



## Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [C34.-]

OMIM-Nr: 211980, 131550 (*EGFR*), *AKT1* (610221), *ALK* (105590), *AR* (313700), *BRAF* (164757), *CCND1* (168461), *CDK4* (123829), *CDK6* (603368), *CTNNB1* (116806), *DDR2* (191311), *ERBB2* (164870), *ERBB3* (190151), *ERBB4* (600543), *ESR1* (133430), *FGFR1* (136350), *FGFR2* (176943), *FGFR3* (134934), *FGFR4* (134935), *GNA11* (139313), *GNAQ* (600998), *HRAS* (190020), *IDH1* (147700), *IDH2* (147650), *JAK1* (147795), *JAK2* (147796), *JAK3* (600173), *KIT* (164920), *KRAS* (190070), *MAP2K1* (176872), *MAP2K2* (601263), *MET* (164860), *MYC* (190080), *MYCN* (164840), *MTOR* (601231), *NRAS* (164790), *PDGFRA* (173490), *PIK3CA* (171834), *RAF1* (164760), *RET* (164761), *ROS1* (165020), *SMO* (601500)

Dipl.-Ing. (FH) Tanja Hinrichsen,  
Prof. Dr. med. Barbara Dockhorn-Dworniczak

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Das Lungenkarzinom ist eine der weltweit am häufigsten zum Tode führenden Krebserkrankungen. Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) bildet mit etwa 85-90% die größte Gruppe der bösartigen Lungenerkrankungen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für alle Stadien im Mittel bei ca. 17%, bei NSCLC im Stadium IV hingegen nur noch bei 2% und darunter. Durch intensive molekulargenetische und biomedizinische Forschung wurden und werden fortlaufend neue Biomarker für zielgerichtete Therapieansätze identifiziert, von denen einige beim NSCLC bereits Eingang in die Routinediagnostik gefunden haben. Wenige, aber vielversprechende erste Biomarker sind auch beim Plattenepithelkarzinom (SCC) zu erkennen.

Aktivierende Mutationen im *EGFR*-Gen, die in 10-12% der Kaukasier mit NSCLC gefunden werden und häufiger bei Nichtrauchern, Frauen und auch bei Patienten mit ostasiatischer Ethnizität vorkommen, waren die erste molekulare Läsion, die zielgerichtet therapiert werden konnten. Die häufigsten *EGFR*-Mutationen sind Deletionen in Exon 19 (Del19) und die Exon 21 L858R-Punktmutation (85-90%).

*ALK*-Umlagerungen, hauptsächlich Translokationen, treten bei etwa 4% der NSCLC auf. Derzeit sind bereits mehrere Substanzen, die bei Veränderungen im *EGFR*-, *ALK*- und *ROS1*-Gen eingesetzt werden können, zugelassen.

Die Prävalenz anderer molekularer Veränderungen mit potentiell verwertbaren Wirkstoffen, wie *MET*-Amplifikation, *ERBB2*-Mutationen, *RET*-Fusionen und *BRAF*-Mutation, ist gering (<2%).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit diesen genetischen Veränderungen, die einer gezielten Therapie zugeführt werden konnten, eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu denjenigen Patienten hatten, bei denen keine geeigneten Biomarker nachweisbar und die keiner zielgerichteten Behandlung zugänglich waren.

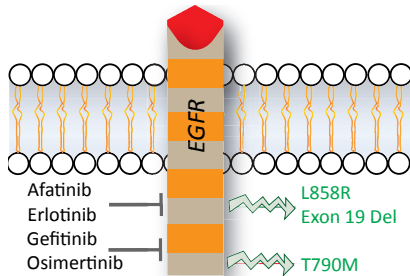
Die Diagnose des Lungenkarzinoms erfolgt grundsätzlich morphologisch, üblicherweise an kleinen Biopsien. Nach Entitätsbestimmung durch den Pathologen müssen an diesem meist begrenzten Material alle Untersuchungen zur Bestimmung der Therapie-relevanten Biomarker durchgeführt werden. Daher sind diagnostische Ansätze, die eine gleichzeitige Bestimmung aller relevanten Mutationen ermöglichen, die Untersuchungsmethode der Wahl. **Panelanalysen** (z. B. Oncomine™) lassen die simultane Bestimmung von HotSpot-Mutationen, Copy-Number-Variationen (CNVs) und Fusionstranskripten der Translokationen zu. Diese Untersuchungen können genauso wie gezielte Sequenzanalysen einzelner Gene am fixierten Tumormaterial (FFPE) durchgeführt werden.

In Ausnahmefällen, wenn z. B. kein geeignetes oder ausreichendes Tumormaterial zur Verfügung steht, kann eine sog. **Liquid Biopsy** herangezogen werden, bei der im Blutplasma an **zellfreier Tumor-DNA (ctDNA)** nach therapeutisch relevanten Mutationen gesucht wird. Unter Verwendung eines kleineren Genpanels sind alle Mutationen in HotSpots auch an ctDNA analysierbar, wenn sich diese in der zellfreien DNA des Patienten abbilden. Dieses ist vor allem bei fortgeschrittenen Tumorstadien eine geeignete Alternative. Mit einem Limit of Detection (LOD) von 0,1% ist diese Analyse sehr sensitiv. Dennoch kann der Anteil der ctDNA bzw. die Mutationslast insbesondere in früheren Tumorstadien darunter liegen und zu falsch-negativen Ergebnissen führen.

