

**Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-
kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV: Real-World-
Daten aus drei zertifizierten Lungenkrebszentren aus Norddeutschland**

Der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften der Carl von Ossietzky
Universität Oldenburg zur Erlangung des Grades und Titels einer

„Doktor der Gesundheitswissenschaften“ (Dr. rer. medic.)

angenommene Dissertation

von Frau

Julia Roeper

geboren am 23.09.1982 in Sömmerda

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen
metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Erstbetreuer:
Prof. Dr. Frank Griesinger

Weitere Betreuende:
Prof. Dr. Lena Ansmann

Gutachter:
Prof. Dr. Bernhard Gibbs
Prof. Dr. Cornelius Waller
PD Dr. Alexander Winter

Tag der Disputation: 05.08.2019

Zusammenfassung

Einleitung: Das Lungenkarzinom ist mit geschätzten 55.300 Neuerkrankungen für das Jahr 2016 eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) ist mit einem Anteil von etwa 85% die häufigste histologische Erscheinungsform. Das NSCLC beinhaltet unterschiedliche molekulare Subgruppen, für die in der heutigen zielgerichteten Medizin adäquate Therapieoptionen angeboten werden können. Mutationsbezogene Therapieoptionen weisen deutliche Vorteile in Bezug auf das PFS, die Lebensqualität, die Toxizität, die Symptomkontrolle und das Tumoransprechen auf. Obwohl in Leitlinien so vorgesehen, zeigen Studien, dass Mutationstests in der Breite der Versorgung nicht ausreichend durchgeführt werden. Die Herausforderung besteht darin, über das Aufzeigen von Real-World-Daten ein klinisch vorteilhaftes personalisiertes Vorgehen in die Versorgungspraxis zu implementieren. Daher wurden in einer retrospektiven multizentrischen Untersuchung von Patientinnen- und Patientendaten Zusammenhänge zwischen Mutationstestung und der erfolgten Therapielinien sowie des Therapieerfolgs bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem NSCLC evaluiert. **Material und Methoden:** Die Studie wurde als retrospektive, nicht-interventionelle Patientinnen- und Patientenaktenstudie (Registerstudie) konzipiert. Insgesamt wurden 1539 neu diagnostizierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten im Stadium IV (UICC 7/8) aus drei zertifizierten Lungenkrebszentren in Norddeutschland zwischen 2009 und 2018 in die Studie einbezogen und untersucht. 965/1539 (63%) Patientinnen und Patienten wurden molekulargenetisch getestet. Verschiedene Methoden gemäß der S3-Leitlinie zum NSCLC wurden zur Mutationstestung herangezogen. Neben der Sanger Sequenzierung und dem Cobas-Testverfahren wurde ebenfalls des Next-Generation-Sequencing (NGS)

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

zur Identifizierung von unterschiedlichen Mutationen angewendet. **Ergebnisse:** Die Patientinnen- und Patientencharakteristika der untersuchten Kohorte waren repräsentativ für NSCLC-Patientinnen und -Patienten im Stadium IV in Deutschland. 92,6% (n=137/148) der EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten wiesen eine Mutation im Exon 19 oder im Exon 21 auf. Das OS unter einer TKI-Therapie in der Erstlinie lag bei 25 Monaten (n=135) im Vergleich zu 17 Monaten unter einer Chemotherapie (n=9). Das OS unter einem Drittgenerationen-TKI lag bei 55 Monaten (n=30) und ohne bei 23 Monaten (n=114) ($p < 0,001$). EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie ein TKI bekommen haben, wiesen ein PFS von 14 Monaten auf (n=135), im Vergleich zu 7 Monaten (n=9) unter einer Chemotherapie ($p < 0,001$). ALK-mutierte Patientinnen und Patienten, die ausschließlich eine Chemotherapie erhalten haben, erreichten ein OS von 3 Monaten (n=3) im Vergleich zu 25 Monaten (n=22) unter einer oder mehrerer TKI-Therapien ($p < 0,001$). Das OS unter einem Zweit- oder Drittgenerationen-TKI lag bei 33 Monaten (n=10) und ohne bei 17 Monaten (n=15) ($p < 0,06$). ALK-mutierte Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie eine TKI-Therapie erhalten haben, wiesen ein PFS von 15 Monaten auf (n=12), im Vergleich zu 4 Monaten (n=13) unter einer Chemotherapie ($p < 0,001$). Das OS der non-disruptive/disruptive TP53-Patientinnen und -Patienten lag bei 24 Monaten (n=29) im Vergleich zu 42 Monaten (n=30) bei TP53-Wildtype-Patientinnen und -Patienten ($p < 0,009$). Patientinnen und Patienten mit einer pathogenen TP53-Mutation wiesen ein OS von 23 Monaten (n=22) im Vergleich zu 42 Monaten (n=37) bei TP53 WT/nicht-pathogenen Patientinnen und Patienten ($p < 0,001$) auf. Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation im Exon 8 wiesen ein medianes OS von 12 Monaten (n=6) und Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation in anderen Exonen von 28 Monaten (n=23) ($p < 0,024$) auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied im PFS der

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Erstlinientherapie konnte für drei unterschiedliche Klassifikationen der TP53-Mutationen im Vergleich zu den TP53-Wildtype-Status detektiert werden. **Fazit:** Die molekularen Testraten sind in den letzten Jahren angestiegen. Die Behandlungsrealität von EGFR-/ALK-mutierten Patientinnen und Patienten spiegelt einen deutlichen Vorteil zielgerichteter Therapien im Vergleich zur Chemotherapie wider. TP53-Mutationen bilden unabhängig von der Klassifizierung einen negativen, unabhängigen, prädiktiven Marker für die analysierten klinischen Endpunkte. Die Daten zeigen, dass dringend Bedarf an weiteren Therapieansätzen in diesem Patientinnen- und Patientenkollektiv besteht.

Abstract

Introduction: Lung cancer is one of the most common cancers in Germany. Non-small cell lung carcinoma (NSCLC) is the most common histological manifestation. The prevention, diagnosis and, above all, the therapy of NSCLC poses great challenges to the German health system. NSCLC contains different molecular subgroups, for which adequate therapy options can be offered in today's targeted medicine. Mutation-related therapeutic options have significant benefits in terms of progression-free survival, quality of life, toxicity, symptom control, and tumor response. Although so provided in guidelines, studies show that mutation tests in the breadth of care are not adequately performed. The challenge is to implement a clinically beneficial personalized approach to care practice by demonstrating real-world data. Therefore, in a retrospective multicenter analysis of patient data, correlations between mutation testing and the resulting treatment lines as well as the therapeutic success in patients with newly diagnosed advanced NSCLC were evaluated. **Material and Methods:** The study was designed as a retrospective non-interventional patient record study (registry study). A total of 1539 newly diagnosed NSCLC patients in stage IV (UICC 7/8) from three certified lung cancer centers in northern Germany between 2009 and 2018 were included in the study. 965/1539 (63%) patients were tested for different types of mutations. Several methods according to the S3 guideline on NSCLC were used for mutation testing. In addition to Sanger sequencing and the COBAS®-test, Next Generation Sequencing (NGS) was also used to identify different mutations. **Results:** Patient characteristics of the investigated cohort correspond to the data of the NSCLC patients in Germany. 92.6% (n=137/148) of EGFR mutant NSCLC patients had a mutation in exon 19 or exon 21. The median OS on 1st line TKI therapy was 25 months (n=135) compared to 17 months on

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

chemotherapy (n=9). The median OS on 3rd generation TKI was 55 months (n=30) compared to 23 months (n=114) without 3rd generation TKI (p<0.001). EGFR-mutated patients who received TKI on 1st line therapy had PFS of 14 months (n=135) compared to 7 months (n=9) on chemotherapy (p <0.001). ALK-mutated patients who received chemotherapy alone achieved an OS of 3 months (n=3) compared to 25 months (n=22) with one or more TKI (p<0.001). The median OS with on 2nd or 3rd generation TKI was 33 months (n=10) and 17 months (n=15) without (p<0.06). ALK-mutated patients who received TKI therapy on 1st line had a PFS of 15 months (n=12) compared to 4 months (n=13) on chemotherapy (p<0.001). The OS of non-disruptive/disruptive TP53 patients was 24 months (n=29) and 42 months (n=30) in the TP53 WT patients (p<0.009). Patients with a TP53 pathogenic mutation had an OS of 23 months (n=22) compared to 42 months (n=37) in TP53 WT/non-pathogenic mutation (p<0.001). Patients with a TP53 mutation in exon 8 had a median OS of 12 months (n=6) and patients with a TP53 mutation in other exons than exon 8 of 28 months (n=23) (p <0.024). A statistically significant difference on PFS could be detected on 1st line TKI for three different classifications of TP53 mutations compared to the TP53 WT. **Conclusion:** The molecular test rates have increased in recent years. Nevertheless, test rates should continue to increase with the help of modification in the structure of statutory health insurance. Real-world data show a distinct advantage of targeted therapies compared to chemotherapy in EGFR/ALK mutated patients. TP53 mutations, regardless of classification, form a negative, independent, predictive marker for the analyzed clinical endpoints. The data show that there is an urgent need for further therapeutic approaches in this patient population and that a better control and follow-up of TP53 mutated patients is required.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen
metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Inhaltsverzeichnis	Seite
Zusammenfassung	I
Abstract	IV
Inhaltsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis	XI
Danksagung	XIII
Erklärung über den Eigenanteil	XIV
1. Einleitung	1
2. Stand der Forschung	4
2.1. Epidemiologie und Ätiologie	4
2.2. Risikofaktoren	6
2.3. Früherkennung	7
2.4. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC	8
2.5. Histologie	11
2.6. Molekulare Subgruppen	12
2.6.1. EGFR-Mutationen	14
2.6.2. ALK-Mutationen	16
2.6.3. TP53-Mutationen	16
2.7. Therapieformen beim NSCLC	19
2.8. Prognoseparameter	20
2.9. Ziel der Arbeit	20
3. Material und Methoden	22
3.1. Studiendesign und Studienpopulation	22
3.2. Instrumente und Messmethoden	22
3.3. Statistische Analyse	24
4. Ergebnisse	26
4.1. Deskriptive Ergebnisse	26
4.1.1. Gesamtes Studienkollektiv	26
4.1.2. EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten	28
4.1.3. ALK-mutierte Patientinnen und Patienten	34
	VI

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

4.1.4. EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten mit TP53-Mutation	38
4.2. Überlebenszeitanalysen und Ansprechen auf eine TKI-Therapie bei EGFR- und ALK-mutierten Patientinnen und Patienten	46
4.2.1. EGFR-mutierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten	47
4.2.2. ALK-mutierte Patientinnen und Patienten	55
4.3. Überlebenszeitanalysen der TP53-mutierten EGFR-positiven NSCLC-Patientinnen und -Patienten auf Basis dreier unterschiedlicher Klassifikationen	61
4.3.1. EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation	61
4.4. Multivariate Analyse	66
4.4.1. EGFR-mutierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten	67
4.4.2. EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation	69
5. Diskussion	72
6. Fazit	82
Literaturverzeichnis	83
Eidesstattliche Erklärung	88

Abbildungsverzeichnis	Seite
Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in Deutschland _____	5
Abbildung 2: Altersspezifische Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland _____	6
Abbildung 3: Tumormutationslast beim NSCLC _____	12
Abbildung 4: Onkogene Treibermutationen beim NSCLC _____	15
Abbildung 5: Drei Klassifizierungen der TP53 Co-Mutationen _____	18
Abbildung 6: Altersgruppen der EGFR mutierten Patientinnen und Patienten (n=148) _____	29
Abbildung 7: Geschlechterverteilung der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten (n=148) _____	30
Abbildung 8: Rauchverhalten der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten (n=148) _____	31
Abbildung 9: Verteilung des Performance Status (n=148) _____	32
Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der ZNS-Metastasierung (n=148) _____	33
Abbildung 11: Altersverteilung der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation (n=29) _____	39
Abbildung 12: Geschlechterverteilung der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation (n=29) _____	40
Abbildung 13: Verteilung des Raucherstatus der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation (n=29) _____	41
Abbildung 14: Verteilung des ECOG-Status der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation (n=29) _____	42
Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der ZNS-Metastasierung bei EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation (n=29) _____	43
Abbildung 16: OS EGFR-mutierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten (n=148) _____	47
Abbildung 17: OS EGFR Exon-Status (n=148) _____	48
Abbildung 18: OS EGFR mt+ vs. EGFR WT (n=965) _____	49
Abbildung 19: OS TKI-Therapie vs. Chemotherapie (n=144) _____	50
Abbildung 20: OS Drittgenerations-TKI erhalten ja/nein (n=144) _____	51
Abbildung 21: PFS der TKI-Therapie vs. Chemotherapie (n=144) _____	52

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen
metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Abbildung 22: OS der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten vs. ALK WT (n=423) _____	55
Abbildung 23: OS Chemotherapie vs. TKI über alle Therapielinien (n=25) _____	56
Abbildung 24: OS der Erstlinientherapie der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten (n=25) _____	57
Abbildung 25: OS der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten mit Zweit- und Drittgenerationen-TKI (n=25) _____	58
Abbildung 26: PFS der Erstlinientherapie der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten (n=25) _____	59
Abbildung 27: Ansprechen auf die Erstlinientherapie bei ALK-mutierten Patientinnen und Patienten (n=24) _____	60
Abbildung 28 A-F: Kaplan-Meier-Kurven der drei Klassifikationen der TP53-Mutationen _____	63
Abbildung 29: Einfluss des ECOG-Status auf das OS _____	67
Abbildung 30: Einfluss der Erstlinientherapie auf das PFS _____	68

Tabellenverzeichnis	Seite
Tabelle 1: Beschreibung der TNM-Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project UICC8 _____	9
Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8 _____	10
Tabelle 3: Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms nach WHO _____	11
Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patientinnen und Patienten (n=1539) _____	27
Tabelle 5: Klinische Charakteristika der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten (n=26) _____	37
Tabelle 6: Klinische Charakteristika der EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten getestet auf TP53 Co-Mutationen (n=75) _____	45
Tabelle 7: Ansprechen auf die Erstlinientherapie bei EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten (n=140) _____	54
Tabelle 8: Ansprechen auf die TKI-Erstlinientherapie (n=72) _____	65
Tabelle 9: Ergebnisse der multivariaten Analyse der drei TP53-Klassifikationen _____	71

Abkürzungsverzeichnis

Abb. – Abbildung

ALK – Anaplastische Lymphomkinase

BRAF – B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

CRISP – Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of
non-Small cell lung carcinoma Patients

CT – Computertomographie

DNA – Deoxyribonucleic Acid

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR – Epidermal Growth Factor-Rezeptor

EML4 – Echinoderm Microtubule-associated Protein-Like 4

GBA – Gemeinsamer Bundesausschuss

HR – Hazard Ratio

IARC – International Agency for Research on Cancer

IASLC – International Association for the Study of Lung Cancer

IBM – International Business Machines

KI – Konfidenzintervall

mOS – medianes Overall Survival

mPFS – medianes Progression Free Survival

mt+ – mutiert

n.a. – not available

NGS – Next Generation Sequencing

NLST – National Lung Screening Trial

NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer

OMD – Oligo Metastatic Disease (engl. für Oligometastasierte Erkrankung)

OR – Odds Ratio

OS – Overall Survival

p53 – Tumorsuppressorgen p53

PFS – Progression Free Survival

RKI – Robert Koch Institut

ROS1 – Receptor Tyrosine Kinase 1

S3-Leitlinie – Stufenklassifikation 3 - Leitlinie

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen
metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

SCLC – Small Cell Lung Cancer

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TKI – Tyrosinkinaseinhibitor

TNM – Tumor Node Metastasis

TP – Tumorsuppressorgen

UICC – Union for International Cancer Control

WHO – World Health Organisation

WT – Wildtype

ZNS – Zentrales Nervensystem

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Erstellung und Vollendung meiner Doktorarbeit unterstützt haben:

Herrn Prof. Dr. Frank Griesinger, meinem Doktorvater, danke ich für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe zu promovieren und für seine stetige Motivation und Unterstützung.

Frau Prof. Dr. Lena Ansmann, meiner Doktormutter, danke ich für ihre stets schnelle Hilfsbereitschaft und kameradschaftliche Unterstützung.

Ich bedanke mich bei allen, die die umfangreiche Datensammlung in den drei Lungenkrebszentren ermöglicht haben.

Ich bedanke mich bei allen Kolleginnen, die mir mit Rat und Tat insbesondere in der Endphase meiner Doktorarbeit zur Seite standen.

Ganz besonders danke ich natürlich meinen Eltern, die mir diesen Weg erst ermöglicht haben und insbesondere meiner Mutter, die immer für mich da ist.

Ich bedanke mich bei meinen Freunden für ihre mentale Unterstützung, insbesondere bei Waikje Loog-Meshulam für ihr detailgenaues Korrekturlesen.

Für die finanzielle Unterstützung danke ich dem Forschungspool der Fakultät VI der Universität Oldenburg.

Erklärung über den Eigenanteil

Hiermit bestätige ich, dass ich die angenommene Promotionsarbeit (Monographie) komplett selbstständig verfasst habe. Ich habe die benötigten Patientinnen- und Patientendaten für meine Dissertation selbstständig aus den Routinedaten des Pius Hospitals extrahiert und aufbereitet. Im Anschluss daran habe ich die Daten eigenständig mithilfe von verschiedenen statistischen Methoden, welche in meiner Arbeit ersichtlich sind, ausgewertet und anhand aktueller Literatur interpretiert und diskutiert.

Mit freundlichen Grüßen



Julia Roeper

1. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist mit geschätzten 55.300 Neuerkrankungen für das Jahr 2016 eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Bei Männern ist es das zweithäufigste Karzinom und stellt die häufigste Krebstodesursache dar. Bei Frauen steht es in der Häufigkeitsverteilung der Krebserkrankungen an dritter Stelle und an zweiter Stelle der krebsbedingten Todesursachen [1,2].

Eine maligne Entartung des Lungengewebes kann von unterschiedlichen Zellarten ausgehen, so dass die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine systematische Einteilung des Lungenkarzinoms bezüglich seiner Histologie in kleinzellige (SCLC) und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) vornimmt. Diese Unterscheidung wird aufgrund von Unterschieden im pathologischen Verhalten, der Prognose und der Therapiemöglichkeiten vorgenommen [2,3]. Das NSCLC ist mit einem Anteil von etwa 85% die häufigere histologische Erscheinungsform [4] und wird in dieser Dissertation ausschließlich betrachtet.

Die Prävention, Diagnostik und vor allem die Therapie des Lungenkarzinoms stellt große Herausforderungen an das deutsche Gesundheitssystem dar [5]. Die Prognose der Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC wird unter anderem vom Stadium der Erkrankung, der Histologie sowie dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbiditäten des jeweiligen Betroffenen beeinflusst. Besondere Bedeutung hat das Auftreten von zerebralen Metastasen, da diese ausgeprägt den Allgemeinzustand sowie die Therapiefähigkeit beeinträchtigen und prognostisch in der Regel ungünstig sind [2]. Das NSCLC beinhaltet unterschiedliche molekulare Subgruppen, für die in der heutigen

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

zielgerichteten Medizin adäquate Therapieoptionen angeboten werden können. Klinische Studiendaten zeigen, dass eine frühzeitige Mutationstestung von NSCLC-Patientinnen und -Patienten im fortgeschrittenen Stadium zu einer effektiveren Therapiewahl bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesenen Mutationen führen kann. Mutationsbezogene Therapieoptionen (molekularstratifizierte Therapie) weisen deutliche Vorteile in Bezug auf das Progression Free Survival (PFS) (engl. für progressionsfreies Überleben), die Lebensqualität, die Toxizität, die Symptomkontrolle und das Tumoransprechen auf. Daher ist es ratsam, diese Therapieform frühzeitig einzusetzen, da nicht alle Patientinnen und Patienten nach einer Chemotherapie eine Zweitlinientherapie erhalten können [6-16].

Obwohl in Leitlinien so vorgesehen [3], zeigen Studien, dass Mutationstests in der Breite der Versorgung nicht ausreichend durchgeführt werden [17]. Daher besteht die Herausforderung darin, über das Aufzeigen von Real-World-Daten ein klinisch vorteilhaftes personalisiertes Vorgehen in die Versorgungspraxis zu implementieren [18,19]. Durch Registerstudien und die Dokumentation von Real-World-Daten kann Unter- und Fehlversorgung bei Lungenkrebs aufgedeckt werden. Darüber hinaus wird es möglich zu eruieren, inwieweit die neuen Behandlungsansätze in der breiten Real-World-Versorgung umgesetzt werden, welche Ergebnisse unter den Therapien erreicht werden und welchen Einfluss zielgerichtete Medikamente auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten haben [17]. Versorgungsforschung in der Onkologie insbesondere durch das Aufzeigen von Real-World-Daten ermöglicht also Behandlungsrealitäten aufzudecken, d.h. die Wirksamkeit von Therapien unter Alltagsbedingungen aufzeigen, die Behandlungsqualität zu analysieren und/oder patientinnen- und patientenbezogene Outcomes zu generieren.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

In einer retrospektiven Analyse von Patientinnen- und Patientendaten aus drei zertifizierten Lungenkrebszentren wurden Zusammenhänge zwischen Mutationstestung und den erfolgten Therapielinien sowie des Therapieerfolgs bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem NSCLC evaluiert. In Kapitel 2 wird auf den aktuellen Stand der Forschung zum NSCLC eingegangen. Es dient dazu den thematischen Hintergrund zu beleuchten und in die, für die Arbeit relevanten, molekularen Subgruppen einzuführen. Darüber hinaus werden die einzelnen Forschungsfragen beschrieben. Kapitel 3 beschreibt das Studiendesign, die Studienpopulation und geht auf die statistischen Auswertungsmethoden, die in der Untersuchung zur Anwendung kamen, ein. Im Anschluss daran werden in Kapitel 4 die Ergebnisse zu den einzelnen Forschungsfragen beschrieben. In Kapitel 5 werden die Ergebnisse anhand bestehender Literatur diskutiert. Es werden Forschungslücken aufgedeckt und neue Forschungsimpulse gegeben. Darüber hinaus werden Stärken und Schwächen der Untersuchung aufgelistet. Das letzte Kapitel fasst die Arbeit zusammen.

2. Stand der Forschung

Um den Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim NSCLC zu untersuchen, wird vorab in Kapitel 2 der aktuelle Stand der Forschung beschrieben. Insbesondere wird dabei auf die Epidemiologie, die Histologie und die für die Dissertation relevanten molekularen Marker eingegangen.

2.1. Epidemiologie und Ätiologie

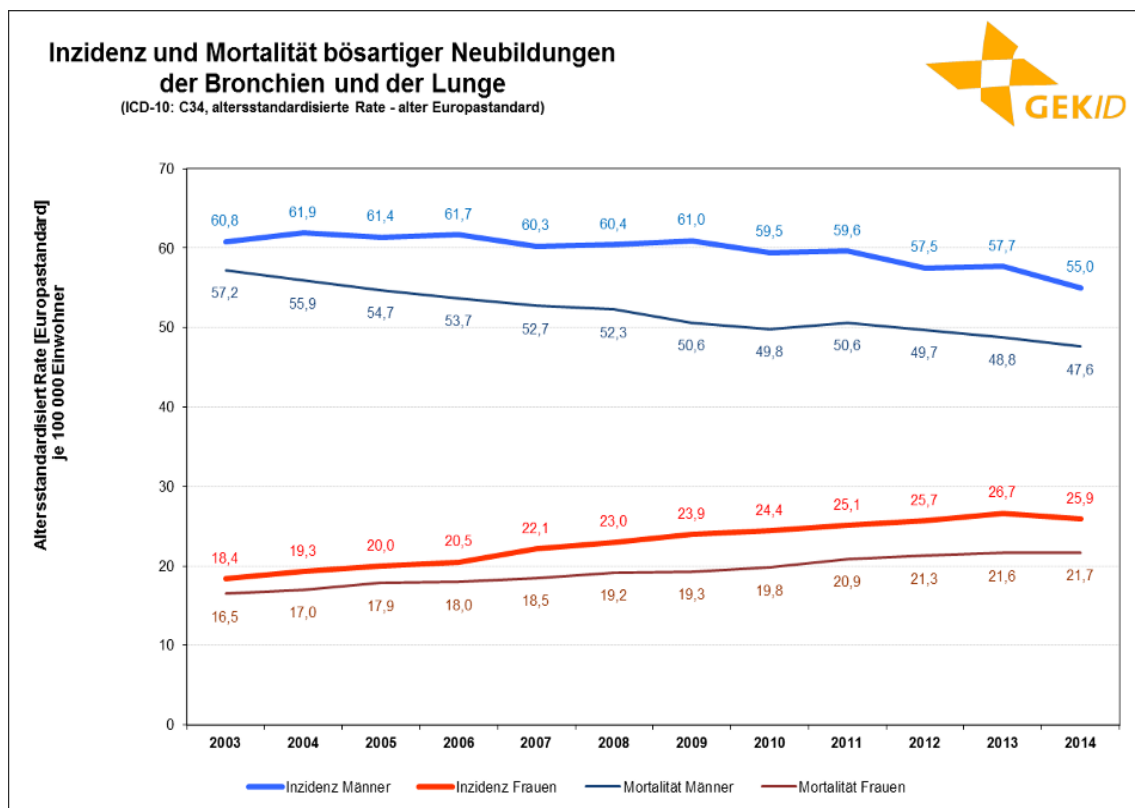
Lungenkrebs ist mit geschätzten 59.900 Neuerkrankungen für das Jahr 2016 eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland [2]. Dem Statistischen Bundesamt ist zu entnehmen, dass das Lungenkarzinom im Jahr 2015 die häufigste Krebstodesursache darstellte. Insgesamt starben rund 45.200 Menschen innerhalb eines Jahres an dieser Erkrankung [3].

