern eher in ambulanten Praxen der Strahlentherapie erfolgt. Insgesamt zeigt sich eine relativ hohe Bereitschaft, den PD-L1-Status bei allen Patienten im Stadium III zu ermitteln, wie auch bereits die vorherigen Fragen zeigten.

Des Weiteren bestimmten Ärzte an Universitätskliniken die PD-L1-Expression bei 58% der

Patienten mit der Erstdiagnose (Abb. 3). Damit liegen sie prozentual auch hier hinter den anderen Einrichtungen, die zwischen 72% und 86% der Patienten sofort testeten. Bei durchschnittlich 11% der Patienten wurde mit der PD-L1-Bestimmung bis zur Bestätigung gewartet, dass sich der Patient tatsächlich im Stadium III befindet, bei 14% wurde erwartet, ob der Patient operiert werden kann, und bei 2% wurde erst nach der Radiochemotherapie auf PD-L1 getestet. Auch hier könnte der verhältnismäßig günstige Preis und die einfache und in allen pathologischen Instituten mögliche Durchführung der immunhistochemischen PD-L1-Testung eine Rolle spielen. Außerdem kann mit der frühen Testung – beispielsweise zusammen mit der Analyse der Histologie – Zeit und Material gespart werden.



Fazit

Wie die Umfrage belegt, hat sich vor dem Hintergrund einer molekular-stratifizierten Tumorthherapie die Bereitschaft zur Mutations- bzw. Biomarkertestung in Deutschland im Vergleich zu den Vorjahren erneut verbessert. 10 Jahre nach Einführung der ersten auf Treibermutationen im EGFR-Gen basierten zielgerichteten Therapie wurde demnach die Bedeutung der molekularen Diagnostik weitgehend angenommen und umgesetzt. Die Aktualisierung der S3-Leitlinie 2018 dürfte diesen Trend mitbestimmt haben. Aber auch neue Therapieoptionen bilden eine Grundlage für die Bereitschaft zur molekularbiologischen Testung. Dennoch bleibt weiterhin deutlich Raum für Verbesserungen. Damit Patienten in allen Versorgungseinrichtungen bestmöglich versorgt werden, sollten Hürden wie die nach wie vor unzureichende Erstattung für molekularpathologische Analysen im klinischen Sektor beseitigt und die Dauer bis zum Vorliegen aller Testergebnisse verkürzt werden.

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



Prof. Dr. med. Helmut Ostermann
Stellvertreter des Kaufmännischen Direktors

LMU Klinikum
Campus Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Tel.: 089/440072007

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



Prof. Dr. med. Dieter Ukena
Chefarzt

Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin
Klinikum Bremen-Ost
Züricher Straße 40
28325 Bremen

Tel.: 0421/4081800

E-Mail: dieter.ukena@klinikum-bremen-ost.de

ABSTRACT

H. Ostermann¹, D. Ukena². ¹Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München, ²Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Klinikum Bremen-Ost.

The introduction of targeted drugs aiming at specific cancer related mutations have revolutionized the treatment of non small lung cancer (NSCLC). A prerequisite for using these is molecular diagnostic to identify the relevant mutations. The work-up for patients with NSCLC as defined by national and international guidelines includes mandatory testing. We have analyzed whether or not testing for relevant mutations is performed in different settings (specialized lung centers, university hospital, other hospitals, office based physicians) in Germany. For data acquisition we used a survey of experienced oncologists at the end of 2019. We performed this

survey previously in 2012, 2014 and 2016. Our current survey did show that 80% of patients are tested for EGFR mutations, 77% for ALK, 71% for ROS and 63% for BRAF. In 81% PD-L1 expression was tested. These numbers represent a significant increase compared to the number of patients tested in our previous surveys. However, there were still differences between settings (specialized lung centers having the lowest test rate). In summary, test rates are improving, but far from perfect. One persistent obstacle is the lack of reimbursement for testing in the hospital setting in Germany.

Keywords: NSCLC, mutations, guidelines, testing, survey, EGFR, ALK, ROS, BRAF, PD-L1

Literatur:

(1) S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Februar 2018; verfügbar unter:

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf

(2) Onkopedia Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand: Oktober 2019; verfügbar unter:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>

(3) Soria JC et al. *N Engl J Med* 2018;378:113-125.

(4) Ramalingam SS et al. *N Engl J Med* 2020; 382:41-50.

(5) Mok TS et al. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.

(6) Rosell R et al. *Lancet Oncol* 2012;13:239-246.

(7) Sequist LV et al. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.

(8) Wu YL et al. *Lancet Oncol* 2017;18:1454-66.

(9) ESMO Clinical Practice Guidelines on Metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* (2018) 29 (suppl 4): iv192-iv237.

Update online unter:

<https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>.

(10) NCCN National Comprehensive Cancer Network®, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer

Version 2.2020, December 23, 2019; verfügbar unter:

<https://www.nccn.org>

(11) Kalemkerian GP et al. *J Clin Oncol* 2018;36: 911-919.

(12) Ostermann H et al. *Journal Onkologie* 3/2015.

(13) Ostermann H et al. *Molecular diagnostic testing in lung cancer in real life – still room for improvement; Presented at the 33rd German Cancer Congress (33. Deutscher Krebskongress 2018), February 21 to 24, 2018, Berlin.*

(14) Barlesi F et al. *Lancet* 2016; 387:1415-1426.

(15) Calvayrac O et al. *Eur Respir J* 2017;49:1.

(16) Fachinformation Tafinlar®, Stand Mai 2019.

(17) Fachinformation Medinkist®, Stand Mai 2019.

(18) Fachinformation Keytruda®, Stand Nov 2019.

(19) Fachinformation Vitrakvy®, Stand Sep 2019.

(20) Fachinformation Tagrisso®, Stand Okt 2019.

(21) Fachinformation Imfinzi®, Stand Nov 2019.