Bei nahezu allen Patienten kommt es im Verlauf der zielgerichteten Behandlung aufgrund von primären und sekundär erworbenen **Resistenzmechanismen** gegenüber zielgerichteten Wirkstoffen zu einer Progression der Erkrankung. Bei Patienten mit *EGFR*-Mutation, die mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKIs) behandelt werden, ist die häufigste Resistenzursache (49-60%) das Auftreten der **T790M-Missense-Mutation** im Exon 20 des *EGFR*-Gens. Dieser Umstand hat zu der Entwicklung von Nachfolge-TKIs geführt, die z.B. als Dritt-Generationen-TKIs sowohl die aktivierende als auch die Resistenzmutation T790M im *EGFR*-Gen therapeutisch abdecken. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Resistenzmutation T790M auch schon in einer Subgruppe im primären Tumor nachweisbar ist und so ggf. frühzeitig entdeckt werden kann. Da diese Mutation jedoch nur in einer Minorität bei Diagnosestellung nachweisbar ist, sind sehr sensitive Verfahren zur Mutationsanalyse erforderlich. Bei einem Rückfall stellen jedoch die Untersuchungen zum Nachweis eines Resistenzmechanismus einen wesentlichen therapeutisch relevanten Schritt dar, der wenn möglich an einer Rebiopsie durchgeführt werden sollte. Dieses Material ermöglicht die Untersuchung auch der anderen Resistenzen, die bei *EGFR* positiven NSCLC vorkommen. Bei Nichtverfügbarkeit einer Gewebebiopsie ist jedoch auch die Liquid Biopsy zur gezielten Suche nach T790M ein geeignetes Verfahren. Die gezielte Untersuchung von ctDNA im Blutplasma mit der Bewertung des relativen



Anteils der T790M-EGFR-Mutation im Verhältnis zu der aus dem Primärtumor bekannten EGFR-aktivierenden Mutation ist Grundlage für eine weitere gezielte Behandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenem NSCLC.



Schematische Darstellung des EGF-Rezeptors, der wichtigsten somatischen Mutationen sowie der verfügbaren TKI-Inhibitoren.

### Indikation

NSCLC

### Anforderung

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben

Ausnahmekennziffer: 32012

Diagnose: **Adenokarzinom NSCLC**

- Auftrag:
- a. **FFPE-Tumorgewebe:** NSCLC-Panel oder gewünschte Einzelanforderung (Genname)
  - b. **Liquid Biopsy:** EGFR-T790M-Resistenzmutation laut Fachinformation
  - c. **Liquid Biopsy:** ctDNA-NSCLC-Panel (derzeit *keine* Leistung der gesetzlichen Krankenkassen)

### Abrechnung

- a. Gen-Panelanalyse oder zielgerichtete HotSpot-Mutationsanalyse unter Angabe des Gens (FFPE-Material): Abrechnung nach EBM Kapitel 19
- b. EGFR-T790M-Resistenzmutation (BCT-Blut): Abrechnung nach EBM GOP 19460
- c. ctDNA-NSCLC-Panel (BCT-Blut): **IGeL**

### Material

FFPE-Material: Paraffinblock mit Tumorgewebe, Paraffinschnitte aus Tumorgewebe, natives Material

Liquid Biopsy: 2 gefüllte BCT-Röhrchen (Abnahmeset tel. anforderbar unter 089-8955780)

### Methode

FFPE-Material: Mikrodissektion, DNA- und RNA-Extraktion, ctDNA-Transkription, Anreicherung (Oncomine™ Focus Assay) und Next Generation Sequencing

(IonTorrent PGM) von HotSpot-Regionen, Copy-Number-Variationen (CNV) und >70 Fusionstranskripten bzw. Nachweis der gewünschten Genregion.

Liquid Biopsy: Extraktion zellfreier DNA, Anreicherung (Oncomine™ Lung cfDNA Assay) und Next Generation Sequencing (IonTorrent PGM) von HotSpot-Regionen bzw. gezielte Analyse der bekannten EGFR-Mutation und der T790M-Mutation mittels ddPCR.

### Dauer der Untersuchung

5-7 Werktage

### Literatur

González-Larriba JL et al, Transl Lung Cancer Res. 2017 Dec;6(Suppl 1):S21 / Ferrara R et al, J Thorac Oncol. 2018 Jan 10. pii: S1556-0864(18)30002-9 / Tazza M et al, J Thorac Dis. 2017 Oct;9(10):4064-4069 / Planchard D et al, Lancet Oncol. 2017 Oct;18(10):1307-1316 / Angevin E et al, Eur J Cancer. 2017 Dec;87:131-139 / Kris MG et al, Ann Oncol. 2015 Jul;26(7):14217