Wird ausschließlich das NSCLC betrachtet, sind jährlich etwa 33.000 Neuerkrankungen bei Männern und ca. 17.000 bei Frauen in Deutschland zu beobachten. Das NSCLC ist die am häufigsten zum Tode führende onkologische Erkrankung beim Mann und die zweihäufigste bei der Frau. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Männern bei 15% und bei Frauen bei 20%. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate wird mit 11% bei Männern bzw. 16% bei Frauen angegeben [20]. Die altersstandardisierte Erkrankungs- sowie Sterberate, verlaufen seit Jahren ähnlich, unterscheiden sich jedoch bei den Geschlechtern (siehe Abbildung 1) [20]. Insgesamt kann bei Männern ein rückläufiger Trend, bei Frauen hingegen ein steigender Trend beobachtet werden. Die Inzidenzrate der Frauen ist in den letzten 10 Jahren um durchschnittlich 3,3% pro Jahr,

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

und die Sterberate um durchschnittlich 2,4% pro Jahr angestiegen. Das mediane Alter beträgt bei Erstdiagnose 71 Jahre bei Männern und 69 Jahre bei Frauen. Das mediane Sterbealter liegt bei Männern bei 72 Jahren und bei Frauen bei 71 Jahren [2,3]. In der Altersgruppe 70 bis unter 75 Jahren treten unabhängig vom Geschlecht die häufigsten Erkrankungsfälle auf (siehe Abbildung 2) [20].

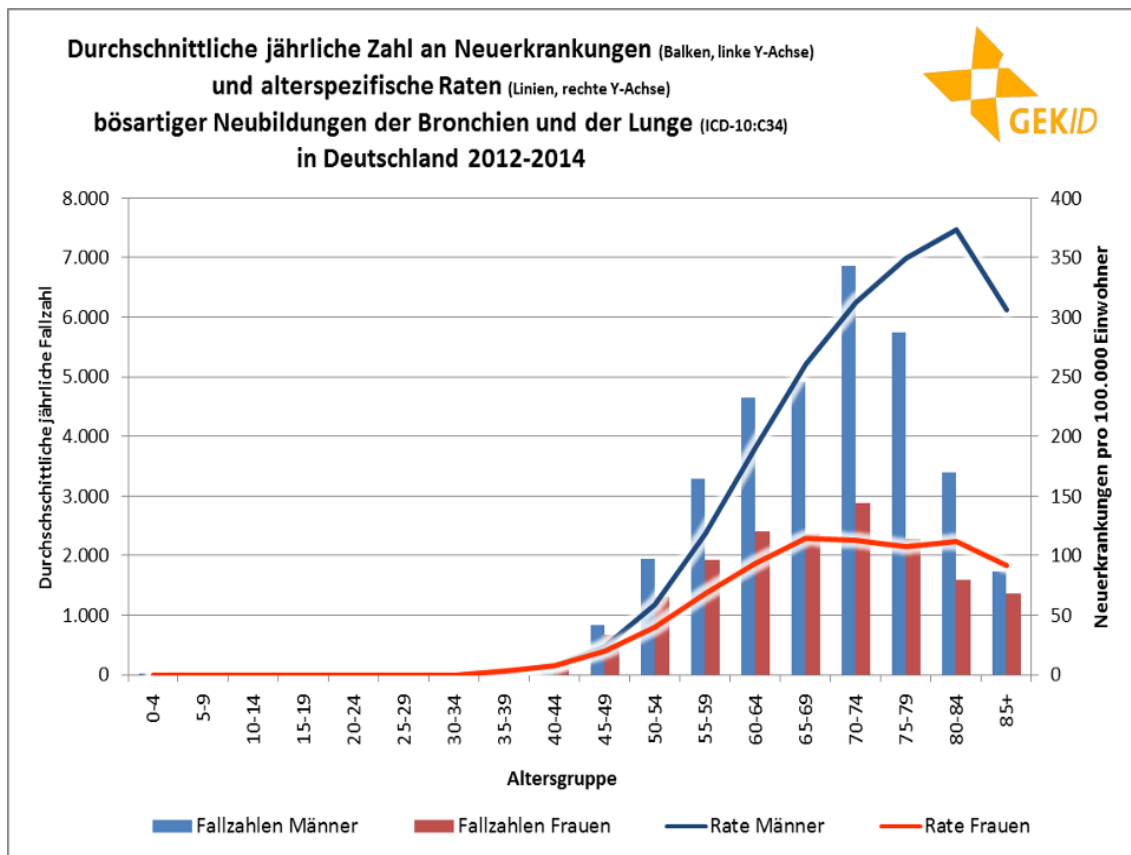
Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in Deutschland



Quelle: RKI 2015 [20]

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Abbildung 2: Altersspezifische Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland



Quelle: RKI 2015 [20]

2.2. Risikofaktoren

Rauchen stellt nach wie vor den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms dar. Im Jahr 2004 wurden von der International Agency for Research on Cancer (IARC) mehr als 100 epidemiologische Studien zum Lungenkarzinomrisiko durch Aktivrauchen neu ausgewertet. Ihre Risikoeinschätzung ergab, dass Dauer und Intensität des Rauchens die wichtigsten Einflussfaktoren sind. Der schädliche Einfluss von Tabakrauchen äußert sich geschlechterunabhängig und beeinflusst alle histologischen Lungenkarzinomtypen vergleichbar stark [2,3,21].

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Weitere exogene Faktoren, wie das Passivrauchen, ionisierende Strahlen (hohe Radonbelastung, medizinische Strahlenexposition), Inhalation von Feinstaub, Dieselmotorabgasen, Asbest, Quarzstäuben und die berufliche Exposition gegenüber verschiedenen chemischer Dämpfe (nach deutscher Berufskrankheiten-Verordnung: Arsen, Beryllium, Cadmium, Chrom, Koksereirohgase, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Siliziumdioxid) [2], gehören ebenfalls zu den bekannten Risikofaktoren, die die Entwicklung eines Lungenkarzinoms begünstigen können. Weiterhin haben Personen, bei denen ein oder mehrere Familienangehörige bereits an Lungenkrebs erkrankt sind, ebenfalls ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankung [21].

2.3. Früherkennung

Die Prognose des Lungenkarzinoms ist stadienabhängig. In den frühen Stadien ist grundsätzlich eine kurative Lokalthherapie möglich, daher sollte die Möglichkeit zur Früherkennung genutzt werden. Die Zeitspanne zwischen ersten bildgebend nachweisbaren Veränderungen und der Diagnose eines Lungenkarzinoms variiert und liegt für die Computertomographie (CT) zwischen 1,38 und 3,86 Jahren [22]. Die Früherkennung mittels CT des Thorax steigert die Identifizierung von Lungenkarzinomen. Im National Lung Cancer Screening Trial (NLST) konnte in einer randomisierten Studie an 53.454 starken Raucherinnen und Rauchern bzw. Ex-Raucherinnen und Ex-Rauchern im Alter von 55-74 Jahren in den USA durch CT-basierte Früherkennung die krebsspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität signifikant gesenkt werden [23]. Diese Daten wurden durch den NELSON-Trial aus den Niederlanden und Belgien bestätigt. Bei Frauen zeigte sich eine deutliche Senkung der

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Lungenkrebs-Mortalität nach 9 Jahren (Hazard Ratio (HR) 0,47). Bei Männern war der Unterschied ebenfalls statistisch signifikant (HR 0,76) [24]. Weitere randomisierte Studien zum CT-Screening stehen aus. In der aktuellen S3-Leitlinie werden für Risikopersonen (aktuelle oder ehemalige Starkraucherinnen und Starkraucher) eine jährliche CT empfohlen [2].

2.4. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC

Die TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms erfolgte bis zum 31.12.2016 auf der Basis der Union for International Cancer Control (UICC) 7 Kriterien [25]. Die TNM-Klassifikation ist jedoch von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) anhand von 100.000 Patientinnen- und Patientendaten überarbeitet worden [26-30]. Seit dem 01.01.2017 ist die neue Stadieneinteilung nach IASLC/UICC8 gültig. Im Vergleich zu der UICC 7 Klassifizierung, wird in der UICC 8 Klassifizierung im Stadium IV zwischen Stadium IVA und Stadium IVB unterschieden. Hierdurch wird der OMD (Oligo Metastatic Disease) (engl. für Oligometastasierte Erkrankung) besondere Gewichtung verliehen, indem eine solitäre Fernmetastase dem Stadium IVA entspricht, während mehrere Fernmetastasen dem Stadium IVB zugeordnet werden [31]. Tabelle 1 und 2 verdeutlichen die TNM-Klassifizierung sowie die Stadieneinteilung.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen
metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Tabelle 1: Beschreibung der TNM-Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project UICC8

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	größter Durchmesser <3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a (min)	Minimal invasives Adenokarzinom
	T1a	größter Durchmesser < oder = 1 cm
	T1b	größter Durchmesser > 1cm oder < oder = 2 cm
	T1c	größter Durchmesser > 2cm oder < oder = 3 cm
	T2	größter Durchmesser > 3 aber < oder = 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura oder tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	Größter Durchmesser > 3 cm < oder = 4 cm
	T2b	Größter Durchmesser > 4 cm < oder = 5 cm
	T3	Größter Durchmesser > 5 cm aber < oder = 7cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus oder parietales Perikard Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	Größter Durchmesser > 7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen	
N (Lymphknoten)	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	M1a	Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall Maligner Pleuraerguss Maligner Perikarderguss
	M1b	isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Quelle: IASLC 2015-2016 [26-31]

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC 8

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
Tx	occulter Tumor	N0	M0
0	T	N0	M0
IA1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1 a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1 (a-b)	N3	M0
	T2 (a-b)	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c

Quelle: IASLC 2016 [31]

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

2.5. Histologie

Eine maligne Entartung des Lungengewebes kann von unterschiedlichen Zellarten ausgehen, so dass die Weltgesundheitsorganisation (WHO/IARC) eine systematische Einteilung des Lungenkarzinoms bezüglich seiner Histologie in SCLC und NSCLC vornimmt. Diese Unterscheidung wird aufgrund von Unterschieden in dem pathologischen Verhalten, in der Prognose und den Therapiemöglichkeiten vorgenommen [2,3]. Das NSCLC ist mit einem Anteil von etwa 85% die häufigere histologische Erscheinungsform [4]. Nach der neuen histologischen Klassifikation der WHO von 2015 werden beim NSCLC folgende Entitäten unterschieden (siehe Tabelle 3) [27]:

Tabelle 3: Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms nach WHO

Zelltyp	Differenzierung
Plattenepithelkarzinom	Verhornend Nicht verhornend basaloid
Adenokarzinom	präinvasiv minimalinvasiv invasiv Varianten
Neuroendokrine Tumore	Karzinoid (typisch und atypisch) Kleinzelliges Karzinom (SCLC) Großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC)

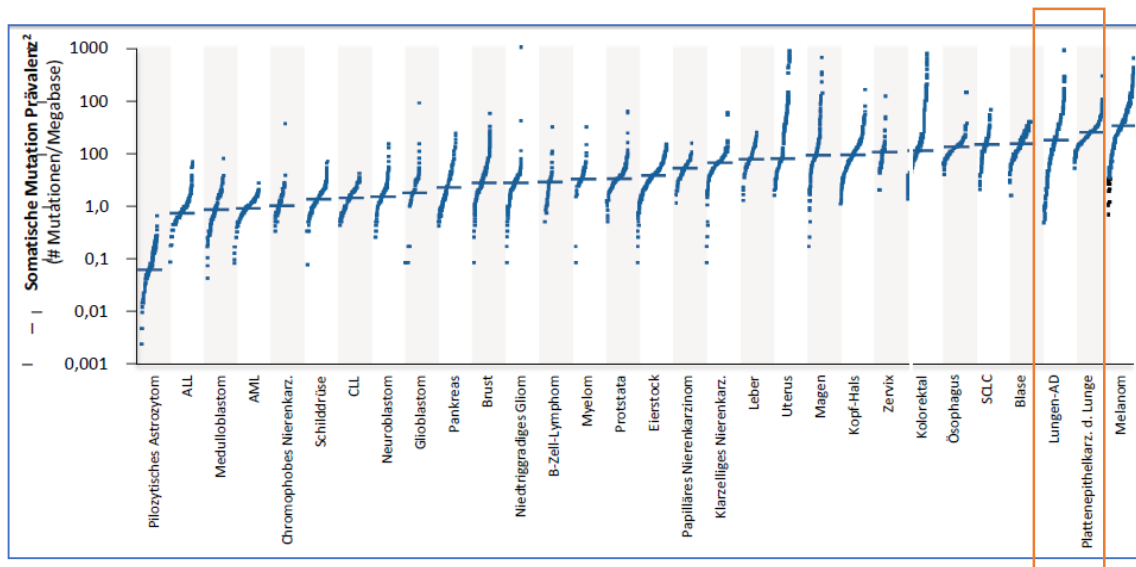
Quelle: Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al. 2015 [27]

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

2.6. Molekulare Subgruppen

Lungenkrebs entsteht in einem komplexen, mehrstufigen Prozess durch die Ansammlung veränderter Moleküle, sowie durch störende Signalübertragungswege auf Basis genetischer Veränderungen [2]. Das NSCLC gehört zu den bösartigen Entartungen mit einer der höchsten Zahl an genetischen Aberrationen. Es weist also eine hohe Tumormutationslast auf (siehe Abbildung 3) [32].

Abbildung 3: Tumormutationslast beim NSCLC



Quelle: Alexandrov LB, Nik.-Zainal S, Wedge, DC et al. 2013 [32]

Das NSCLC gehört außerdem zu den Tumorerkrankungen, bei welcher durch das zunehmende Verständnis von Krebsentstehung auf molekulargenetischer Ebene einige Untergruppen unterschieden werden. Da diese molekularen Veränderungen das Wachstum von Tumorzellen maßgeblich beeinflussen, werden sie auch als Treibermutationen bezeichnet [33,34]. Diese Mutationen zeigen unterschiedliche pathogenetische Wege, z. B. im Vergleich zwischen Raucherinnen und Rauchern und Nichtraucherinnen und Nichtrauchern aber auch innerhalb der histologischen Subgruppen

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

auf. Für einige der zentralen onkogenen Treibermutationen stehen inzwischen zielgerichtete und effizientere Therapieoptionen zur Verfügung, welche unter Umständen auch einen kurativen Ansatz bei Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium bedeuten [5,35].

Folgende therapierbare onkogene Treibermutationen sollten laut der S3-Leitlinie [2] bei allen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV vor Beginn der Therapie erhoben werden:

- EGFR Exon 18-21 Mutationen
- ALK Translokationen
- ROS1 Translokationen
- BRAF V600 Mutationen¹

¹ Aufgrund des thematischen Schwerpunktes der Dissertation wird im Verlauf der Arbeit ausschließlich auf die onkogenen Treibermutationen EGFR, ALK und die Co-Mutation TP53 eingegangen.

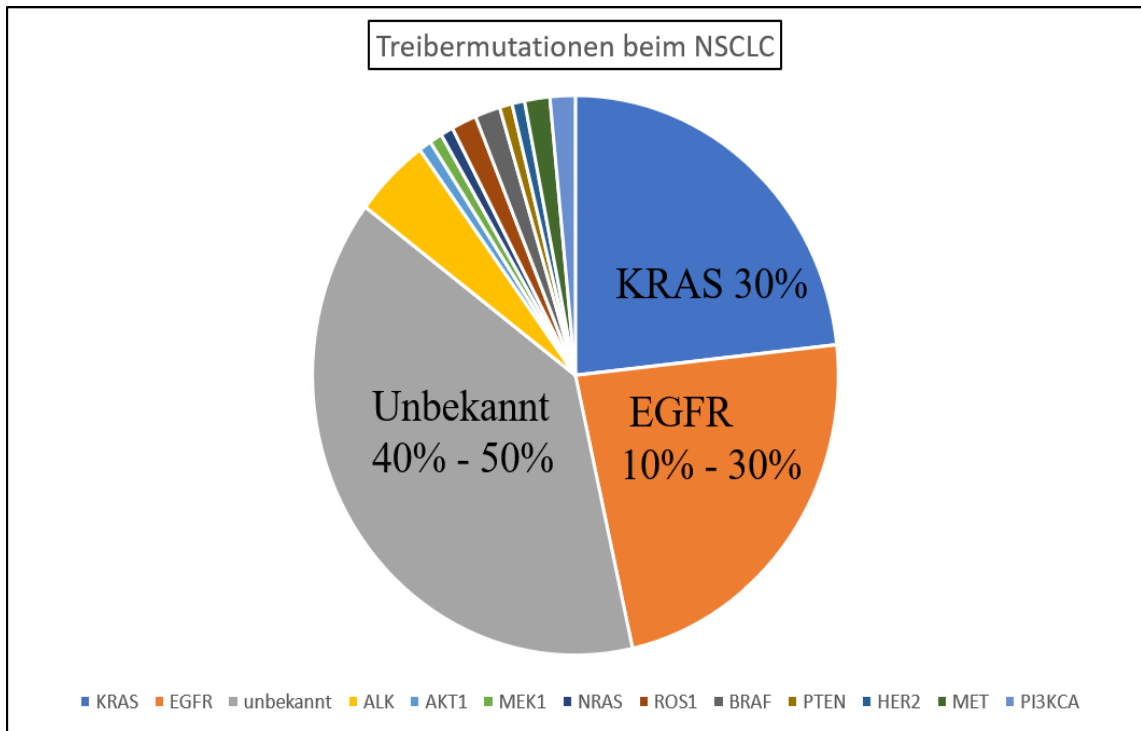
2.6.1. EGFR-Mutationen

EGFR-Mutationen sind Mutationen des EGF (Epidermal Growth Factor) -Rezeptors, welcher zur Unterfamilie der Rezeptor-Tyrosinkinasen gehört. Der EGF-Rezeptor gehört zu den Rezeptoren für Wachstumsfaktoren. Er stimuliert das Zellwachstum und verhindert Apoptose. Bei einem NSCLC kann durch eine aktivierende EGFR-Mutation dieser Rezeptor überaktiviert sein, aufgrund dessen es zu einer ausschlaggebenden Stimulation des Tyrosinkinase-Rezeptors und der nachgeschalteten onkogenen Signaltransduktionskette kommt. Dies führt dazu, dass gesundes Gewebe unkontrolliert in Tumorgewebe auswachsen kann. Die Mutationen liegen in den Exonen 18-21 [36].

Zielgerichtete Medikamente (TKI's oder EGFR-Inhibitoren) können an diesen mutierten EGFR andocken und das permanente Wachstumssignal stören. Patientinnen und Patienten mit einer solchen EGFR-Mutation sollten anstelle einer Chemotherapie mit einer zielgerichteten Therapie behandelt werden [7-16, 18]. Gehäuft tritt eine EGFR-Treibermutation bei nie rauchenden Frauen und bei Patientinnen und Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinomen auf. NSCLC-Patientinnen und -Patienten, die nie geraucht haben, weisen 4–5-mal häufiger eine EGFR-Mutation auf als Raucherinnen oder Raucher [5,35]. Die Inzidenz der EGFR-Mutation liegt zwischen 10% und 30% aller Neuerkrankungen beim NSCLC (siehe Abbildung 4) [37]. In Europa liegen entsprechende Mutationen bei 10-15% der NSCLC-Patientinnen und -Patienten vor. Über 90% der EGFR-Mutationen liegen im Exon 19 oder Exon 21 [5,35].

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Abbildung 4: Onkogene Treibermutationen beim NSCLC



Quelle: nach Ratzinger L, Hauck V, Schlick K et al. 2016 [37]

Aktivierende EGFR-Mutationen haben nicht nur einen positiven, prognostischen Effekt auf das Overall Survival (OS) (engl. für Gesamtüberleben) und das PFS der Patientinnen und Patienten mit einer solchen genetischen Veränderung, sie stellen ebenfalls einen positiven prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit einem EGFR-TKI dar [5,35].

2.6.2. ALK-Mutationen

Translokationen, die das ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase) -Gen betreffen, führen zu dessen dauerhafter Aktivierung und somit zu einem Wachstum von Tumorzellen. Der häufigste Inversionspartner bei der ALK-Translokation ist das EML4 (Echinoderm Microtubule-associated Protein-Like 4) [5,35]. Insgesamt findet sich diese molekulargenetische Subgruppe bei etwa 3-7% der NSCLC-Patientinnen und -Patienten [38,45]. Dieser genetische Defekt tritt in der Regel bei NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit Adenokarzinomen und bei Patientinnen und Patienten jungen Alters, die nie geraucht haben, auf [5,35]. ALK-Translokation gehören ebenfalls zu den Treibermutationen, bei denen durch eine Inhibition der Signaltransduktion ein effektives Tumoransprechen erreicht werden kann [5]. ALK-Mutationen schließen sich mit EGFR-Mutationen in aller Regel aus. Dies bedeutet, dass die genetischen Veränderungen nicht gleichzeitig vorliegen [46].

2.6.3. TP53-Mutationen

Eine besondere Stellung innerhalb der molekulargenetischen Veränderungen nimmt das Tumorsuppressorgen p53 (TP53) ein. Es spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des Zellzyklus und der Apoptose. Mutationen des p53-Gens verursachen einen Defekt und erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Tumorbildung [47]. TP53-Mutationen werden unterschiedlich klassifiziert. Poeta et al. unterscheiden zwischen disruptiven und non-disruptiven Mutationen, wobei disruptive Mutationen, mit einem negativeren Impact auf klinische Endpunkte (OS, PFS, Ansprechen) bei EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten assoziiert sind [48]. Durch eine erweiterte Funktionsanalyse mit

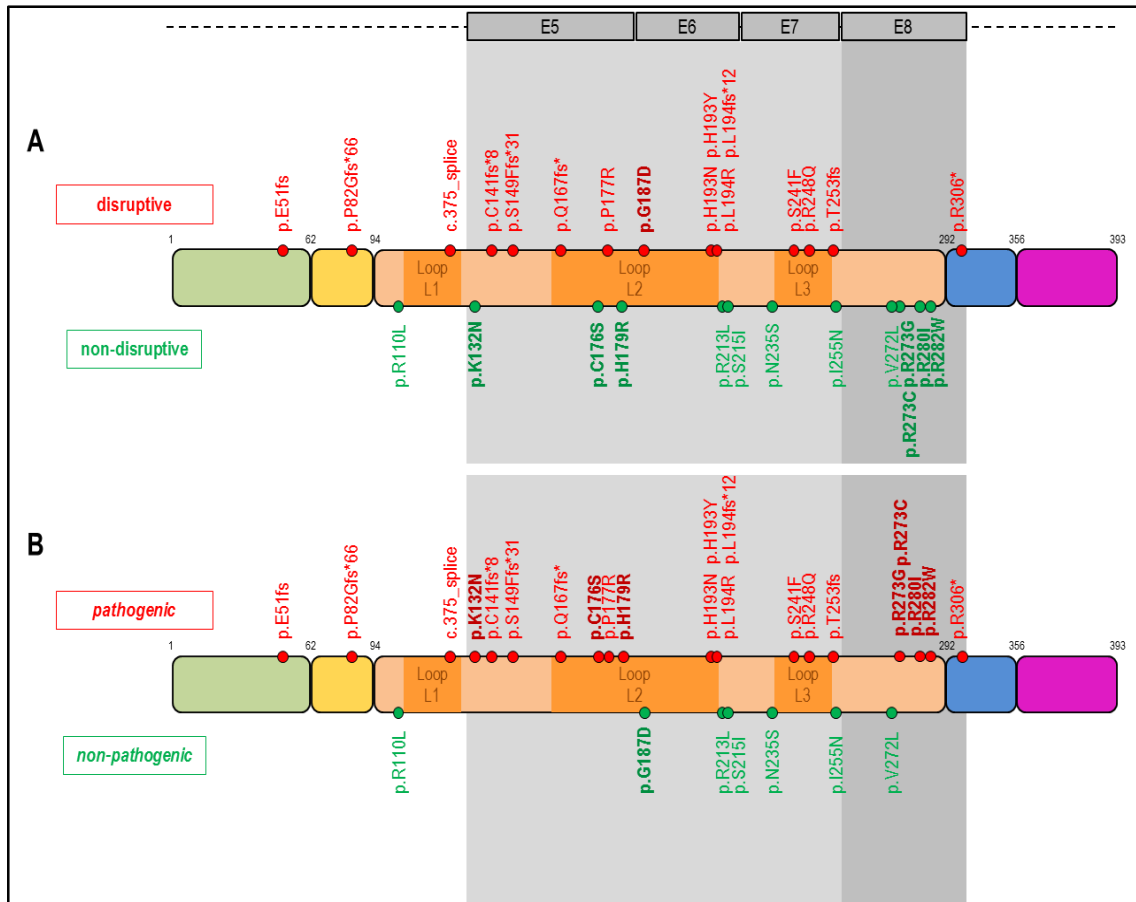
Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

zusätzlichen biophysikalischen Parametern, sowie einer Strukturanalyse, können die biologischen Auswirkungen von TP53-Mutationen genauer vorhergesagt werden. Diese Klassifikation unterscheidet zwischen pathogenen und nicht-pathogenen TP53-Mutationen, wobei die pathogenen Mutationen, mit einem negativeren Impact auf klinische Endpunkte (OS, PFS, Ansprechen) bei EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und Patienten assoziiert sind [49]. Eine dritte Einteilung klassifiziert TP53-Mutationen auf der Basis der Exone [50]. Canale et al. [50] unterscheiden zwischen TP53-Mutationen, die im Exon 8 liegen und in TP53-Mutationen, die in anderen Exonen liegen.

Abbildung 5 zeigt die unterschiedlichen Klassifizierungen einmal im Detail [49]. Der obere DNA-Strang (A) zeigt die Klassifizierung nach Poeta et al. [48] in disruptive (rot) und non-disruptive (grün) TP53-Mutationen. Der untere DNA-Strang (B) zeigt die Klassifikation nach Roeper et al. [49] in pathogene (rot) und nicht-pathogene (grün) TP53-Mutationen. Es wird deutlich, dass nach der erweiterten Klassifikation [49] mehr TP53-Mutationen einen pathogenen Impact aufweisen. Die grau hinterlegten Felder geben die einzelnen Exone, in denen die TP53-Mutationen liegen, an. Der mit E8 gekennzeichnete Bereich, zeigt die TP53-Mutationen im Exon 8, welche einen besonders negativen Impact auf klinische Endpunkte (OS, PFS, Ansprechen) bei EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten aufweisen.

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Abbildung 5: Drei Klassifizierungen der TP53 Co-Mutationen



Quelle: Roepert J et al. 2020 [49]

TP53-Mutationen werden bei Patientinnen und Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC mit einer Häufigkeit von 26% [51] und 41% [52], bis hin zu 49% [49] und 62% [53] identifiziert, abhängig von der Detektionsmethode. Durch eine Mutation im p53-Gen können geschädigte Zellen nicht regelrecht mittels Apoptose eliminiert werden, so dass bei betroffenen Patientinnen und Patienten ein schlechteres Ansprechen auf Chemo- und Strahlentherapie beobachtet wird [47].

2.7. Therapieformen beim NSCLC

Entsprechend der aktuell gültigen S3-Leitlinie zum NSCLC erfolgt die Therapie stadiengerecht. Patienten mit NSCLC haben in frühen (Stadien I und II) und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien (Stadien III) einen kurativen Therapieanspruch. Therapiemöglichkeiten sind Operation, Bestrahlung und Chemotherapie, meist in einer kombinierten Therapie. Grundsätzlich wird in den ersten drei Tumorstadien unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der funktionellen Lungenreserve und weiterer Begleiterkrankungen, primär eine Operation angestrebt. Die weitere Therapieplanung erfolgt auf der Basis feingeweblicher Untersuchung und dem Lymphknotenstatus der Patientinnen und Patienten [2]. Nach dem Nationalen Krebsplan der Bundesregierung und den Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz, unter kritischer Würdigung aller Befunde und dem aktuellen Wissenschaftsstand, Behandlungsstrategien diskutiert und leitlinienkonforme Therapieempfehlungen ausgesprochen werden [54,55].

Beim fortgeschrittenen NSCLC sind die Therapieoptionen begrenzt. Patientinnen und Patienten mit solitären Organmetastasen (Nebenniere, ZNS, Leber, Knochen, Haut) und einem Lungentumor maximal Stadium IIIA, wird eine Lokalthherapie von Primärtumor und Metastasen gefolgt von einer Chemotherapie unter kurativer Intention empfohlen. Für die große Mehrzahl von Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ, sondern verfolgt eine palliative Zielsetzung, die auf Symptomkontrolle und verlängertes Überleben gerichtet ist. Patientinnen und Patienten mit multiplen Metastasen wird eine palliative systemische Therapie unter Berücksichtigung der histologischen und molekulargenetischen Marker angeboten.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Durch die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern hat sich die Prognose vieler Patientinnen und Patienten in den letzten Jahren deutlich verbessert. Darüber hinaus stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung [2].

2.8. Prognoseparameter

Die Prognose der Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC wird unter anderem vom Stadium der Erkrankung, dem Geschlecht, der Histologie, dem Genotyp, dem Allgemeinzustand sowie den Komorbiditäten beeinflusst. Besondere Bedeutung hat das Auftreten von zerebralen Metastasen, da diese ausgeprägt den Allgemeinzustand sowie die Therapiefähigkeit beeinträchtigen und prognostisch in der Regel ungünstig sind [2].

2.9. Ziel der Arbeit

In einer retrospektiven Analyse von Patientinnen- und Patientendaten aus drei zertifizierten Lungenkrebszentren in Norddeutschland (Pius-Hospital Oldenburg, Lungenklinik Bremen-Ost, Lungenklinik Hamburg-Harburg), wurden in dieser Untersuchung Zusammenhänge zwischen Mutationstestung und den erfolgten Therapielinien sowie des Therapieerfolgs bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem NSCLC Stadium IV evaluiert. Es wurden epidemiologische Daten, histologische Befunde und klinische Outcome-Daten erfasst.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Folgende Forschungsfragen wurden beantwortet:

- (A) Wie häufig sind Mutationen des EGF-Rezeptors, Mutationen des Tumorsuppressorgens p53 und ALK-Translokation bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und welche Merkmale weisen sie auf?
- (B) Korrelieren die epidemiologischen Daten der Patientinnen und Patienten sowie die klinischen Outcome-Daten mit dem Mutationsstatus? Einen Schwerpunkt bildet hierbei die Untersuchung der zerebralen Metastasierung der Patientinnen und Patienten, da diese ausgeprägt den Allgemeinzustand sowie die Therapiefähigkeit beeinträchtigen und prognostisch in der Regel ungünstig sind.
- (C) Weisen Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation oder einer ALK-Translokation ein längeres OS, ein längeres PFS und ein besseres Ansprechen auf, wenn sie in der Erstlinientherapie unter Real-World-Bedingungen eine zielgerichtete Therapie (Tyrosinkinaseinhibitor - (TKI)-Therapie) erhalten?
- (D) Welchen Impact haben TP53-Mutationen bei EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten auf das OS, das PFS und das Ansprechen unter einer zielgerichteten Therapie auf Basis dreier unterschiedlicher Klassifizierungen der TP53-Mutationen?

3. Material und Methoden

In Kapitel 3 wird das Studiendesign und die Studienpopulation beschrieben. Darüber hinaus werden die Methodik und die angewendeten statistischen Auswertungsmethoden erläutert.

3.1. Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie wurde als retrospektive, nicht-interventionelle Patientinnen- und Patientenaktenstudie (Registerstudie) konzipiert. Insgesamt wurden 1539 neu diagnostizierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten im Stadium IV (UICC 7/8) ohne Plattenepithelkarzinome aus drei zertifizierten Lungenkrebszentren in Norddeutschland zwischen 2009 und 2018 in die Studie einbezogen und untersucht. Es wurden Routinedaten aus den Datenbanken der jeweiligen Tumordokumentationen der Lungenkliniken extrahiert. 965/1539 (63%) Patientinnen und Patienten wurden molekulargenetisch auf EGFR-, ALK- und TP53-Mutationen getestet.

3.2. Instrumente und Messmethoden

Verschiedene Methoden gemäß der S3-Leitlinie zum NSCLC wurden zur Mutationstestung herangezogen [2]. Durch das vor allem in den letzten Jahren zunehmende Wissen über relevante therapeutische Konsequenzen für Patientinnen und Patienten mit molekulargenetischen Aberrationen, sind valide Testverfahren entwickelt worden [5]. Seit 2012 wird eine umfassende Analyse mittels einem Multiplex-Test in Kombination mit hochsensitiver Tiefensequenzierung angeboten, der auch seltene

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Genveränderungen in kleinsten Gewebeproben zuverlässig nachweist. [35]. Neben der Sanger Sequenzierung und dem Cobas-Testverfahren wurde ebenfalls das neuartige Verfahren des Next-Generation-Sequencing (NGS) zur Identifizierung von unterschiedlichen Mutationen angewendet [2]. Bei einer molekulargenetischen Untersuchung wurde die Tumor-DNA aus dem Gewebe extrahiert und auf EGFR, ALK, TP53 sowie weitere therapeutisch relevante Gene untersucht. Die TP53-Mutationen wurden nach drei unterschiedlichen Algorithmen klassifiziert: (1) nach der Klassifizierung von Poeta et al. [48] in disruptive und non-disruptive TP53-Mutationen, (2) durch einen erweiterten Algorithmus nach Roeper et al. [49] basierend auf Poeta et al. [48] in pathogene und nicht-pathogene TP53-Mutationen [49] und (3) nach Canale et al. [50] auf Basis der Exone in TP53 Exon 8-Mutationen und TP53 nicht-Exon 8-Mutationen.

Die Routinedaten aus den einzelnen Lungenkliniken wurden dokumentiert. Darüber hinaus wurde zur Vervollständigung der Datensammlung durch Bearbeitung der computerarchivierten Originalakten (bestehend aus Tumorkonferenzprotokollen, Arztbriefen, Pflegeinformationen, OP-Protokollen, Visite-Besprechungen) manuell nach Informationen gesucht. Das Studienprotokoll wurde vor Studienbeginn der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Oldenburg zur berufsrechtlichen Beratung vorgelegt und für positiv erklärt. Der Zugang zu den benötigten Studiendaten ist durch die Einwilligungserklärung der einzelnen Patientinnen und Patienten aus den einzelnen Lungenkliniken, die die Auswertung ihrer Daten zu Qualitätssicherungsmaßnahmen und wissenschaftlichen Projekten erlaubten, gesichert wurden. Die Studiendaten wurden in einer computerbasierten, kennwortgeschützten Datenbank gespeichert. Anschließend wurden die Patientinnen- und Patientendaten gemäß den datenschutzrechtlichen

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Bedingungen pseudonymisiert. Mittels Vergabe eines Pseudonyms wurde die Feststellung der Identität, der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, ausgeschlossen. Pseudonymisiert bedeutet, dass ein Nummern- und/oder Buchstabencode verwendet wurde. Eine nachträgliche Zuordnung der Daten zu einer bestimmten Person ist nur mit Hilfe einer Art "Schlüssel", der in der Studienzentrale verwaltet wurde, möglich.

3.3. Statistische Analyse

Die Studienpopulation von 1539 primären Fällen aus drei zertifizierten Lungenkrebszentren wurde deskriptiv in einer entsprechenden Datenmatrix in dem Statistikprogramm IBM SPSS 24/25 beschrieben. Die klinischen Charakteristika der NSCLC-Patientinnen und -Patienten, die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Mutationen, sowie die Test- und Mutationsraten wurden deskriptiv ausgewertet. Zur graphischen Darstellung der deskriptiven Ergebnisse wurden Balken- und Kreisdiagramme verwendet. Zur Abschätzung der Risikodifferenzen bezogen auf das Auftreten zerebraler Metastasen, primär und im Verlauf der Erkrankung, wurde eine Subgruppenanalyse bezüglich des molekularen Testergebnisses sowie des Geschlechts, des Raucherstatus, der histologischen Tumorklassifikation und der möglichen Therapieformen mittels Berechnung der Odds Ratio (OR) durchgeführt. Hierzu wurde ein Konfidenzintervall von 95% zu Grunde gelegt, was einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ entspricht. Um die unterschiedlichen klinischen Endpunkte, das OS, das PFS und das Ansprechen auf die Therapie zu untersuchen, wurden explorativ nicht-parametrische Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Berechnungen durchgeführt. Zur Berechnung der p-Werte wurde der Log-Rang-Test angewendet. Darüber hinaus wurden

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

zur Untersuchung multikausaler Zusammenhänge zwischen den klinischen Charakteristika und den klinischen Endpunkten (OS, PFS, Ansprechen) multivariate Überlebenszeitmodelle (Cox-Regressionsmodell) geschätzt. Die Ergebnisse werden als Hazard Ratio mit 95%-igen Konfidenzintervall und den dazugehörigen p-Werten angegeben. Fehlende Werte wurden für die multivariaten Modelle durch multiple Imputation ersetzt.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchung werden wie folgt dargestellt: (1) es erfolgt eine deskriptive Beschreibung der klinischen Charakteristika des Studienkollektivs, (2) es werden die klinischen Endpunkte OS und PFS mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und (3) es werden die Ergebnisse der multivariaten Analyse aufgezeigt.

4.1. Deskriptive Ergebnisse

Zur Beantwortung der Forschungsfragen (A) und (B) werden in diesem Unterkapitel die deskriptiven Ergebnisse dargestellt. Am Beginn wird kurz auf das Gesamtkollektiv eingegangen und im Anschluss daran werden die drei mutationsbezogenen Studienkohorten (EGFR, ALK, TP53) im Einzelnen vorgestellt.

4.1.1. Gesamtes Studienkollektiv

1539 NSCLC-Patientinnen und -Patienten im Stadium IV ohne Plattenepithelkarzinome wurden in die Studie einbezogen und untersucht. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten betrug 65 Jahre. Die Altersspanne der Patientinnen und Patienten lag zwischen 31 und 95 Jahren. In der Altersgruppe 50-69 Jahre befanden sich 55% (n=847/1539) der Patientinnen und Patienten. Die Mehrheit der Studienpopulation war mit 59% (n=908/1539) männlichen Geschlechtes. Die Mehrheit der untersuchten Patientinnen und Patienten waren aktuelle oder ehemalige Starkraucherinnen oder Starkraucher. 275 Patientinnen und Patienten haben nie oder nur leicht geraucht. Der Anteil der Never

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

smoker² war mit 14,6% (n=209/1425) mehr als drei Mal so hoch wie der Anteil der Light smoker³ mit 4,6% (n=66/1425). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten wiesen einen Performance Status (ECOG) von 0 oder 1 (77,6%, n=1157/1491) auf. 22,4% (n=334/1491) der Patientinnen und Patienten sind bereits bei der Erstdiagnose arbeitsunfähig (ECOG 2-4). In Tabelle 4 werden die klinischen Charakteristika genauer dargestellt.

² Never smoker sind Personen, die unter 100 Zigaretten in ihrem Leben geraucht haben [56].

³ Light smoker sind Personen, die unter 10 pack years (täglich konsumierte Zigarettenpackungen (Inhalt ca. 20 Stück) wird mit der Zahl der Raucherjahre multipliziert) mit einem Raucherstopp von 15 Jahren, geraucht haben [57].

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patientinnen und Patienten (n=1539)

Alter n=1539	Altersspanne	Mittelwert	Median	Altersgruppe			
	31-95 Jahre	65 Jahre	65 Jahre	bis 49 Jahre	50-69 Jahre	70-89 Jahre	90+ Jahre
				7,6% (n=117)	55% (n=847)	37,2% (n=577)	0,2% (n=3)
Geschlecht n=1539	Männlich	Weiblich					
	59% (n=908)	41% (n=631)					
Raucherstatus n=1425*	Never smoker	Light smoker	Ehemalige Starkraucher	Aktuelle Starkraucher			
	14,7% (n=209)	4,6% (n=66)	34,4% (n=491)	46,2% (n=659)			
ECOG n=1491**	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3	ECOG 4		
	37,6% (n=560)	40% (n=597)	15,9% (n=237)	5,3% (n=79)	1,2% (n=18)		

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

*bei 114 (7,4%) Patientinnen und Patienten Raucherstatus nicht eruierbar

**bei 48 (3,1%) Patientinnen und Patienten ECOG nicht eruierbar

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

4.1.2. EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten

Zwischen 2009 und 2018 wurden 965/1539 (63%) Patientinnen und Patienten molekulargenetisch auf eine EGFR-Mutation untersucht. Bei 148 Patientinnen und Patienten wurde eine aktivierende EGFR-Mutation detektiert. Bezogen auf die getesteten Patientinnen und Patienten ergibt dies eine Mutationsrate von 15,3% (n=148/965). 92% (n=136/148) der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten wiesen eine EGFR-Mutation im Exon 19 oder Exon 21 auf. Von 148 EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten wurden 113 (76,3%, n=113/148) initial innerhalb der ersten 21 Tage nach Diagnosestellung molekulargenetisch untersucht.

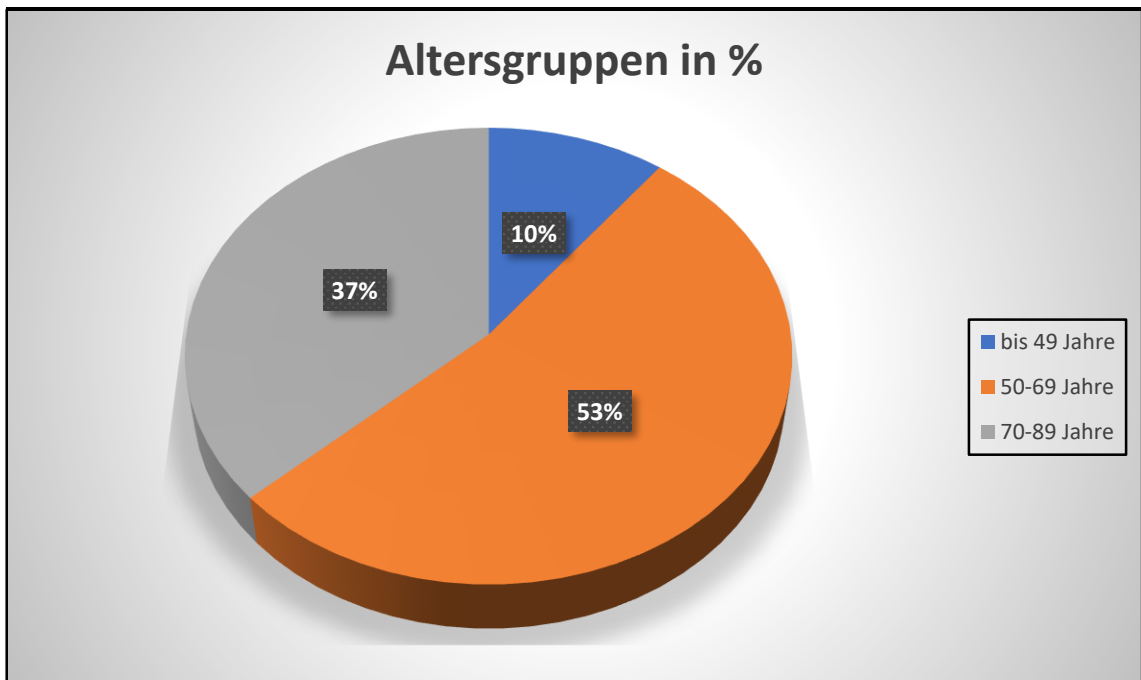
Alter

Die EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten waren im Median 65 Jahre alt. Die Altersverteilung lag zwischen 38 und 85 Jahren. Am häufigsten trat eine EGFR-Mutation in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren auf. Abbildung 6 zeigt die prozentuale Verteilung der EGFR-Mutationen in den jeweiligen Altersgruppen im Detail.

Die meisten EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten waren in der Altersgruppe 50-69 Jahre (52,7%, n=78/148). Die Chance auf eine EGFR-Mutation lag in der Altersgruppe 50-69 Jahre 3,7-mal höher als in der Altersgruppe bis 49 Jahre (OR 3,66; 95% KI: 1,98-6,78). Einen signifikanten Unterschied gab es zwischen der Altersgruppe bis 49 Jahre und 50-69 Jahre ($p < 0,001$).

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Abbildung 6: Altersgruppen der EGFR mutierten Patientinnen und Patienten (n=148)



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

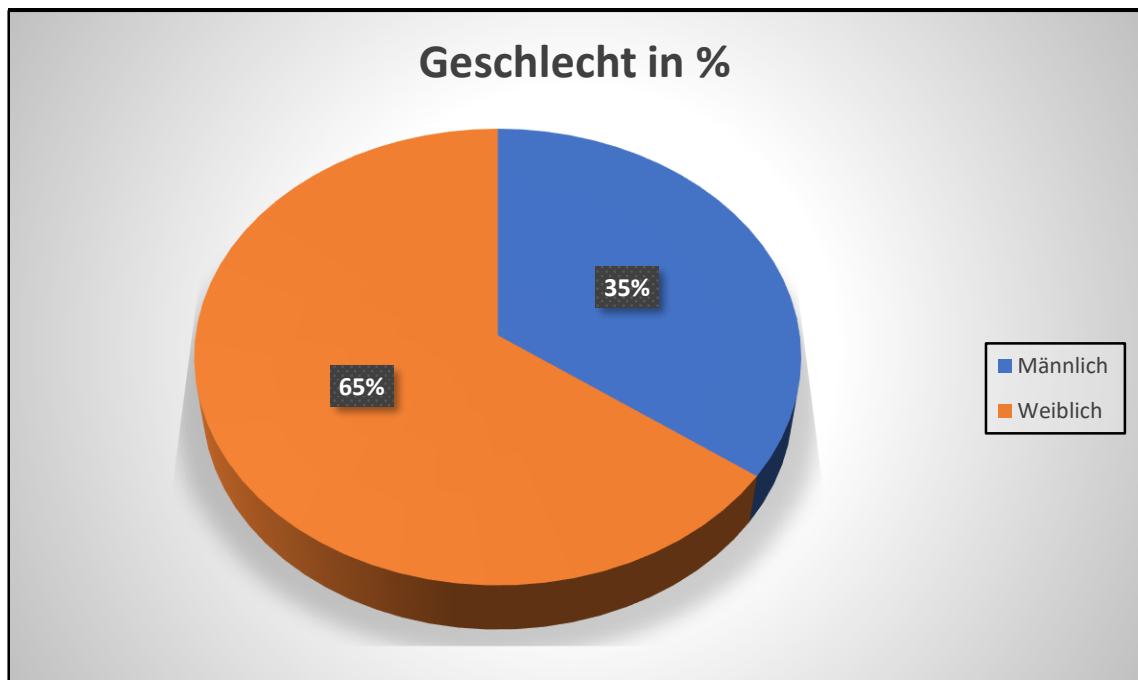
Geschlecht

65% (n=96/148) der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten waren weiblich. Abbildung 7 zeigt die Geschlechterverteilung der 148 EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten im Detail.

Die Berechnung des Odds Ratio zeigte, dass Frauen eine 1,8-mal höhere Chance auf eine EGFR-Mutation haben als Männer (OR 1,84; 95% KI: 1,22-2,77). Der signifikante p-Wert von <0,001 zeigte ebenfalls eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer EGFR-Mutation und dem weiblichen Geschlecht

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Abbildung 7: Geschlechterverteilung der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten (n=148)



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Raucherstatus

Von den 148 EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten waren 74 Never/Light smoker (50%, n=77/148⁴). Abbildung 8 zeigt die prozentuale Verteilung des Rauchverhaltens der 148 EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten im Detail.

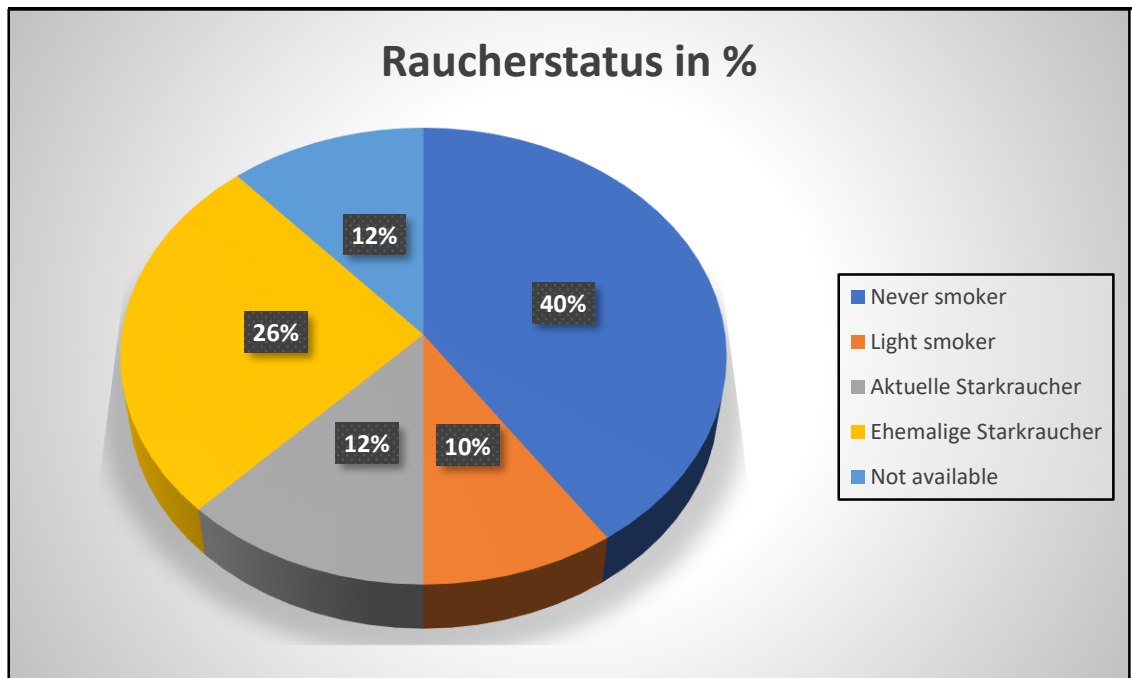
Prozentual die größte Chance auf eine EGFR-Mutation hatten Patientinnen und Patienten, die nie geraucht haben (40,5%, n=60/148). Die Berechnung des Odds Ratio zeigte, dass Patientinnen und Patienten, die nie geraucht haben, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die aktuell stark rauchen, eine 3,3-mal höhere Chance auf eine EGFR-Mutation aufwiesen (OR 3,33; 95% KI: 1,87-5,91). Der signifikante p-Wert von <0,001 verdeutlichte die Assoziation zwischen dem Auftreten einer EGFR-Mutation

⁴ Bei 17 (11,4%, n=17/148) Patientinnen und Patienten konnte kein Raucherstatus eruiert werde.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

und dem Never smoker-Status. Darüber hinaus zeigten die Daten aus der Studienkohorte, dass leicht- oder nie rauchende Frauen eine 3,7-5,3-mal höhere Chance auf eine EGFR-Mutation hatten als aktuelle Starkraucherinnen (Light smoker: OR 3,72, 95% KI: 1,39-9,99; $p < 0,00$; Never smoker: OR 5,33, 95% KI: 2,64-10,74; $p < 0,001$). Bei leicht- oder nie rauchenden Männern lag die Chance auf eine EGFR-Mutation zwischen 8,6-11,7-mal höher als bei aktuellen Starkrauchern (Light smoker: OR 8,61, 95% KI: 2,65-27,88; $p < 0,00$; Never smoker: OR 11,74, 95% KI: 4,55-30,26; $p < 0,001$).

Abbildung 8: Rauchverhalten der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten (n=148)



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

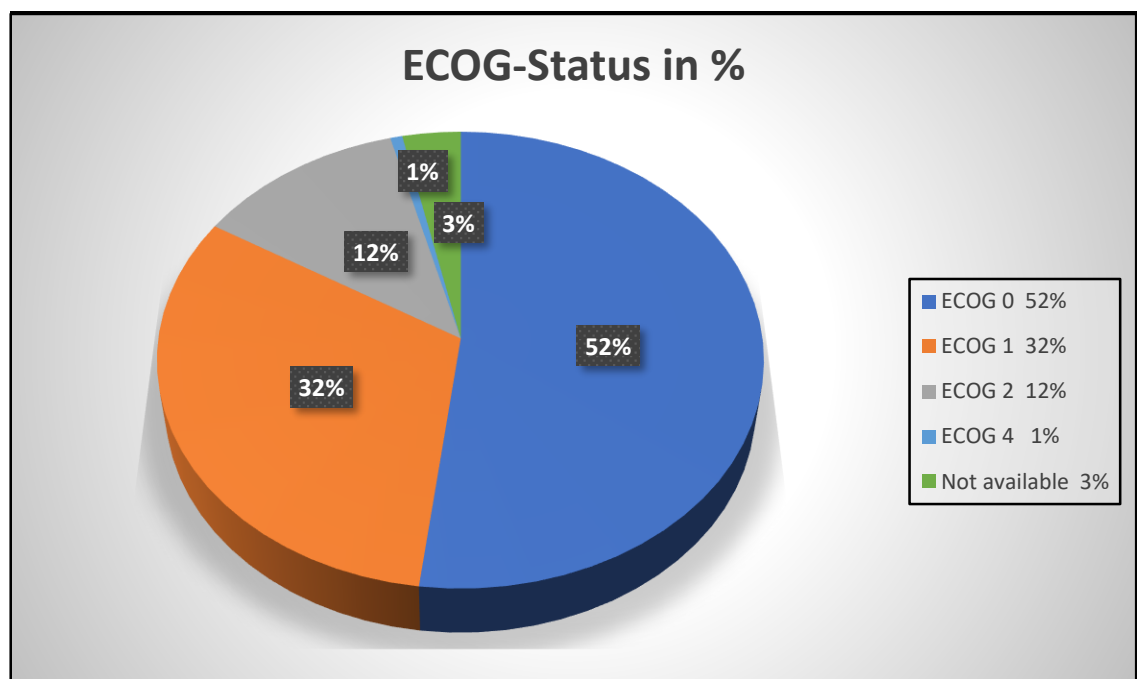
Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

ECOG-Status

83,8% der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten wiesen einen Performance Status von 0 oder 1 (n=124/148⁵) bei Erstdiagnose auf, d.h. die Patientinnen und Patienten wiesen keine physischen Einschränkungen auf. Abbildung 9 zeigt die prozentuale Verteilung der ECOG-Stufen im Detail.

Die Berechnung des Odds Ratio zeigte, dass Patientinnen und Patienten mit einem ECOG von 0 eine 3,7-mal höhere Chance auf eine EGFR-Mutation haben, als Patientinnen und Patienten mit einem ECOG von 2 (OR 3,68; 95% KI: 2,02-6,70). Der signifikante p-Wert von <0,001 verdeutlichte die Assoziation zwischen einem niedrigeren ECOG-Status und dem Auftreten einer EGFR-Mutation.

Abbildung 9: Verteilung des Performance Status (n=148)



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

⁵ Bei vier (2,7%, n=4/148) Patientinnen und/oder Patienten konnte kein ECOG-Status eruiert werden.

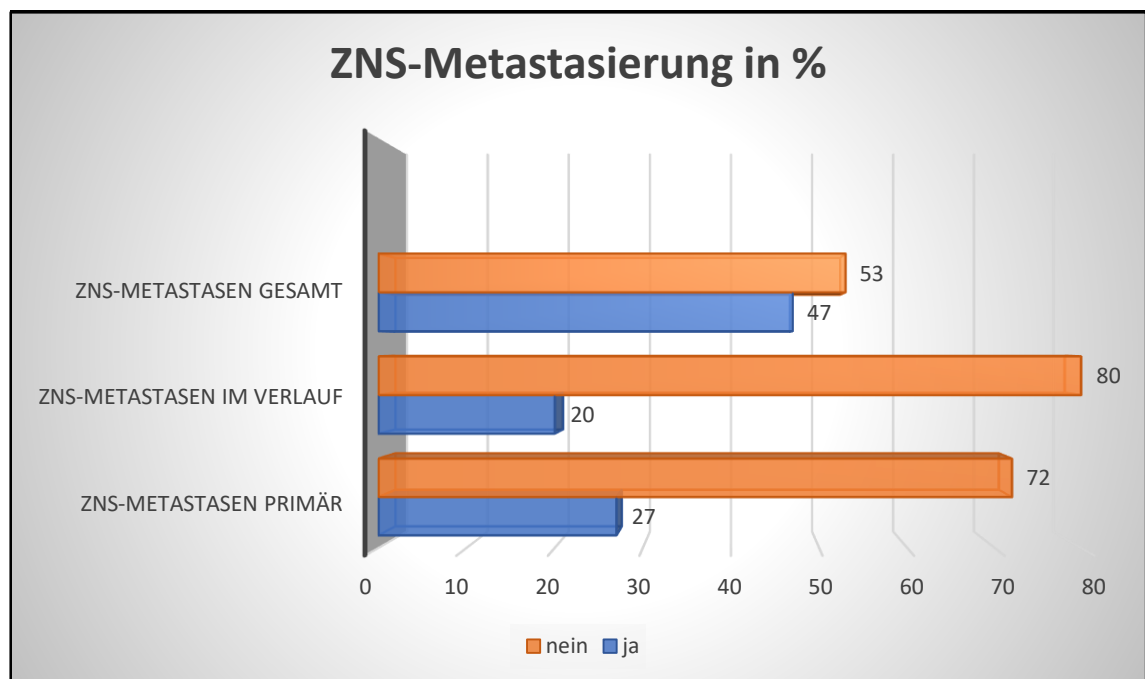
Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

ZNS

47,3% (n=70/148) der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten entwickelten primär oder im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen des ZNS. Abbildung 10 zeigt die prozentuale Verteilung der ZNS-Metastasen bei Erstdiagnosestellung sowie im weiteren Verlauf der Erkrankung im Detail.

Die Berechnung des Odds Ratio zeigte, dass Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation ein 1,4-mal höheres Risiko auf eine ZNS-Metastasierung bei Diagnosestellung aufwiesen, als im Verlauf der Erkrankung (OR 1,41; 95% KI: 0,83-2,39).

Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der ZNS-Metastasierung (n=148)



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

4.1.3. ALK-mutierte Patientinnen und Patienten

Neben der EGFR-Mutation spielen ebenfalls ALK-Translokationen eine wichtige Rolle für den Einsatz von zielgerichteten Therapien bei Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC im Stadium IV. Zwischen 2009 und 2016 wurden 52% (n=423/813) der Patientinnen und Patienten molekulargenetisch auf eine ALK-Translokation getestet. Bei 26 (6,1%, n=26/423) Patientinnen und Patienten wurde eine EML4-ALK-Translokation detektiert. Von 26 ALK-mutierten Patientinnen und Patienten wurden 18 (69,2%, n=18/26) initial innerhalb der ersten 21 Tage nach Diagnosestellung molekulargenetisch untersucht.

Alter

Das mediane Alter der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten lag bei 59 Jahren. Die Patientinnen und Patienten waren zwischen 36 Jahren und 79 Jahren alt. Tabelle 5 zeigt die Altersverteilung und die weiteren klinischen Charakteristika der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten im Detail. Bezogen auf die Altersgruppen hatten Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe 50-69 Jahre prozentual die größte Chance auf eine ALK-Mutation. Das Odds Ratio zeigte eine 3-mal höhere Chance auf eine ALK-Mutation in der Altersgruppe 50-69 Jahre im Vergleich zu der Altersgruppe 70-89 Jahre (OR 3,00; 95% KI: 0,95-9,46).

Geschlecht

53,8% (n=14/26) der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten waren weiblich. Tabelle 5 zeigt die Geschlechterverteilung und weitere klinischen Charakteristika der 26 ALK-mutierten Patientinnen und Patienten im Detail. Die Berechnung des Odds Ratio zeigte

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

ebenfalls, dass es keinen Unterschied zwischen Frauen und Männern bei der Chance auf eine ALK-Mutation gab (OR 1,16; 95% KI: 0,45-2,99).

Raucherstatus

Von den 26 ALK-mutierten Patientinnen und Patienten waren 15 Never/Light smoker (57,7%, n=15/26). Tabelle 5 zeigt die prozentuale Verteilung des Rauchverhaltens der 26 ALK-mutierten Patientinnen und Patienten im Detail. Prozentual die größte Chance auf eine ALK-Mutation hatten Patientinnen und Patienten, die nie geraucht haben (42,3%, n=11/26). Die Berechnung des Odds Ratio zeigte, dass Patientinnen und Patienten, die nie geraucht haben, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die aktuell stark rauchen, eine 2,7-mal höhere Chance auf eine ALK-Mutation aufwiesen (OR 2,75; 95% KI: 0,77-9,76).

ECOG-Status

92,3% (n=24/26) der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten wiesen einen Performance Status von 0 oder 1 bei Erstdiagnose auf. Tabelle 5 zeigt die prozentuale Verteilung der ECOG-Stufen im Detail. Die Berechnung des Odds Ratio zeigte, dass Patientinnen und Patienten mit einem ECOG von 0 eine 7-mal höhere Chance auf eine ALK-Translokation haben, als Patientinnen und Patienten mit einem ECOG von 2 (OR 7,00; 95% KI: 1,44-33,92). Der signifikante p-Wert von <0,01 verdeutlichte die Assoziation zwischen einem guten Performance Status und dem Auftreten einer ALK-Mutation.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

ZNS

50% (n=13/26) der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten entwickelten primär oder im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen des ZNS. Tabelle 5 zeigt die prozentuale Verteilung der ZNS-Metastasen bei Erstdiagnosestellung sowie im weiteren Verlauf der Erkrankung. Die Berechnung des Odds Ratio zeigte, dass es keinen Unterschied zwischen einer ZNS-Metastasierung bei Erstdiagnose sowie im weiteren Verlauf der Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit einer ALK-Mutation gab (OR 1,21; 95% KI: 0,35-4,11).

Tabelle 5: Klinische Charakteristika der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten (n=26)

Alter n=26	Altersspanne	Mittelwert	Median	Altersgruppe			
	36-79 Jahre	59 Jahre	59 Jahre	bis 49 Jahre	50-69 Jahre	70-89 Jahre	90+ Jahre
				23% (n=6)	58% (n=15)	19% (n=5)	0% (n=0)
Geschlecht n=26	Männlich	Weiblich					
	46% (n=12)	54% (n=14)					
Raucherstatus n=24*	Never smoker	Light smoker	Ehemalige Starkraucher	Aktuelle Starkraucher			
	42,3% (n=11)	15,4% (n=4)	19,2% (n=5)	15,4% (n=4)			
Performance Status n=26	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3	ECOG 4		
	53,8% (n=14)	38,5% (n=10)	7,7% (n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)		
ZNS- Metastasierung primär n=26	primär ja			primär nein			
	23% (n=6)			77% (n=20)			
ZNS- Metastasierung im Verlauf n=25**	im Verlauf ja			im Verlauf nein			
	27% (n=7)			69,2% (n=18)			

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

*bei 7,7% (n=2/26) Patientinnen und Patienten Raucherstatus nicht eruiert

**bei 3,8% (n=1/26) Patientinnen und Patienten ZNS-Status im Verlauf nicht eruiert

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

4.1.4. EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten mit TP53-Mutation

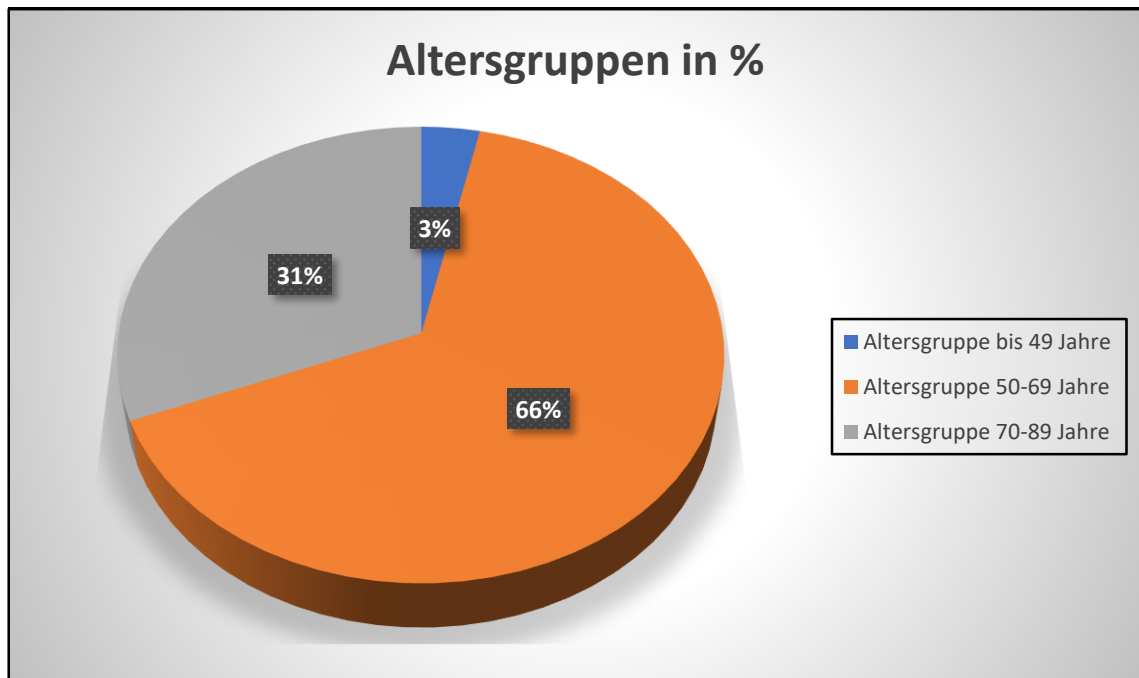
Als dritte Studienkohorte wurden EGFR-mutierte NSCLC IV-Patientinnen und -Patienten, die auf eine TP53 Co-Mutation getestet worden sind, in der vorliegenden Dissertation untersucht. Zwischen 2009 und 2016 wurden 75 EGFR-mutierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten auf eine TP53-Mutation getestet. Bei 78,7% (n=59/75) der Patientinnen und Patienten war die Testung erfolgreich. Bei 21,3% (n=16/75) der Patientinnen und Patienten konnte auf Grund von zu wenig Tumormaterial keine erfolgreiche Testung durchgeführt werden. TP53-Mutationen wurden bei 49,2% (n=29/59) der erfolgreich getesteten EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten detektiert und nach drei unterschiedlichen Klassifizierungen kategorisiert.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Alter

Das mediane Alter der dritten Studienkohorte lag bei 66 Jahren, zwischen 45 und 85 Jahren. Tabelle 6 zeigt die klinischen Charakteristika im Detail. Die meisten Patientinnen und Patienten waren zwischen 50-69 Jahre alt (45,3%, n=34/75). Abbildung 11 zeigt die Verteilung der Altersgruppen der EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit einer TP53-Mutation.

Abbildung 11: Altersverteilung der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation (n=29)



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

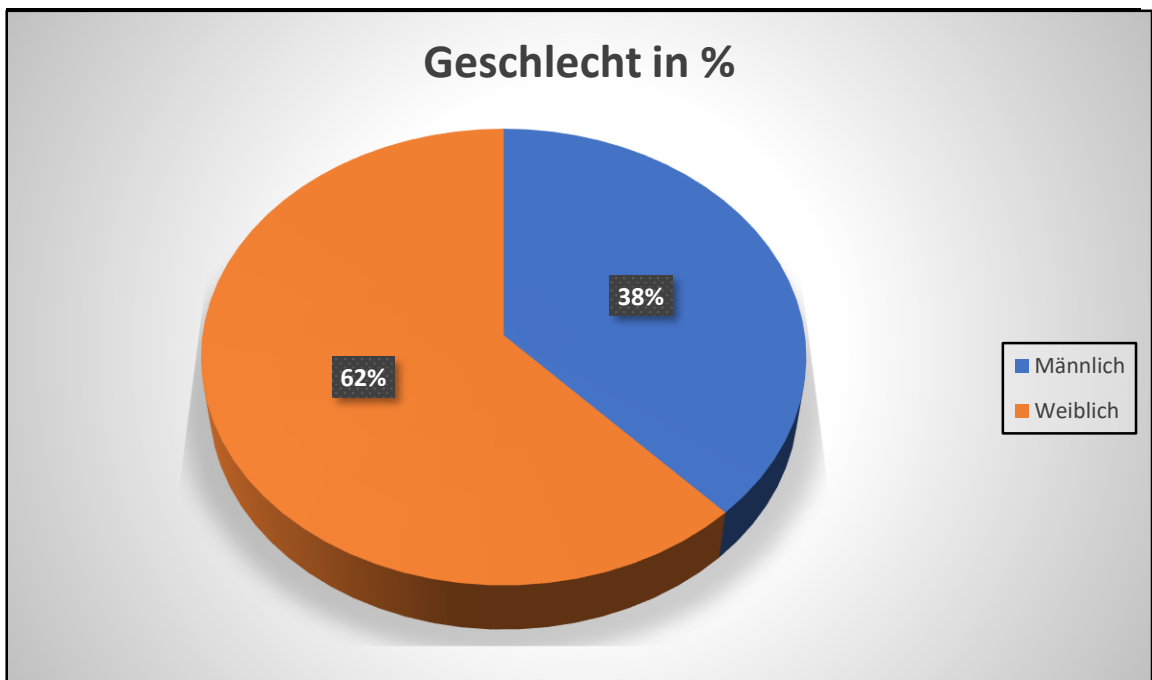
Die Berechnung des Odds Ratio zeigte, dass EGFR-mutierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten zwischen 50 und 69 Jahren ein 2,8-mal höheres Risiko auf eine TP53 Co-Mutation hatten, als Patientinnen und Patienten mit einem TP53-Wildtype-Status (OR 2,80; 95% KI:1,02-7,67). Der signifikante p-Wert von <0,04 verdeutlichte diesen Unterschied.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Geschlecht

69,3% (n=52/75) der dritten Studienkohorte waren weiblich. Tabelle 6 zeigt die Geschlechterverteilung und weitere klinische Charakteristika im Detail. Werden die Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation betrachtet, waren 62% (n=18/29) weiblichen Geschlechts. Abbildung 12 zeigt die prozentuale Verteilung der Geschlechter. Die Berechnung des Odds Ratio zeigte ein 1,3-mal höheres Risiko auf eine TP53-Mutation bei Männern im Vergleich zu Frauen (OR 1,38; 95% KI: 0,56-3,38).

Abbildung 12: Geschlechterverteilung der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation (n=29)



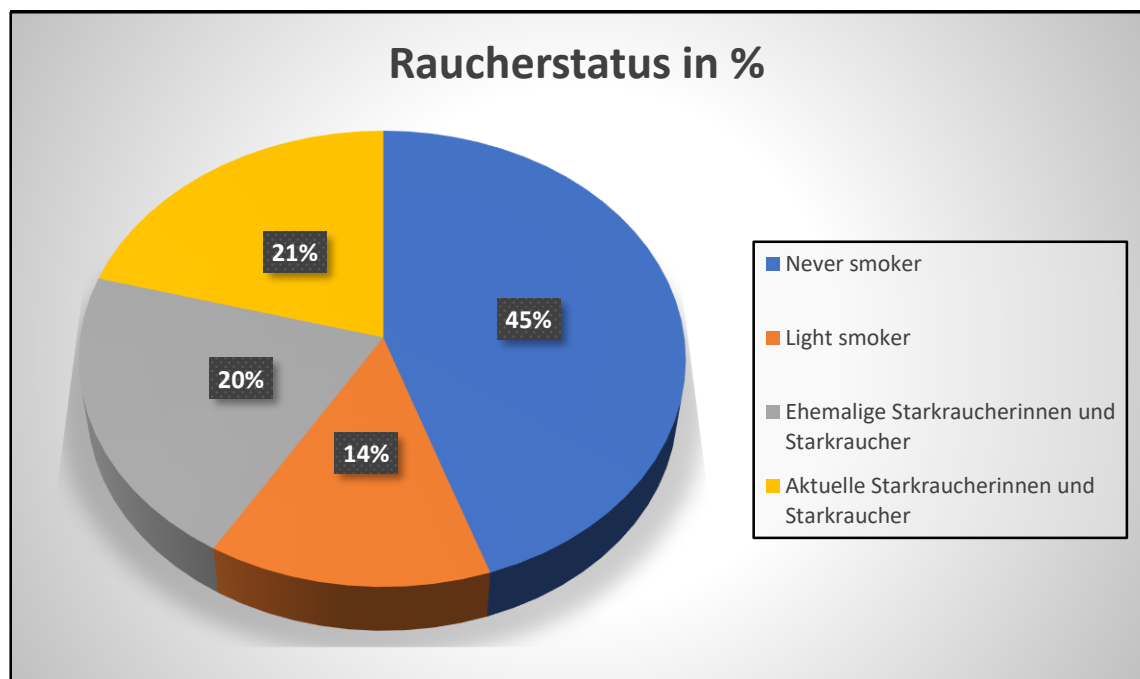
Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Raucherstatus

68% (n=51/75) der auf eine TP53-Mutation getesteten EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten waren Never oder Light smoker. In Tabelle 6 wird der Raucherstatus der Patientinnen und Patienten im Detail dargestellt. Bezogen auf die positiv getesteten TP53-Patientinnen und -Patienten waren 58,6% (n=17/29) Never oder Light smoker. In Abbildung 13 wird die prozentuale Verteilung des Raucherstatus im Detail dargestellt.

Abbildung 13: Verteilung des Raucherstatus der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation (n=29)



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

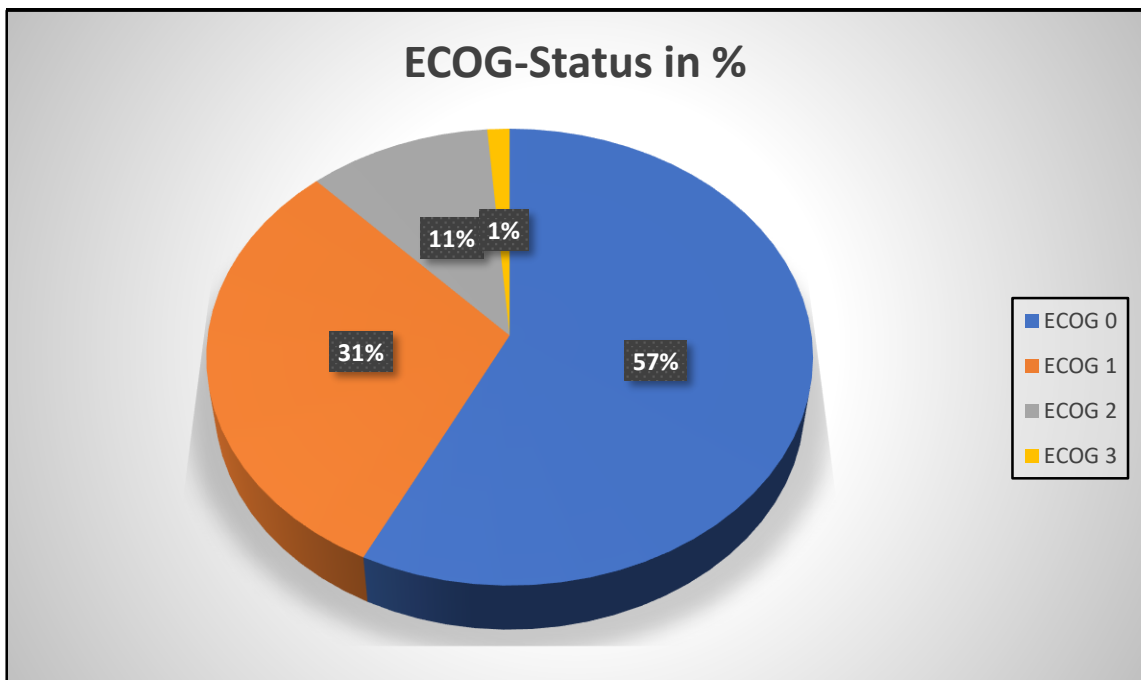
Das Odds Ratio gab an, dass Patientinnen und Patienten, die aktuell stark rauchen, ein 1,5-mal höheres Risiko auf eine TP53-Mutation hatten, als Patientinnen und Patienten, die nur leicht geraucht haben (OR 1,50; 95% KI: 0,38-5,87).

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

ECOG-Status

88% (n=66/75) der dritten Studienkohorte wiesen einen ECOG von 0 oder 1 auf. Tabelle 6 zeigt den ECOG-Status und weitere klinische Charakteristika im Detail. Bezogen auf die TP53-mutierten Patientinnen und Patienten wies die Mehrheit einen ECOG von 0 oder 1 auf (93%, n=27/29). Abbildung 14 zeigt die Verteilung der ECOG-Stufen der 29 TP53-mutierten Patientinnen und Patienten.

Abbildung 14: Verteilung des ECOG-Status der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation (n=29)



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

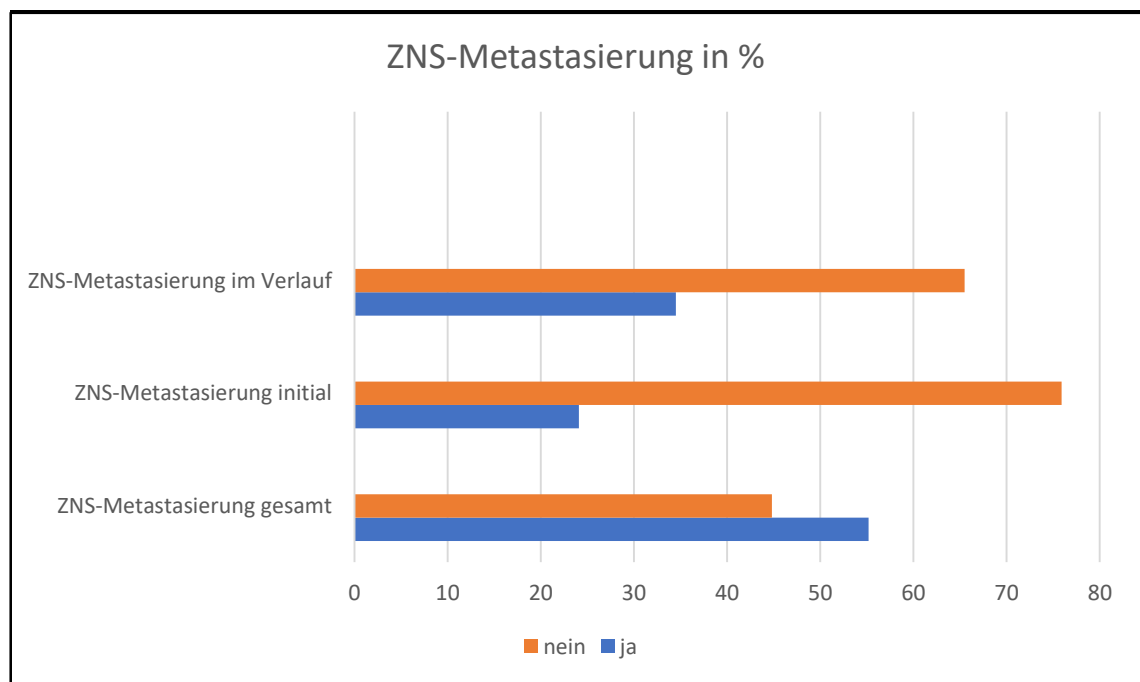
Das Odds Ratio von 1 zeigte, dass es keinen Unterschied im ECOG-Status bei Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einem TP53-Wildtype-Status gab (OR 1,03; 95% KI: 0,49-2,16).

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

ZNS

45,3% (n=34/75) der dritten Studienkohorte entwickelten primär oder im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen des ZNS. Tabelle 6 zeigt die prozentuale Verteilung der ZNS-Metastasen und weiterer klinischer Charakteristika im Detail. Bezogen auf die TP53-mutierten Patientinnen und Patienten wiesen 55,2% (n=16/29) eine ZNS-Metastasierung initial oder im Verlauf der Erkrankung auf. Abbildung 15 zeigt die prozentuale Verteilung der ZNS-Metastasierung im Detail.

Abbildung 15: Prozentuale Verteilung der ZNS-Metastasierung bei EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation (n=29)



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Die Berechnung des Odds Ratio zeigte ein 1,5-mal höheres Risiko auf eine ZNS-Metastasierung bei TP53-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Wildtype-Konfiguration (OR 1,50; 95% KI: 0,59-3,78).

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

TP53-Status

Die erfolgreich auf eine TP53-Mutation getesteten EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten (49,2%, n=29/59) wurden nach drei unterschiedlichen Klassifizierungen kategorisiert. Poeta et al. [48] unterscheiden zwischen non-disruptive und disruptive TP53-Mutationen. Roeper et al. [49] unterscheiden zwischen nicht-pathogenen und pathogenen TP53-Mutationen. Als dritte Klassifizierung unterscheiden Canale et al. [50] zwischen TP53-Mutationen im Exon 8 und TP53-Mutationen in anderen Exonen. In Tabelle 6 werden die einzelnen Klassifizierungen und andere klinische Charakteristika der dritten Studienkohorte im Detail vorgestellt. Von den 29 TP53-Mutationen waren 13 non-disruptive und 16 disruptive TP53-Mutationen, 7 nicht-pathogene und 22 pathogene Mutationen, 6 TP53-Mutationen lagen im Exon 8 und 23 in anderen Exonen. Die Berechnung des Odds Ratio zeigte ein 3,1-mal höheres Risiko für die EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten auf eine pathogene TP53 Co-Mutation als auf eine nicht-pathogene TP53-Mutation (OR 3,14; 95% KI:1,16-8,49). Der signifikante p-Wert von <0,02 unterstrich diesen Unterschied.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Tabelle 6: Klinische Charakteristika der EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten getestet auf TP53 Co-Mutationen (n=75)

Alter n=75	Altersspanne	Mittelwert	Median	Altersgruppe			
	45-85 Jahre	65 Jahre	66 Jahre	bis 49 Jahre	50-69 Jahre	70-89 Jahre	90+ Jahre
				12% (n=9)	45,3% (n=34)	42,7% (n=32)	0% (n=0)
Geschlecht n=75	Männlich	Weiblich					
	30,7% (n=23)	69,3% (n=52)					
Raucherstatus n=72*	Never smoker	Light smoker	Ehemalige Starkraucher	Aktuelle Starkraucher			
	52% (n=39)	13,3% (n=10)	17,4% (n=13)	13,3% (n=10)			
Performance Status (ECOG) n=75	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3	ECOG 4		
	57,3% (n=43)	30,7% (n=23)	10,7% (n=8)	1,3% (n=1)	0% (n=0)		
ZNS-Metastasierung primär n=75	primär ja			primär nein			
	22,7% (n=17)			77,3% (n=58)			
ZNS-Metastasierung im Verlauf n=75	im Verlauf ja			im Verlauf nein			
	22,7% (n=17)			77,3% (n=58)			
TP53-Mutation Poeta et al.	Non-disruptive	Disruptive		TP53 WT	TP53 n.a.		
	17,3% (n=13)	21,3% (n=16)		40% (n=30)	21,4% (n=16)		
TP53-Mutation Roeper et al.	Nicht-pathogen	Pathogen		TP53 WT	TP53 n.a.		
	9,3% (n=7)	29,3% (n=22)		40% (n=30)	21,4% (n=16)		
TP53-Mutation Canale et al.	TP53 Exon 8	TP53 andere Exone		TP53 WT	TP53 n.a.		
	8% (n=6)	30,6% (n=23)		40% (n=30)	21,4% (n=16)		

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

*bei 3 (4%, n=3/75) Patientinnen und Patienten Raucherstatus nicht eruierbar

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

4.2. Überlebenszeitanalysen und Ansprechen auf eine TKI-Therapie bei EGFR- und ALK-mutierten Patientinnen und Patienten

Zur Beantwortung der Forschungsfrage (C) wurden explorativ, nicht-parametrische Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Berechnungen für das OS und PFS durchgeführt. Zur Berechnung der p-Werte wurde der Log-Rang-Test angewendet. Zur Berechnung des Ansprechens auf die Therapie wurde das Odds Ratio berechnet. Als erstes wird die Kohorte der EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten beschrieben und im Anschluss daran die Kohorte der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten.

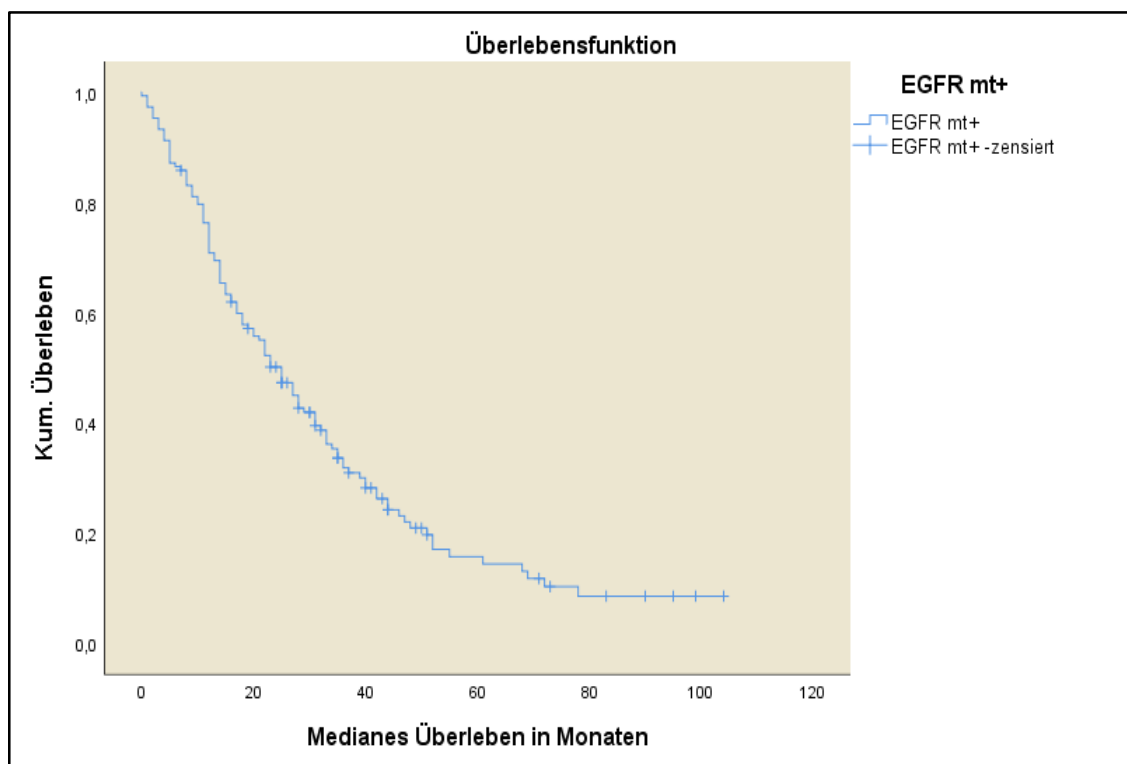
Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

4.2.1. EGFR-mutierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten

Overall Survival

Abbildung 16 zeigt die Überlebenskurve der 148 EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten in der Gesamtheit. Die mediane OS der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten betrug 25 Monate (n=148). Wird jedes zertifizierte Lungenkrebszentrum im Einzelnen betrachtet, errechnete sich für das Pius Hospital Oldenburg ein OS von 25 Monaten (n=96), für die Lungenklinik Bremen-Ost von 28 Monaten (n=38) und für die Lungenklinik Hamburg-Harburg von 16 Monaten (n=14).

Abbildung 16: OS EGFR-mutierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten (n=148)

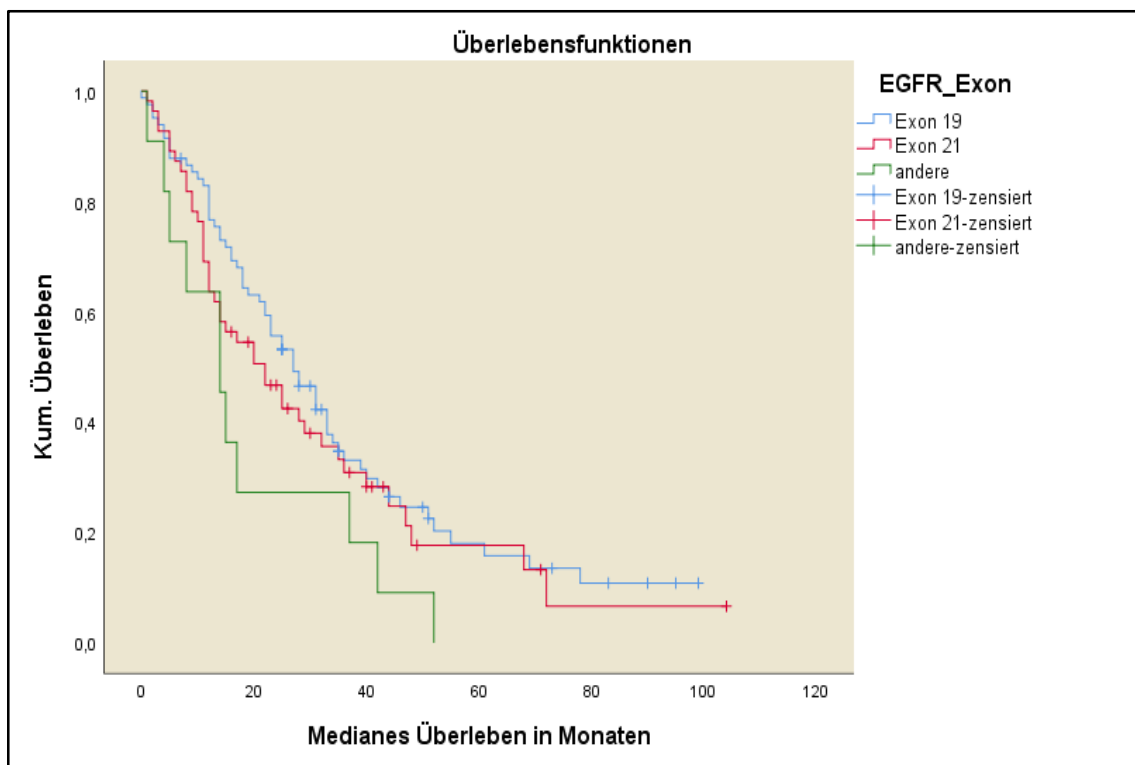


Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

92,6% (n=137/148) der EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten wiesen eine Mutation im Exon 19 oder im Exon 21 auf. Das OS der Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation im Exon 19 lag bei 27 Monaten (n=82) und im Exon 21 bei 22 Monaten (n=55). Abbildung 17 zeigt ebenfalls die Überlebenskurve der EGFR-Mutationen, die in anderen Exonen liegen (; n=11; 14 Monate).

Abbildung 17: OS EGFR Exon-Status (n=148)

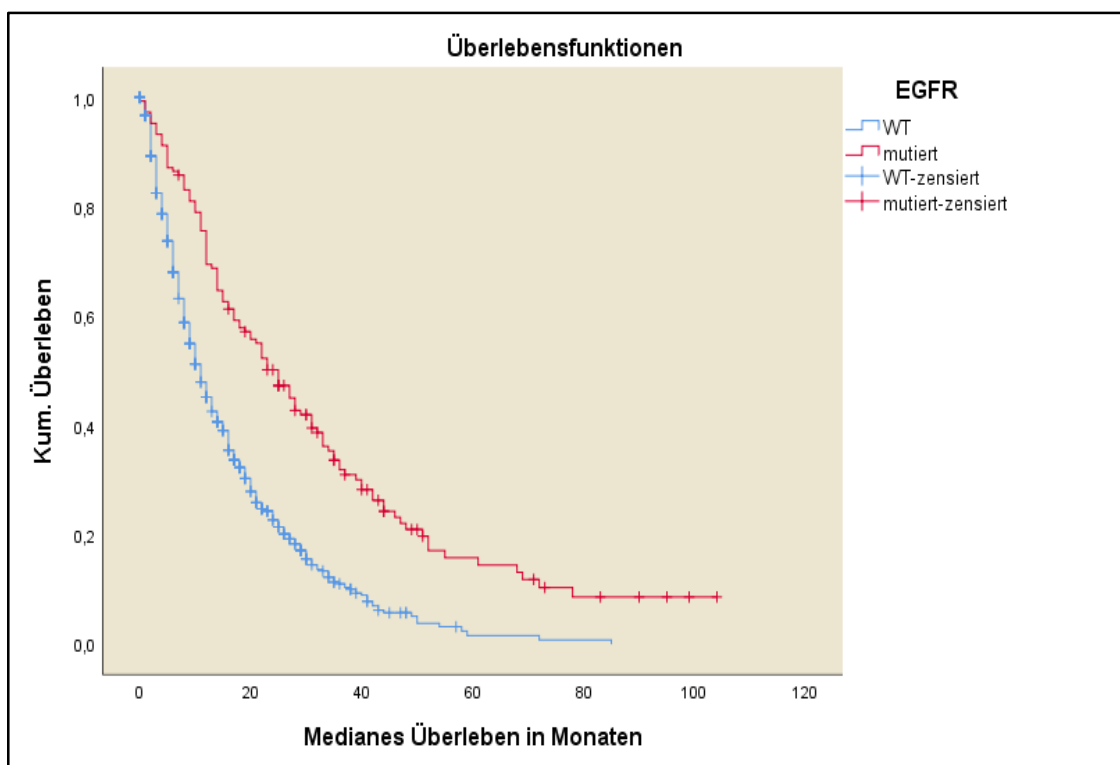


Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Abbildung 18 zeigt das OS der NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit einer positiv getesteten EGFR-Mutation im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einer negativ getesteten EGFR-Mutation. Das OS mit einer EGFR-Mutation betrug 25 Monate (n=148) und ohne 11 Monate (n=817). Der signifikante p-Wert von <0,001 verdeutlichte den Unterschied der beiden Kohorten.

Abbildung 18: OS EGFR mt+ vs. EGFR WT (n=965)

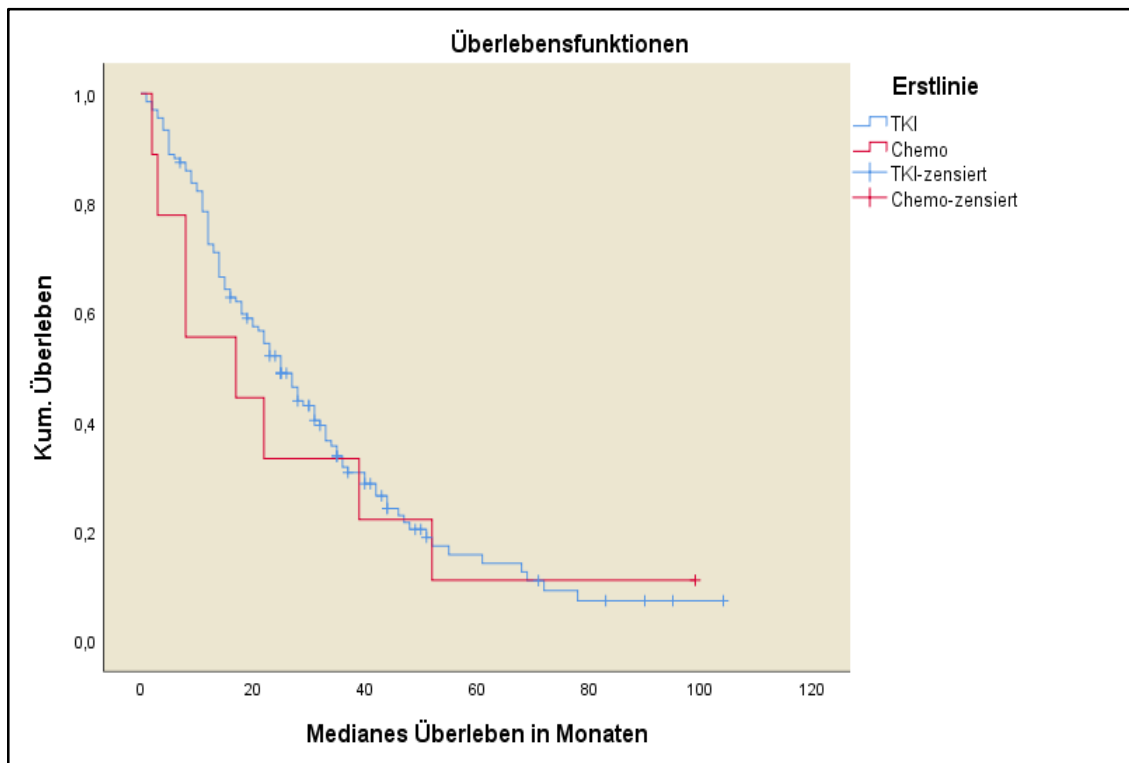


Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Wie bereits in Abschnitt 2.6.1. beschrieben, können Patientinnen und Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC eine zielgerichtete Therapie erhalten. Abbildung 19 zeigt das OS der Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie eine solche TKI-Therapie erhalten haben im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben. 2,7% (n=4/148) der Patientinnen und Patienten verstarben vor Beginn der Therapie. Das OS unter einer TKI-Therapie lag bei 25 Monaten (n=135) im Vergleich zu 17 Monaten unter einer Chemotherapie (n=9).

Abbildung 19: OS TKI-Therapie vs. Chemotherapie (n=144)

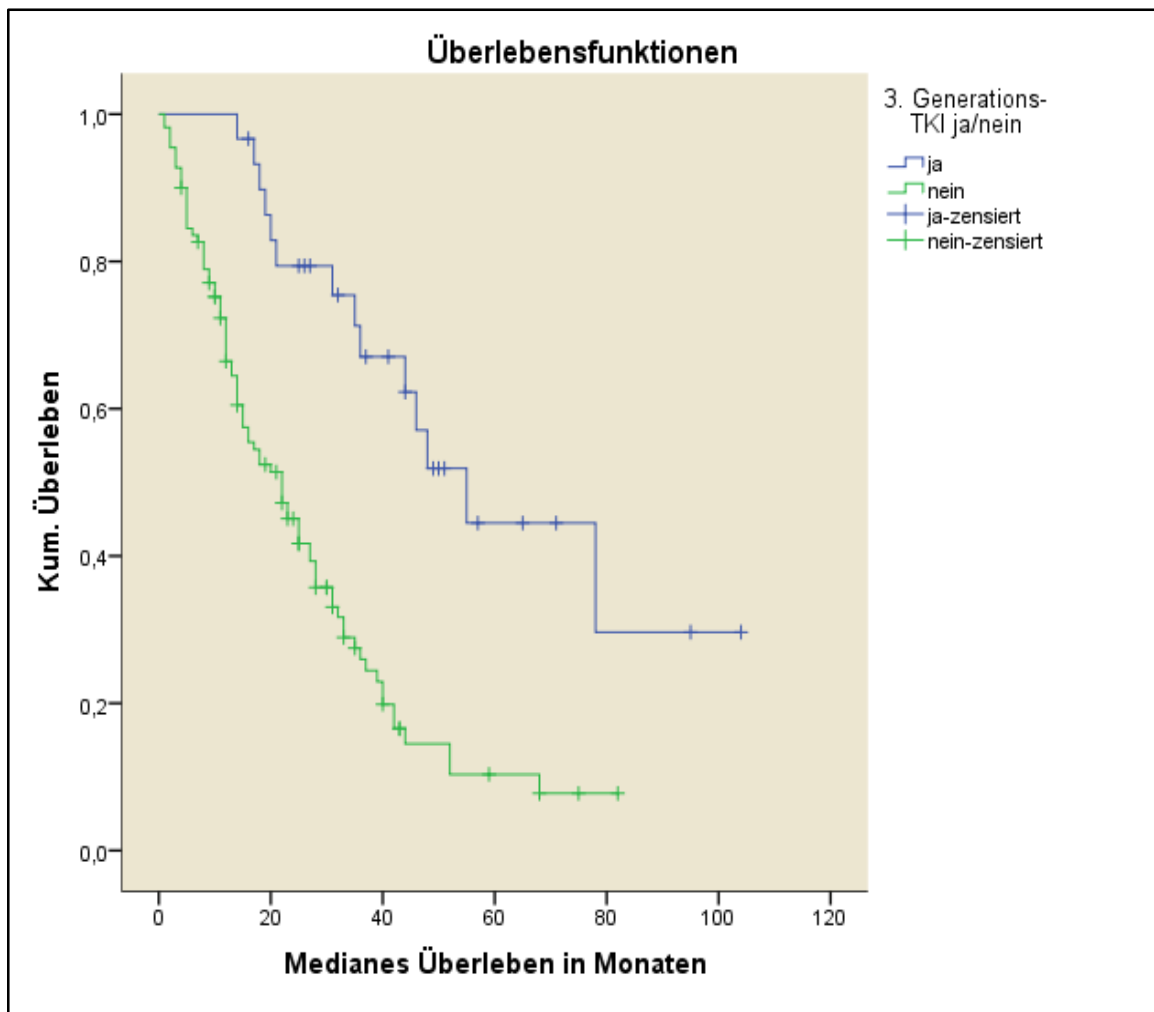


Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Mittlerweile können Patientinnen und Patienten, die eine EGFR-Mutation aufweisen und im Verlauf der Therapie eine Resistenz gegen Erst- und Zweitgenerationen-TKI entwickeln, mit einem Drittgenerationen-TKI behandelt werden [58]. Abbildung 20 zeigt das OS der Patientinnen und Patienten, die einen Drittgenerationen-TKI im Verlauf ihrer Therapie erhalten haben. Das OS unter einem Drittgenerationen-TKI lag bei 55 Monaten (n=30) und ohne bei 23 Monaten (n=114). Der signifikante p-Wert von <0,001 verdeutlichte den Unterschied.

Abbildung 20: OS Drittgenerations-TKI erhalten ja/nein (n=144)



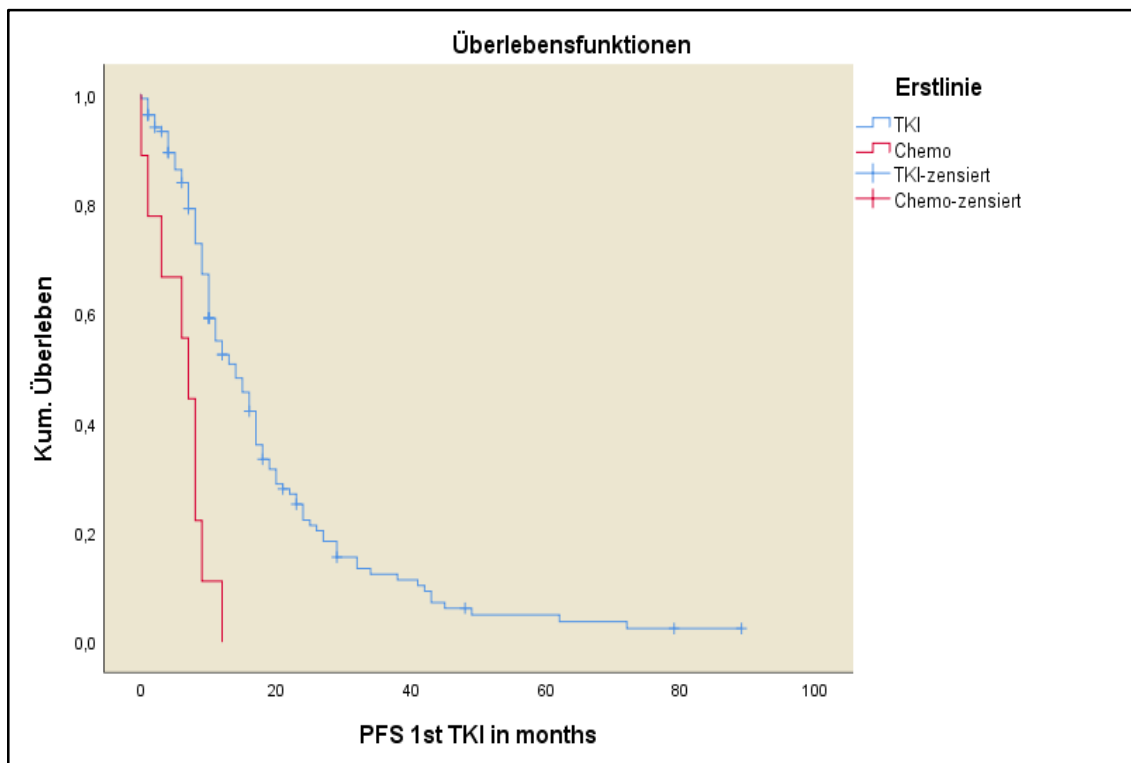
Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Progression Free Survival

Eine TKI-Therapie weist im Vergleich zu einer Chemotherapie ein längeres PFS auf [7-16]. Abbildung 21 verdeutlicht diesen Unterschied. EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie einen TKI bekommen haben, wiesen ein PFS von 14 Monaten auf (n=135), im Vergleich zu 7 Monaten (n=9) unter einer Chemotherapie. Der signifikante p-Wert von <0,001 verdeutlichte den Unterschied.

Abbildung 21: PFS der TKI-Therapie vs. Chemotherapie (n=144)



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Ansprechen

Ein weiterer klinisch relevanter Endpunkt ist das Ansprechen auf die Therapie. Tabelle 7 zeigt das Ansprechen in drei Stufen kategorisiert: komplette/teilweise Remission der Erkrankung, stabile Erkrankung und progrediente Erkrankung. Patientinnen und Patienten, die eine TKI-Therapie erhalten haben, wiesen in 76,3% (n=100/131⁶) der Fälle eine komplette/teilweise Remission der Erkrankung auf. Die Odds Ratio-Berechnung gab an, dass Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie in der Erstlinie bekommen haben, ein 4,8-mal höheres Risiko auf eine progrediente Erkrankung hatten, als Patientinnen und Patienten unter TKI-Therapie (OR 4,85; 95% KI: 0,85-27,56).

⁶ Insgesamt konnte von 97,2% (n=140/144) der Patientinnen und Patienten das Ansprechen auf die Therapie eruiert werden. In vier Fällen starben die Patientinnen oder Patienten vor der Eruiierung des Ansprechens.

Tabelle 7: Ansprechen auf die Erstlinientherapie bei EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten (n=140)

Erstlinien-therapie	Ansprechen auf die Erstlinientherapie			Gesamt % (n)
	Komplette/ teilweise Remission % (n)	Stabile Erkrankung % (n)	Progrediente Erkrankung % (n)	
TKI-Therapie	76,3% (n=100)	19,1% (n=25)	4,6% (n=6)	100% (n=131)
Chemotherapie	77,8% (n=7)	0% (n=0)	22,2% (n=2)	100% (n=9)
Gesamt				100% (n=140)

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

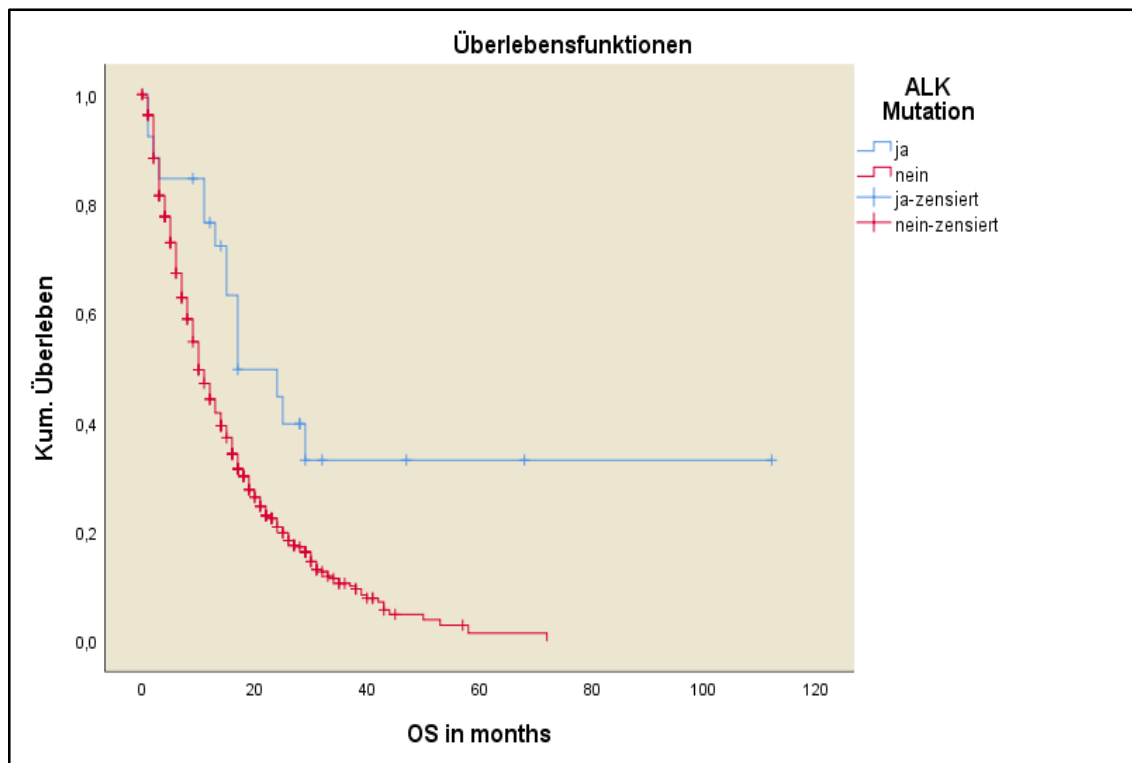
Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

4.2.2. ALK-mutierte Patientinnen und Patienten

Overall Survival

Von denen auf eine ALK-Mutation getesteten Patientinnen und Patienten hatten die 26 positiv getesteten ein OS von 17 Monaten und die negativ getesteten von 10 Monaten (n=397). Der signifikante p-Wert von <0,001 verdeutlichte den Unterschied. Abbildung 22 zeigt die Überlebenskurven im Detail.

Abbildung 22: OS der ALK-mutieren Patientinnen und Patienten vs. ALK WT (n=423)

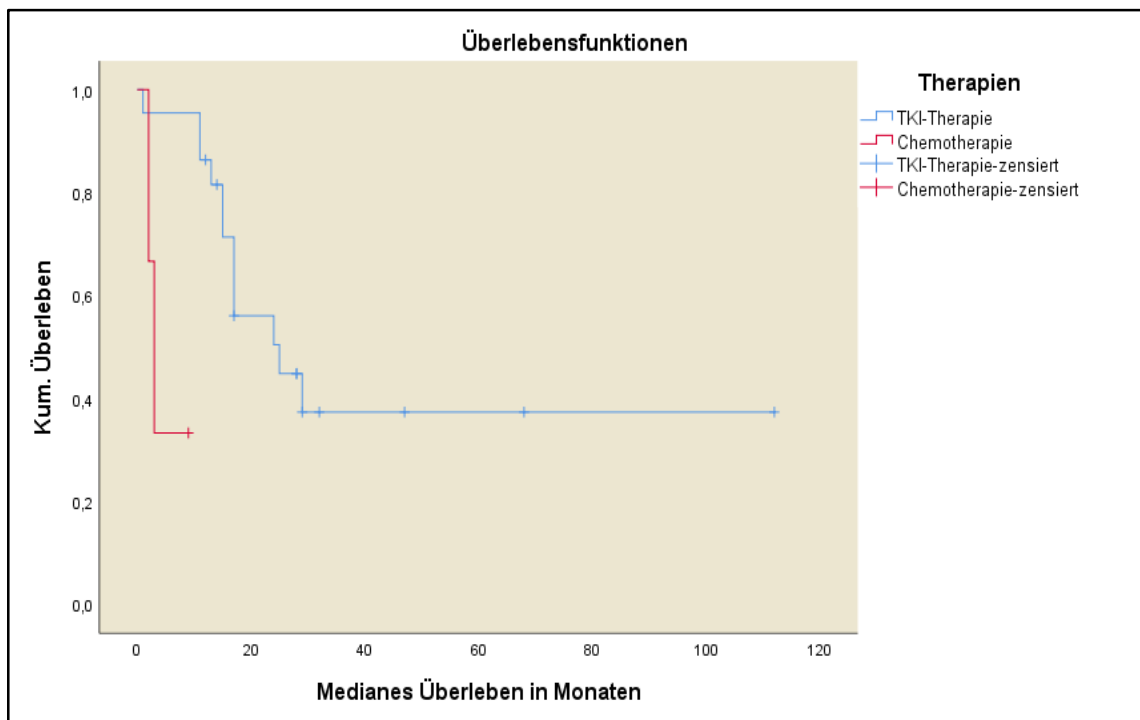


Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Abbildung 23 zeigt die Überlebenskurven der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten und deren Therapielinien. Patientinnen und Patienten, die ausschließlich eine Chemotherapie erhalten haben, erreichten ein OS von 3 Monaten (n=3). Im Vergleich dazu wiesen Patientinnen und Patienten, die ausschließlich oder zusätzlich eine oder mehrere TKI-Therapien erhalten haben, ein OS von 25 Monaten (n=22) auf. Der signifikante p-Wert von $<0,001$ verdeutlichte den Unterschied.

Abbildung 23: OS Chemotherapie vs. TKI über alle Therapielinien (n=25)

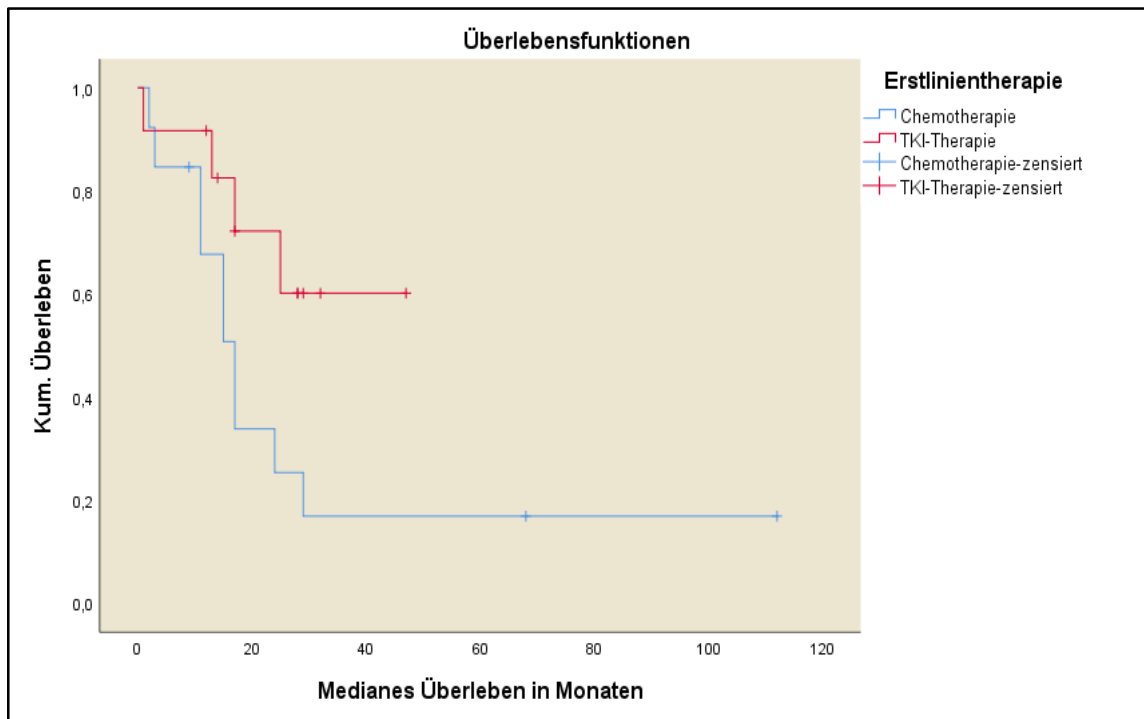


Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Wird ausschließlich die Erstlinientherapie betrachtet, erreichten ALK-mutierte Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie ein OS von 17 Monaten (n=13). Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie eine TKI-Therapie erhalten haben, wurde das OS bisher nicht erreicht (n=12), wie in Abbildung 24 dargestellt ist. Der p-Wert liegt bei <0,05.

Abbildung 24: OS der Erstlinientherapie der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten (n=25)

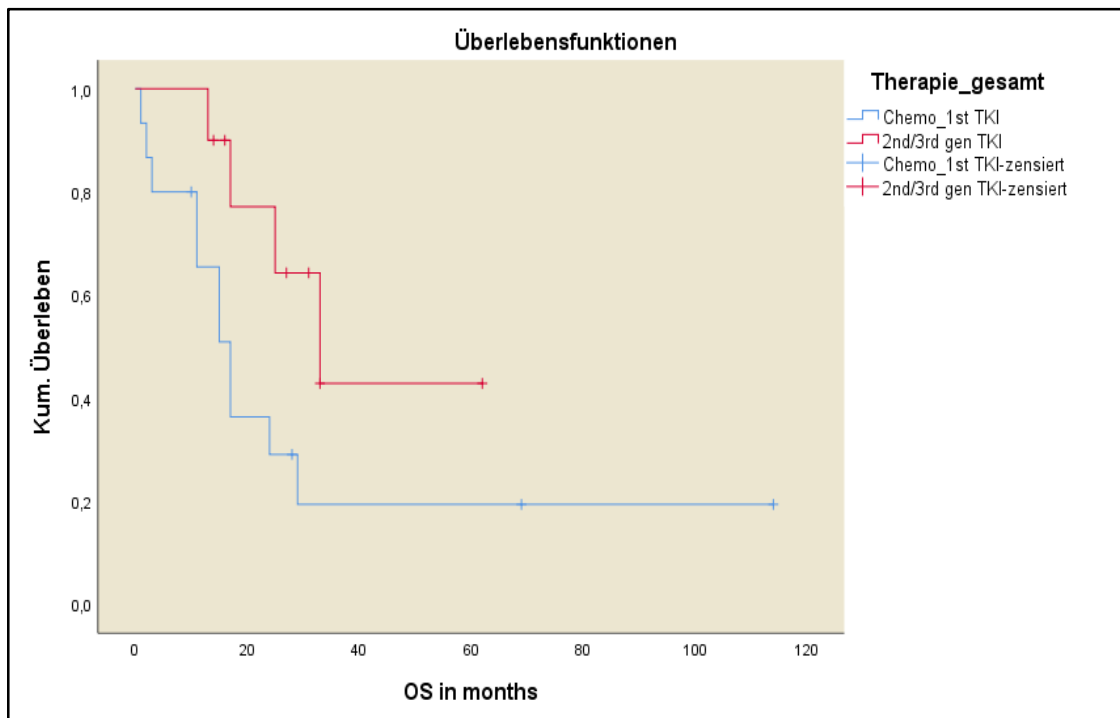


Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Inzwischen können Patientinnen und Patienten, die eine ALK-Mutation aufweisen mit einem Zweit- oder Drittgenerationen-TKI behandelt werden. Abbildung 25 zeigt das OS der Patientinnen und Patienten, die einen Zweit- oder Drittgenerationen-TKI im Verlauf ihrer Therapie erhalten haben. Das OS unter einem Zweit- oder Drittgenerationen-TKI lag bei 33 Monaten (n=10) und ohne bei 17 Monaten (n=15). Der p-Wert liegt bei <0,06.

Abbildung 25: OS der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten mit Zweit- und Drittgenerationen-TKI (n=25)



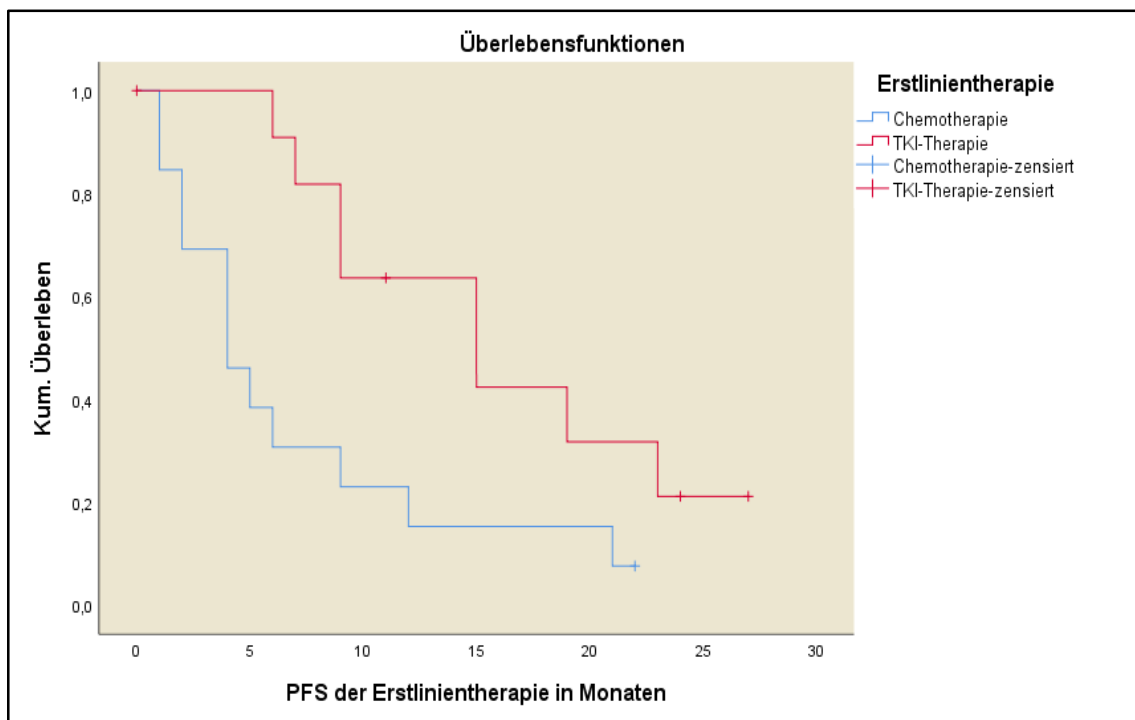
Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Progression Free Survival

Eine TKI-Therapie weist im Vergleich zu einer Chemotherapie ein längeres PFS bei ALK-mutierten Patientinnen und Patienten auf [59]. Abbildung 26 verdeutlicht diesen Unterschied. ALK-mutierte Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie eine TKI-Therapie erhalten haben, wiesen ein PFS von 15 Monaten auf (n=12), im Vergleich zu 4 Monaten (n=13) unter einer Chemotherapie. Der signifikante p-Wert von $<0,001$ hebt diesen Unterschied heraus.

Abbildung 26: PFS der Erstlinientherapie der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten (n=25)



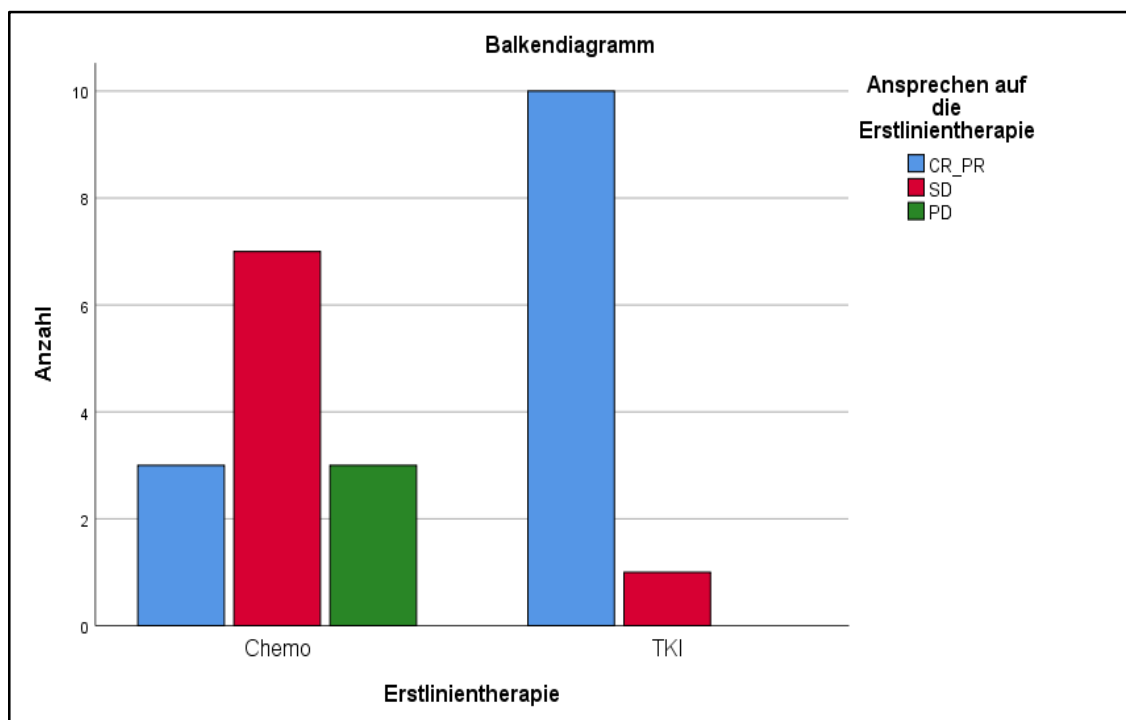
Quelle: eigene Daten, eigen Darstellung

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Ansprechen

Abbildung 27 zeigt das Ansprechen in drei Stufen kategorisiert. Patientinnen und Patienten, die eine TKI-Therapie erhalten haben, wiesen in 91% (n=10/11) der Fälle eine komplette/teilweise Remission der Erkrankung auf. Im Vergleich dazu sprachen 23% (n=3/13) der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie an. Die Odds Ratio-Berechnung gab an, dass Patientinnen und Patienten, die einen TKI in der Erstlinientherapie bekommen haben, eine 3,9-mal höhere Chance auf eine Remission der Erkrankung hatten, als Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie (OR 3,93; 95% KI: 0,86-18,00).

Abbildung 27: Ansprechen auf die Erstlinientherapie bei ALK-mutierten Patientinnen und Patienten (n=24)



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

4.3. Überlebenszeitanalysen der TP53-mutierten EGFR-positiven NSCLC-Patientinnen und -Patienten auf Basis dreier unterschiedlicher Klassifikationen

Zur Beantwortung der Forschungsfrage (D) wurden ebenfalls explorativ, nicht-parametrische Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Berechnungen für das OS und PFS durchgeführt. Zur Berechnung der p-Werte wurde der Log-Rang-Test angewendet. Zur Berechnung des Ansprechens auf die Therapie wurden Odds Ratios berechnet.

4.3.1. EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation

Overall Survival

Das OS der EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten unterschied sich zwischen den TP53-mutierten und den TP53-Wildtype-Patientinnen und -Patienten. Das OS der non-disruptive/disruptive TP53-Patientinnen und -Patienten lag bei 24 Monaten (n=29), im Vergleich zu 42 Monaten (n=30) bei den TP53-Wildtype-Patientinnen und -Patienten ($p < 0,009$; Abb. 28D). Patientinnen und Patienten mit einer pathogenen TP53-Mutation wiesen ein OS von 23 Monaten (n=22) auf. Im Vergleich dazu, konnte bei den TP53 WT/nicht-pathogenen Patientinnen und Patienten ein OS von 42 Monaten (n=37) detektiert werden ($p < 0,001$; Abb. 28E). Abbildung 28F zeigt den signifikanten Unterschied im OS zwischen den Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation im Exon 8 und den Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation in anderen Exonen (mOS: 12 Monate (n=6) TP53 Exon 8 vs. 28 Monate (n=23) TP53-Mutation in anderen Exonen; $p < 0,024$).

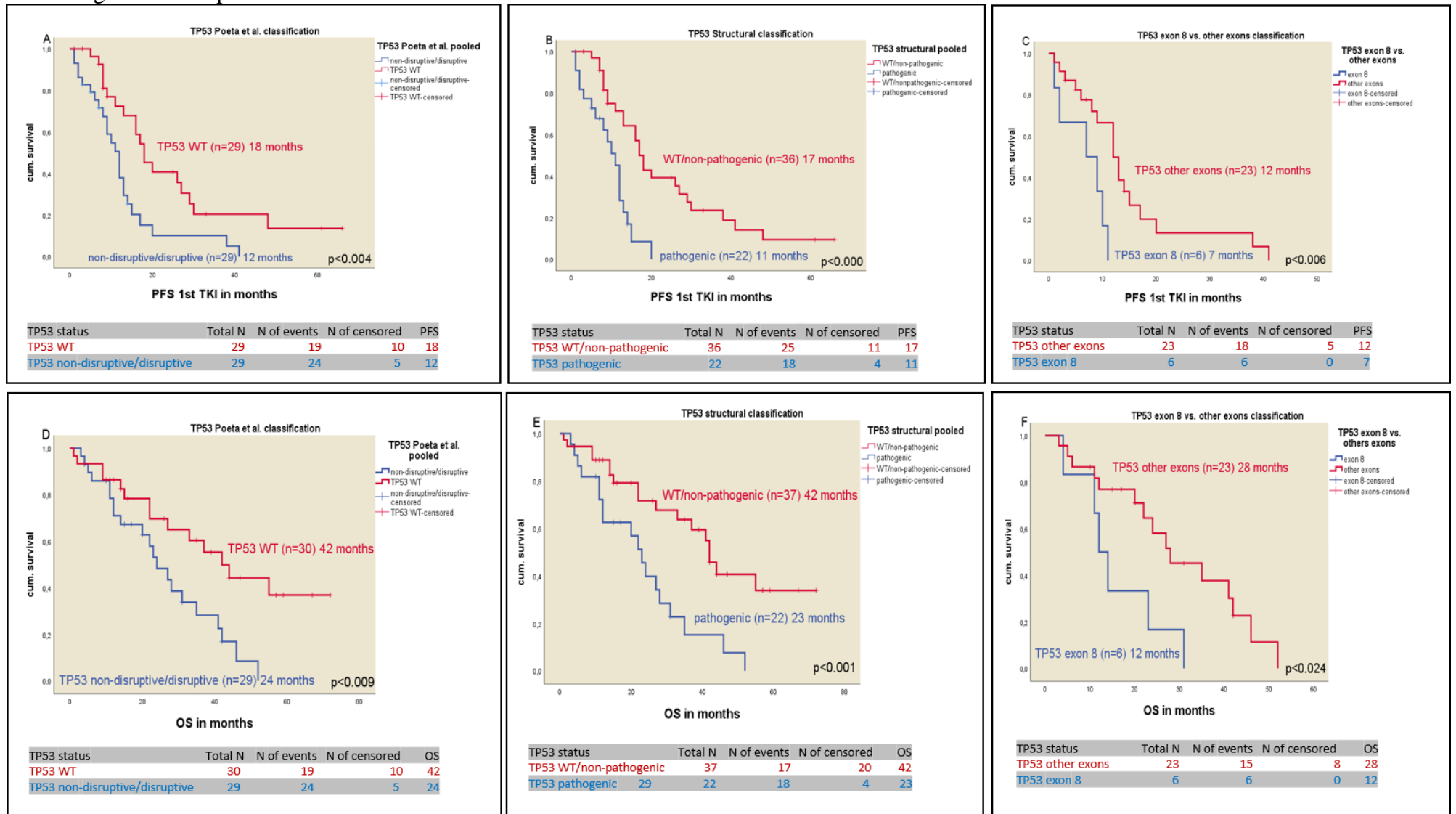
Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Progression Free Survival

Ein statistisch signifikanter Unterschied im PFS der TKI-Erstlinientherapie konnte für alle drei Klassifikationen der TP53-Mutationen im Vergleich zu dem TP53-Wildtype-Status detektiert werden. Patientinnen und Patienten mit einer non-disruptive/disruptive TP53-Mutation wiesen ein PFS von 12 Monaten (n=29) auf. Im Vergleich dazu hatten TP53-Wildtype-Patientinnen und -Patienten ein PFS von 18 Monaten (n=29). Der signifikante p-Wert von $<0,004$ verdeutlichte diesen Unterschied (Abb. 28A). Abbildung 28B zeigt den signifikanten Unterschied im PFS der TP53-Wildtype/nicht-pathogenen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten mit einer pathogenen TP53-Mutation (mPFS: 17 Monate (n=36) TP53WT/nicht-pathogene Mutation vs. 11 Monate (n=22) TP53 pathogene Mutation; $p<0,000$). Auch bei der Unterscheidung zwischen den TP53-Mutationen im Exon 8 im Vergleich zu den TP53-Mutationen in anderen Exonen konnte ein signifikanter Unterschied im PFS errechnet werden ($p<0,006$). Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation im Exon 8 hatten ein PFS von 7 Monaten (n=6) und Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation in anderen Exonen von 12 Monaten (n=23) (Abb. 28C).

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Abbildung 28 A-F: Kaplan-Meier-Kurven der drei Klassifikationen der TP53-Mutationen



Quelle: Roeper et al. 2020 [49]

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Ansprechen

Das Ansprechen auf die Erstlinientherapie konnte in 96% (n=72/75) der Fälle eruiert werden. Patientinnen und Patienten ohne eine TP53-Mutation wiesen ein besseres Ansprechen auf. Tabelle 8 zeigt das Ansprechen bezogen auf die drei TP53-Klassifikationen im Detail. Prozentual die höchste Chance eines Ansprechens konnte bei Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Wildtype-Konfiguration im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einer non-disruptive/disruptive TP53-Mutation errechnet werden (96,4%, n=27/28 vs. 69%, n=20/29). Die Berechnung des Odds Ratio zeigte eine 12,15-mal höhere Chance auf ein Ansprechen bei Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Wildtype-Konfiguration im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einer non-disruptive/disruptive TP53-Mutation (OR 12,15; 95% KI: 1,42-103,82; p<0,02).

Tabelle 8: Ansprechen auf die TKI-Erstlinientherapie (n=72)

TP53 Klassifikation	Ansprechen auf die Erstlinientherapie		
	Komplette/teilweise Remission % (n)	Stabile Erkrankung/Progrediente Erkrankung % (n)	
TP53 non-disruptive /disruptive vs. TP53 WT	69% (n=20/29) vs. 96,4% (n=27/28)	31% (n=9/29) vs. 3,6% (n=1/28)	
TP53 WT/nicht-pathogen vs. TP53 pathogen	91,4% (n=32/35) vs. 68,2% (n=15/22)	8,6% (n=3/35) vs. 31,8% (n=7/22)	
TP53 Exon 8 vs. TP53 andere Exone	66,7% (n=4/6) vs. 69,6% (n=16/23)	33,3% (n=2/6) vs. 30,4% (n=7/23)	
TP53 Klassifikation	Odds Ratio		p-Wert
TP53 WT vs. TP53 non-disruptive/disruptive	12.15 [1.42-103.82]		<0,02
TP53 WT/nicht-pathogen vs. TP53 pathogen	4.98 [1.13-21.98]		<0,03
TP53 Exon 8 vs. TP53 andere Exone	1.04 [0,25-4,30]		<0,95

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

4.4. Multivariate Analyse

Zur Untersuchung multikausaler Zusammenhänge zwischen den klinischen Charakteristika und den klinischen Endpunkten (OS, PFS, Ansprechen) wurden multivariate Überlebenszeitmodelle (Cox-Regressionsmodell) und logistische Regressionen berechnet. Dies diente dazu, den Effekt mehrerer Einflussvariablen auf die klinischen Endpunkte zu untersuchen, um die Forschungsfragen (C) und (D) beantworten zu können. Die Ergebnisse wurden als Hazard Ratio mit 95%-igen Konfidenzintervall und den dazugehörigen p-Werten angegeben. Es wurden die Kohorten der EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten sowie die EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten, die auf eine TP53-Mutation getestet worden, beschrieben. Aufgrund der kleinen Anzahl an ALK-mutierten Patientinnen und Patienten (n=26) wurde auf eine multivariate Analyse verzichtet.

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

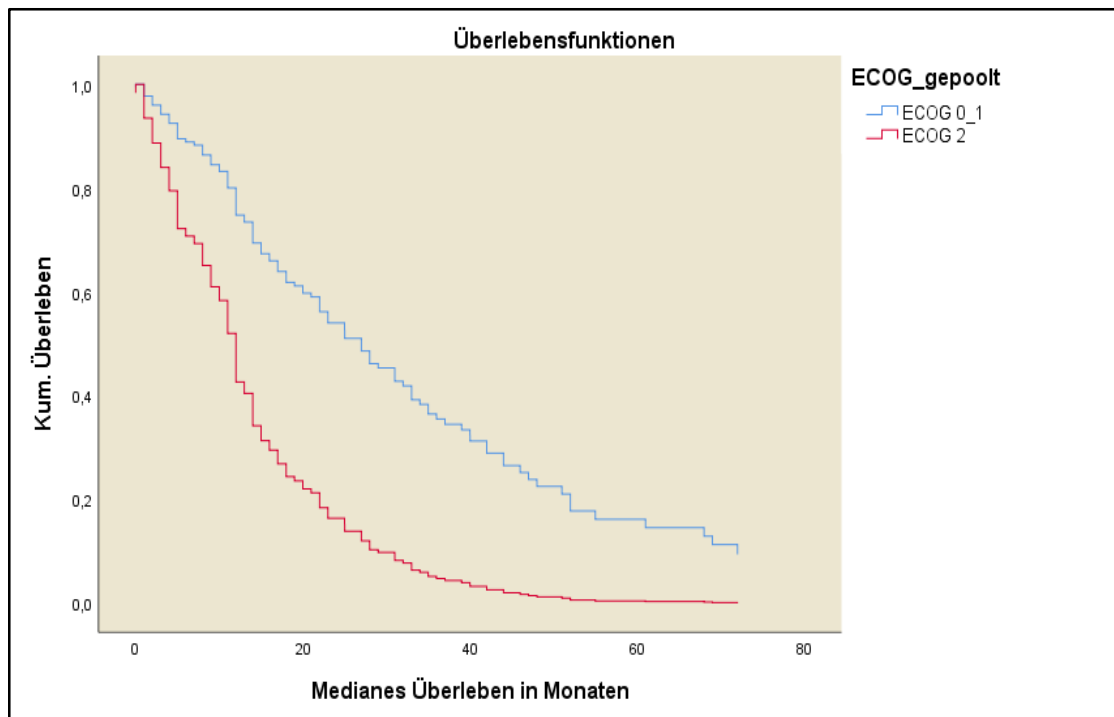
4.4.1. EGFR-mutierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten

Overall Survival

In einer multivariaten Analyse zum OS der EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten wurden folgende Variablen eingeschlossen: Alter, Geschlecht, ECOG, Raucherstatus, Zentrum, Erstlinientherapie, EGFR-Exon-Status, ZNS gesamt, ZNS initial und ZNS im Verlauf der Erkrankung. Das Model mit den 10 Variablen war insgesamt statistisch signifikant (Likelihood=742,61; Chi-Quadrat(12)=28,84; $p < 0,001$). Im Anschluss wurden mittels Rückwärtsverfahren *Wald* die Variablen Schritt für Schritt ausgeschlossen. Die Variable ECOG trug signifikant zum Model bei (HR 3,32; $p < 0,001$).

Abbildung 29 zeigt die Variable ECOG im Detail.

Abbildung 29: Einfluss des ECOG-Status auf das OS



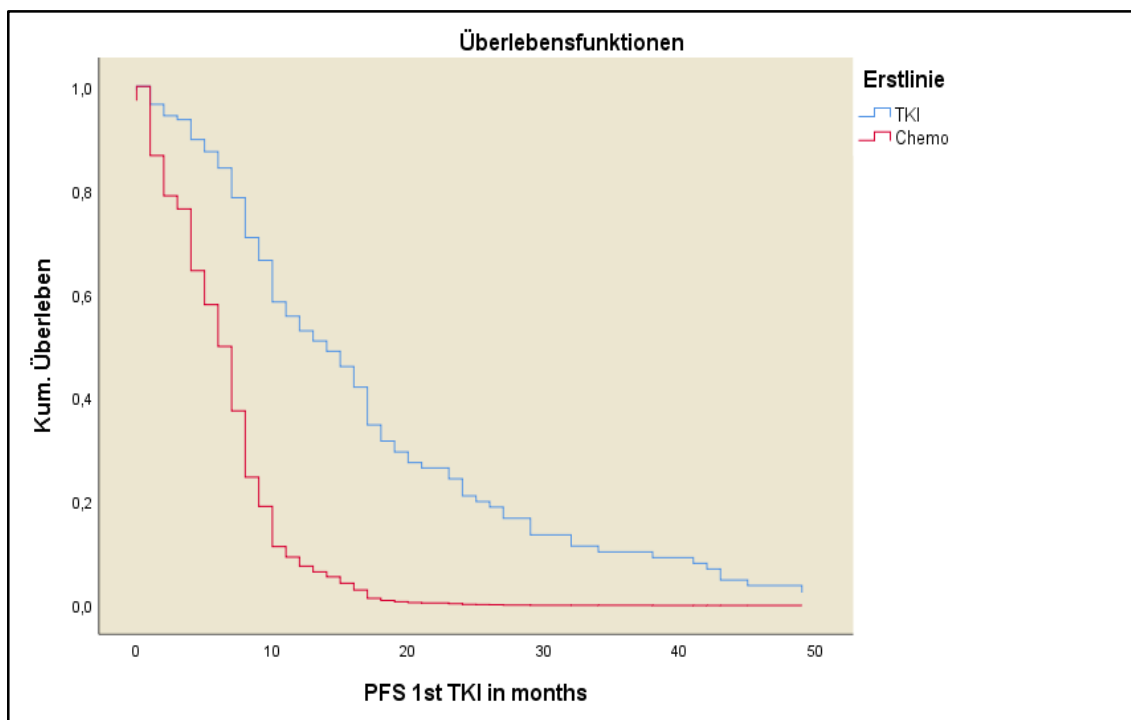
Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Progression Free Survival

In einer multivariaten Analyse zum PFS der Erstlinientherapie wurden folgende Variablen eingeschlossen: Alter, Geschlecht, ECOG, Raucherstatus, Zentrum, Erstlinientherapie, EGFR-Exon-Status, ZNS gesamt, ZNS initial und ZNS im Verlauf der Erkrankung. Das Model mit den 10 Variablen war insgesamt statistisch signifikant (Likelihood=800,77; Chi-Quadrat(12)=23,65; $p < 0,02$). Die Variablen ECOG (HR 2,25; $p < 0,02$) und Erstlinientherapie (HR 4,48; $p < 0,001$) trugen signifikant zum Model bei. Abbildung 30 zeigt die Variable Erstlinientherapie im Detail.

Abbildung 30: Einfluss der Erstlinientherapie auf das PFS



Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Ansprechen

In einer multivariaten Analyse zum Ansprechen der Therapie wurden folgende Variablen eingeschlossen: Alter, ECOG, Raucherstatus, Zentrum, Erstlinientherapie, ZNS gesamt, ZNS initial und ZNS im Verlauf der Erkrankung. Dieses Model war in seiner Gesamtheit signifikant (Chi-Quadrat(9)=17,34; $p < 0,04$). Die Variablen Zentrum (Wald(2) = 6,86; $p < 0,03$) und ECOG (Wald(1) = 4,13; $p < 0,04$) trugen signifikant zum Model bei.

4.4.2. EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten mit einer TP53-Mutation

Overall Survival

In einer multivariaten Analyse zum OS der EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit einer TP53-Mutation wurden folgende Co-Variablen eingeschlossen: TP53 non-disruptive/disruptive Mutation, ECOG-Status 2, EGFR-Mutation-Status, TP53 pathogene Mutation und initiale ZNS-Metastasierung. Als unabhängige Faktoren bezogen auf das OS blieben die Variablen TP53 non-disruptive/disruptive Mutation und TP53 pathogene Mutation über (HR 4,08; $p < 0,001$ bzw. HR 4,88; $p < 0,001$). Tabelle 9 zeigt die einzelnen Variablen und deren Referenzkategorien im Detail.

Progression Free Survival

In einer multivariaten Analyse zum PFS der Erstlinien-TKI-Therapie konnten folgende Variablen als unabhängige, prädiktive Faktoren errechnet werden: TP53 non-disruptive/disruptive Mutation, TP53 pathogene Mutation, ECOG-Status 2 und der EGFR-Mutation-Status. Ein kürzeres PFS war mit einer TP53 non-disruptive/disruptive Mutation (HR 3,07; $p < 0,001$) und einer TP53 pathogenen Mutation (HR 6,19; $p < 0,001$)

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

im Vergleich zu einer TP53-Wildtype-Konfiguration assoziiert. Tabelle 9 zeigt die einzelnen Variablen und deren Referenzkategorien im Detail.

Ansprechen

Als unabhängige, negative, prädiktive Faktoren bezogen auf das Ansprechen einer TKI-Therapie konnten in einer multivariaten Analyse TP53 non-disruptive/disruptive Mutationen und TP53 pathogene Mutationen errechnet werden. Weitere unabhängige Faktoren in der Analyse waren der EGFR-Mutations-Status, der ECOG-Status 2 und die Variable „*keine ZNS-Metastasierung initial*“. Tabelle 9 zeigt die einzelnen Variablen und deren Referenzkategorien im Detail.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen
metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Tabelle 9: Ergebnisse der multivariaten Analyse der drei TP53-Klassifikationen

TP53 Poeta et al. Klassifikation				
Ansprechen auf die Therapie				
Variable	OR	95% KI	p-Wert	Referenzkategorien
TP53 non-disruptive/disruptive	0,03	0,00–0,56	0,01	TP53 WT
EGFR Ex19/21	0,04	0,00–0,88	0,04	EGFR Ex18/20
ECOG 2	0,00	0,00–0,20	0,001	ECOG 0 & 1
Initial ZNS-Metastasierung • nein	0,03	0,00–0,95	0,04	Initial ZNS-Metastasierung • ja
TP53 Roeper et al. Klassifikation				
Ansprechen auf die Therapie				
Variable	OR	95% KI	p-Wert	Referenzkategorien
TP53 pathogen	0,12	0,02 – 0,75	0,02	TP53 nicht-pathogen
EGFR Ex19/21	0,03	0,00 – 0,54	0,01	EGFR Ex18/20
ECOG 2	0,01	0,00 – 0,27	0,001	ECOG 0 & 1
Initial ZNS-Metastasierung • nein	0,04	0,00 – 0,82	0,03	Initial ZNS-Metastasierung • ja
TP53 Poeta et al. Klassifikation				
PFS				
Variable	HR	95% KI	p-Wert	Referenzkategorien
TP53 nondisruptive/disruptive	3,07	1,45 – 6,50	0,003	TP53 WT
ECOG 2	4,23	1,56 – 11,50	0,005	ECOG 0 & 1
TP53 Roeper et al. Klassifikation				
PFS				
Variable	HR	95% KI	p-Wert	Referenzkategorien
TP53 pathogen	6,19	2,80 – 13,70	0,001	TP53 nicht-pathogen
ECOG 2	4,12	1,51 – 11,29	0,001	ECOG 0 & 1
EGFR Ex18/20	3,19	1,21 – 8,43	0,01	EGFR Ex19/21
TP53 Poeta et al. Klassifikation				
OS				
Variable	HR	95% KI	p-Wert	Referenzkategorien
TP53 non-disruptive/disruptive	4,08	1,87 – 8,88	0,001	TP53 WT
ECOG 2	6,48	2,21 – 18,97	0,001	ECOG 0 & 1
Initial ZNS-Metastasierung • nein	0,36	0,15 – 0,84	0,01	Initial ZNS-Metastasierung • ja
TP53 Roeper et al. Klassifikation				
OS				
Variable	HR	95% KI	p-Wert	Referenzkategorien
TP53 pathogen	4,88	2,26 – 10,55	0,001	TP53 nicht-pathogen
ECOG 2	5,93	2,04 – 17,23	0,001	ECOG 0 & 1
Initial ZNS-Metastasierung • nein	0,35	0,15 – 0,81	0,01	Initial ZNS-Metastasierung • ja

Quelle: eigene Daten, eigene Darstellung

5. Diskussion

In der dieser Dissertation zugrundeliegenden retrospektiven Datenanalyse von 1539 Patientinnen und Patienten aus drei Lungenkrebszentren in Norddeutschland wurden Zusammenhänge zwischen einer Mutationstestung und der erfolgten Therapielinien sowie des Therapieerfolgs bei Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostiziertem NSCLC IV untersucht. Schwerpunkte bildeten dabei EGFR- und ALK-mutierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten. Darüber hinaus wurden als weitere Studienkohorte EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten, die auf eine TP53-Mutation getestet wurden sind, analysiert. Neben den klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten wurden die klinischen Endpunkte OS, PFS und das Ansprechen auf die Therapie evaluiert.

Klinische Charakteristika der Studienkohorte

Die Patientinnen- und Patientencharakteristika der untersuchten Kohorte entsprechen denen der NSCLC-Patientinnen und -Patienten im Stadium IV aus Deutschland. Das mediane Erkrankungsalter der untersuchten Patientinnen und Patienten war etwas jünger als das mediane Erkrankungsalter deutschlandweit. Ein Grund dafür könnte das jüngere Durchschnittsalter der Bevölkerung in den Bundesländern sein, in denen die drei Lungenkrebszentren angesiedelt sind. Insbesondere Hamburg hat die jüngste Bevölkerung ganz Deutschlands [66]. Es erkrankten nach wie vor mehr Männer als Frauen an einem Lungenkarzinom [3]. Die Verteilung der Geschlechter in der Studienkohorte spiegelt dies wider. 59% (n=908/1539) der Patientinnen und Patienten waren Männer. Rauchen stellt nach wie vor den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Lungenkarzinoms dar [2]. Auch in der untersuchten Studienpopulation waren 80,7%

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

(n=1150/1425) der Patientinnen und Patienten aktuelle oder ehemalige Starkraucherinnen oder Starkraucher. Ein Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium ist mit einem guten Performance Status assoziiert. Dies reflektieren auch die Daten der vorliegenden Studie. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten wiesen einen ECOG-Status von 0 oder 1 (77,6%, n=1157/1491) auf und waren somit in einer guten körperlichen und unabhängigen Verfassung.

Molekulare Testraten

Nach wie vor werden nicht alle NSCLC-Patientinnen und -Patienten im Stadium IV auf genetische Veränderungen untersucht. Griesinger et al. [17] zeigen auf, dass die Testraten für relevante Treibermutationen wie EGFR und ALK eine hohe, aber noch nicht flächendeckende Testung aufweisen. Etwa ein Drittel der NSCLC-Patientinnen und -Patienten werden nicht auf EGFR-Mutationen getestet, obwohl dies bereits 2010 in die S3-Leitlinie zum NSCLC aufgenommen wurde. Bei anderen therapierelevanten Veränderungen werden bis zu zwei Drittel der Patientinnen und Patienten nicht getestet [60]. Von denen, die in die vorliegende Untersuchung eingeschlossenen 1539 NSCLC-Patientinnen und -Patienten ohne Plattenepithelkarzinome, wurden zwischen 2009 und 2018 965 molekulargenetisch untersucht. Die Testrate beträgt 62,7%. Werden die einzelnen Zeiträume betrachtet, steigen die Testraten kontinuierlich an. Die Testrate lag 2009 bei 22,8% (n=21/92), 2012 bei 47% (n=78/166), 2015 bei 75,5% (n=253/335) und 2017 bei 83,6% (n=112/134). Diese Daten legen nahe, dass in den späteren Jahren weniger selektiv getestet wurde. Anfänglich wurden insbesondere Patientinnen und Patienten mit einer hohen prä-Test-Wahrscheinlichkeit (Frauen, Never/Light smoker) getestet [2,3,17,60].

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Trotz steigender Testraten werden nicht alle Patientinnen und Patienten molekulargenetisch untersucht. Gründe hierfür sind bspw. Unwissenheit über die vielfältigen Therapiemöglichkeiten oder auch die Qualität des Untersuchungsmaterials. Aufgrund der rasanten Entwicklungen in der Molekulardiagnostik und den damit verbundenen Veränderungen im Praxisalltag, kann es zu Unwissenheit bei den behandelnden Ärztinnen und Ärzten kommen. Insbesondere jedoch führen Griesinger et al. [17,60] für fehlende molekulare Testungen die Vergütung im deutschen Gesundheitssystem an. Gerade im stationären Bereich werden durch die DRG-Fallpauschalen molekulargenetische Tests nicht oder nicht ausreichend abgebildet [17,60]. Zukünftig könnte durch die Evaluierung der Gründe für fehlendes Testverhalten mehr Transparenz geschaffen werden. Ferner könnte dadurch der Stellenwert der molekularen Diagnostik gefestigt werden, um die Politik in Zukunft anzuhalten, die Vergütung im stationären Bereich zu modifizieren.

Häufigkeit der Mutationen und klinische Charakteristika der mutierten Patientinnen und Patienten

Die Inzidenz der EGFR-Mutation liegt zwischen 10% und 30% aller Neuerkrankungen beim NSCLC [37,61]. Gehäuft tritt die EGFR-Treibermutation bei Frauen und bei Never/Light smokern auf. NSCLC-Patientinnen und -Patienten, die nie geraucht haben, weisen 4–5-mal häufiger eine EGFR-Mutation auf als Raucherinnen oder Raucher [5,35]. Die häufigste Todesursache bei EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten ist die ZNS-Metastasierung. Patientinnen und Patienten mit einer EGFR-Mutation haben eine höhere Häufigkeit an Hirnmetastasen zu erkranken. EGFR-mutierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten entwickeln bis zu 70% ZNS-Metastasen während ihrer

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Erkrankung [61,62]. In der untersuchten Kohorte wurden 148 aktivierende EGFR-Mutation detektiert. Das ergibt eine Mutationsrate von 15,3% ($n=148/965$). 65% ($n=96/148$) davon waren weiblich. Frauen hatten gegenüber Männern eine signifikant höhere Chance auf eine EGFR-Mutation (OR 1,84; $p<0,001$). 40,5% ($n=60/148$) waren Never smoker und hatten eine signifikant höhere Chance auf eine EGFR-Mutation als aktuelle Starkraucherinnen oder Starkraucher (OR 3,68; $p<0,001$). 47% ($n=70/148$) der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten entwickelten primär oder im Verlauf ihrer Erkrankung ZNS-Metastasen. Das sind deutlich weniger als in anderen Studien. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass es in Deutschland bisher kein allgemein akzeptiertes Follow-up-Schema für die Bildgebung des Gehirns bei EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten gibt [49]. Das Management dieser Patientinnen und Patienten sollte durch eine häufigere und systematischere Bildgebung des Gehirns und eine engmaschigere Überwachung während der TKI-Therapie geändert werden.

Weitere therapierbare Treibermutationen sind Mutationen des EML4-ALK-Gens. Insgesamt findet sich diese molekulargenetische Subgruppe bei etwa 3-7% der NSCLC-Patientinnen und -Patienten [38,45]. Gehäuft tritt eine ALK-Mutation bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom, die nie geraucht haben, auf [5,35]. Studien zeigen, dass ALK-Mutation beim NSCLC mit einer Inzidenz von 20% und 30% mit einer ZNS-Metastasierung einhergehen und diese im Verlauf der Erkrankung bis auf 58,4% ansteigt [63-64]. Das zeigt, dass je länger die Patientinnen und Patienten leben, es wahrscheinlicher wird, Hirnmetastasen zu entwickeln [38]. In der untersuchten Studienpopulation wurden 52% ($n=423/813$) der Patientinnen und Patienten molekulargenetisch auf eine ALK-Mutation getestet. Bei 6,1% ($n=26/423$) wurde eine solche detektiert. Das mediane Alter lag bei 59 Jahren. Von den 26 ALK-mutierten

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Patientinnen und Patienten waren 42,3% (n=11/26) Never smoker und hatten die größte Chance auf eine ALK-Mutation im Vergleich zu aktuellen Starkraucherinnen oder Starkrauchern (OR 2,75). 23% (n=6/26) der ALK-mutierten Patientinnen und Patienten wiesen bei Diagnosestellung Hirnmetastasen auf. Wird der weitere Verlauf der Erkrankung betrachtet, entwickelten insgesamt weitere 27% (n=7/25) ZNS-Metastasen. Die niedrige Rate an ZNS-Metastasen im Verlauf lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2009 bis 2016 stammen und gerade in den früheren Jahren die kausalen Zusammenhänge zwischen den Mutationen und den klinischen Charakteristika weniger bekannt waren und die Patientinnen und Patienten nicht wie es mittlerweile praktiziert wird, in regelmäßigen Abständen auf Hirnmetastasen untersucht wurden. Ein weiterer Forschungsansatz könnte sein, wie die bildgebende Diagnostik des Hirns bei späteren ALK-mutierten Patientinnen und Patienten das Auftreten von ZNS-Metastasen verändert.

TP53-Mutationen werden überraschenderweise häufig bei einem EGFR-mutierten NSCLC detektiert, das überwiegend Never oder Light smoker betrifft. In diesem Kollektiv liegt die Rate je nach eingesetzter molekularer Methodik bei 26% [51] und 41% [52] und bei 49% [49] und 62% [53]. Höhere Testraten werden bei Einsatz neuerer Detektionsmethoden, wie das NGS-Verfahren, beobachtet [49,53]. Üblicherweise war das Auftreten von TP53-Mutationen beim NSCLC mit Rauchen assoziiert [48]. In der Untersuchungskohorte der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen wurde bei 49,2% (n=29/59) eine TP53-Mutation detektiert. 31% (n=9/29) waren ehemalige oder aktuelle Starkraucherinnen oder Starkraucher. Es konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem Raucherstatus und dem Auftreten einer TP53-Mutation eruiert werden. Ein Grund hierfür wäre ein Selektionsbias bei den untersuchten

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Patientinnen und Patienten, aufgrund von unterschiedlichen Rauchhabitus in dem Kliniklientel der drei Lungenkrebszentren. Bei EGFR-mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit einer TP53-Co-Mutation sind wenig Daten zur ZNS- Metastasierung vorhanden. In der vorliegenden Studienkohorte konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer TP53-Mutation und einem TP53-WT-Status und dem initialen Auftreten von Hirnmetastasen errechnet werden. Wird jedoch das Auftreten von Hirnmetastasen im Verlauf der Erkrankung betrachtet, ergibt sich je nach Klassifizierung der TP53-Mutationen ein signifikanter Unterschied (EGFR mt+/TP53 mt+ 34,5% (n=10/29), vs. EGFR mt+/TP53 WT 6,9% (n=2/29); $p < 0,02$; $p < 0,01$) [49].

Klinische Endpunkte (OS, PFS, Ansprechen) der mutierten NSCLC-Patientinnen und -Patienten

Aktivierende EGFR-Mutationen haben einen positiven prognostischen Effekt auf das OS von Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC [5,35]. Mutationsbezogene Therapien weisen gegenüber einer Chemotherapie ein längeres OS, ein längeres PFS und ein besseres Tumoransprechen auf [6-16]. EGFR-mutierte NSCLC-Patientinnen und -Patienten in der vorliegenden Studienkohorte wiesen gegenüber EGFR-WT-Patientinnen und -Patienten ein signifikant längeres OS auf. Im Vergleich zur Chemotherapie konnte in der Studienkohorte für die TKI-Therapie ein signifikant längeres OS, PFS und ein besseres Tumoransprechen beobachtet werden. Entwickeln EGFR-mutierte Patientinnen und Patienten eine Resistenzmutation gegenüber Erst- oder Zweitgenerationen-TKI's, können sie im Verlauf ihrer Erkrankung einen Drittgenerationen-TKI erhalten [58]. In der Studienkohorte konnte dadurch ein verlängertes OS um 32 Monate (23 Monate auf 55 Monate) errechnet werden. Dennoch

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

erhält nur eine kleine Patientinnen- und Patientenkohorte eine solche Medikation (n=30). Gründe dafür sind, dass nicht alle Patientinnen und Patienten eine zweite Therapielinie erreichen, nicht alle eine therapierbare Resistenzmutation entwickeln und nicht alle auf eine Resistenzmutation molekulargenetisch untersucht werden (können) [65].

Da mittlerweile Drittgenerationen-TKI's auch in der ersten Behandlungslinie gegeben werden dürfen und diese ein signifikant längeres PFS und ein numerisch längeres OS aufweisen [38,65], wird sich vermutlich der Ansatz der besten Therapie in der Erstlinie durchsetzen. Argumentativ kann dies insbesondere dadurch unterstützt werden, wenn sich in der „realen Welt“ bestätigt, dass ein erheblicher „Schwund“ an Patientinnen und Patienten zwischen erster und zweiter Therapielinie und Zweitlinientherapie eintritt. Gründe hierfür können sein, dass Patientinnen und Patienten zwischen den Therapielinien versterben, die Zweitlinientherapie ablehnen, eine Resistenztestung nicht möglich ist etc. (Roepert et al.: Perspectives on optimizing therapy sequence to prevent patient attrition in EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic NSCLC, submitted).

ALK-Mutationen spielen eine wichtige Rolle für den Einsatz von zielgerichteten Therapien bei Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC im Stadium IV. ALK-mutierte Patientinnen und Patienten werden nach Studienlage mit einem TKI in der Erstlinie behandelt. TKI-Therapien weisen einen deutlichen Vorteil hinsichtlich des Ansprechens, des PFS und des OS im Vergleich zur Chemotherapie auf [2,19,38]. Die Daten in der vorliegenden Studie bestätigen diese Ergebnisse. Insbesondere wenn ALK-Patientinnen und Patienten mehrere TKI-Therapien hinter einander erhalten, konnte ein längeres OS (17 Monate vs. 33 Monate, $p < 0,06$) erreicht werden. Dennoch ist zu

Einfluss von Mutationstesting auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

beachten, dass bei retrospektiven Studien, in denen das mediane OS für eine Therapiesequenz angegeben wird, es zu einem *immortal time bias* kommen kann, insbesondere bei kleinen Studienkohorten. So dass die Illusion einer besseren Wirksamkeit der Behandlung erzeugt werden kann. Da es bisher keine prospektiven Studien zu dieser Fragestellung gibt [67], wäre das ein wichtiger Forschungsansatz. Das von Griesinger et al. [17, 60] deutschlandweit ausgerollte prospektive CRISP-Lungenkrebsregister könnte diese Fragestellung in Zukunft beantworten.

In der retrospektiven Analyse von EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten wurde ein signifikanter Einfluss von TP53-Mutationen auf die klinischen Endpunkte OS, PFS und das Ansprechen festgestellt. Insgesamt zeigte sich für alle TP53-Mutationen unabhängig von der Klassifikation ein ungünstiger Einfluss auf die klinischen Endpunkte. Jedoch korrelierten die Klassifikation nach Roeper et al. [49] und Canale et al. [50] genauer mit den klinischen Endpunkten als die Klassifikation nach Poeta et al. [48]. In einer multivariaten Analyse stellten TP53-Mutationen einen unabhängigen und ungünstigen Prädiktor für das OS, das PFS und das Ansprechen dar. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass erhöhte Risiko von TP53-mutierten EGFR-Patientinnen und Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen zu entwickeln. Die vorgelegten Daten könnten eine systematische und regelmäßige MRT-Bildgebung des Gehirns als Teil der Nachsorge von EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten mit TP53-Mutationen forcieren. Zudem könnte ein Ansatz von EGFR-TKI und Anti-p53-Substanzen ein Weg sein, dieses Kollektiv effektiver zu behandeln [49].

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Stärken und Schwächen der Untersuchung

Die als retrospektive nicht-interventionelle Registerstudie konzipierte Untersuchung von 1539 NSCLC-Patientinnen und -Patienten ermöglichte es, eine wissenschaftliche Datenbank, deren Datenerfassung über die der deutschen Krebsregister hinaus geht, zu erstellen. Dadurch wurde es möglich, für das Krankheitsbild NSCLC, multikausale Zusammenhänge zu analysieren, um die Komplexität dieser Erkrankung besser verstehen zu können. Die Erkenntnisse dieser wissenschaftlichen Datenbank konnten bei der Erstellung der Dokumentation des deutschlandweit ausgerollten CRISP-Registers [17,60] genutzt werden. Die vorgelegten Real-World-Daten helfen dabei Unter- und Fehlversorgung bei NSCLC-Patientinnen und -Patienten aufzudecken. Durch die Erhebung dieser Daten wurde es möglich Rückschlüsse hinsichtlich der Behandlungsrealität von NSCLC-Patientinnen und -Patienten zu erhalten. Es konnten Aussagen zur molekularen Testung, zu den Zeitpunkten der Testung sowie zu klinischen Endpunkten wie PFS, OS und Ansprechen in Abhängigkeit der molekularen Testung evaluiert werden. Darüber hinaus sind diese Registerdaten hilfreich, um den Einfluss von TKI-Therapien auf das OS der Patientinnen und Patienten zu belegen und den Stellenwert dieser Therapieform weiter zu festigen. Ebenso könnten in Zukunft diese Real-World-Daten bei der GBA-Diskussion zur Zulassung neuer Medikamente behilflich sein.

Wie bereits beschrieben können bei retrospektiven Studien insbesondere mit kleinen Fallzahlen, Verzerrungen der Ergebnisse auftreten und somit die Illusion einer besseren Wirksamkeit einer Behandlung suggeriert werden. Die Daten der Untersuchung stammen aus drei in Norddeutschland angesiedelten Lungenkliniken, daher bilden diese

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Daten nur einen Teil des Versorgungsgebiets im Nordwesten Deutschlands ab. In ein Register werden bereits bestehende Daten eingeschlossen, welche Teil der Krankenakte sind. Standardisierung in der Erhebung von Informationen ist in Registerstudien nur schwer möglich, da die Datenaufnahme unter Alltagsbedingungen in den jeweiligen Kliniken stattfindet (Patientenakte). Dagegen werden in Kohortenstudien nur Daten aufgenommen, die das Forschungsvorhaben direkt betreffen. Die Datenaufnahme erfolgt meist durch eigenes Personal und ist nicht an den Klinikalltag gebunden. In Registerstudien erfolgt keine Verblindung bezüglich der interessierenden Intervention. Darüber hinaus obliegt die Erfassung der studienrelevanten Endpunkte ausschließlich dem Studienzentrum. Im Vergleich dazu werden in randomisierten klinischen Studien diese dezentral erfasst [68].

6. Fazit

Das untersuchte Patientinnen- und Patientenkollektiv war für NSCLC-Patientinnen und -Patienten in Deutschland repräsentativ in vieler Hinsicht. Die molekularen Testraten sind in den letzten Jahren angestiegen. Dennoch könnten u.a. mithilfe von Modifikation in der Vergütungsstruktur der gesetzlichen Krankenkassen die Testraten weiter ansteigen. Die epidemiologischen Daten korrelieren mit dem Mutationsstatus der Patientinnen und Patienten. Insbesondere der ZNS-Status spielt als negativer, prognostischer Faktor eine wichtige Rolle. Gerade in der Kohorte der EGFR-mutierten Patientinnen und Patienten muss eine Veränderung in der Nachsorge hinsichtlich systematischer und regelmäßiger MRT-Bildgebung des Gehirns erfolgen. Die Behandlungsrealität von EGFR-/ALK-mutierten Patientinnen und Patienten spiegelte ebenfalls einen deutlichen Vorteil zielgerichteter Therapien im Vergleich zur Chemotherapie wider. Aufgrund der wachsenden Anzahl an zielgerichteten Medikamenten ist es ratsam zu schauen, welcher Therapiealgorithmus für welche Patientinnen oder für welchen Patienten am besten angewendet werden sollte. TP53-Mutationen bildeten unabhängig von der Klassifizierung einen negativen, unabhängigen, prädiktiven Marker für die analysierten klinischen Endpunkte. Die Daten zeigen, dass dringend Bedarf an weiteren Therapieansätzen in dieser Patientinnen- und Patientengruppe besteht und dass eine bessere Steuerung und Nachsorge von TP53-mutierten Patientinnen und Patienten erforderlich ist.

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

Literaturverzeichnis

1. Molina, JR, Yang, P, Cassivi SD et al.: Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship, *Mayo Clin Proc*;83(5):584-594. 2008 May
2. Onkopedia Leitlinien: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nslc/@@view/pdf/index.pdf> [letzter Zugriff 20.06.2019]
3. Zentrum für Krebsregisterdaten: Lungenkrebs (Bronchialkarzinom). URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html [letzter Zugriff 20.06.2019]
4. Herbst, RS, Morgensztern D, Boshoff Ch: The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*; volume 553, 446-454. 2018 Jan
5. Sebastian, M, Niederle, N, Thomas, M et al.: Molekulargenetische Untersuchungen bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom: praktische Relevanz. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*;139(41):2096-2100. 2014
6. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Niere, 6. Auflage 2010; 80 - 83. <http://www.ekr.med.unierlangen.de/GEKID/Atlas/Inzidenz/atlas.html> [letzter Zugriff 09.05.2019]
7. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al.: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*;361(10):947-57. 2009
8. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al.: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin-paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*;29(21):2866-74. 2011
9. Han JY, Park K, Kim SW et al.: First-SIGNAL: First-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*;30(10):1122-8. 2012
10. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*;362:2380-8. 2010
11. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al.: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*;11:121-8. 2010
12. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al.: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*;13:239-46. 2012
13. Zhou C, Wu YL, Chen G et al.: Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicenter, open-label, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*;12:735-42. 2011

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

14. Yang J, Schuler M, Yamamoto N et al.: LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*;vol.30 no.15_suppl LBA7500. 2012 May
15. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, et al.: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *JCO*;10.1200/JCO.2012.44.2806. 2013 Jul
16. Yang J Hirsh V, Schuler M et al.: Symptom control and quality of life in LUX-lung 3: A phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *JCO*. 2013 Jul
17. Griesinger, F: CRISP-Register: Test- und Therapierealität bei Lungenkrebs. *Im Focus Onkologie*; volume 21, issue 1–2, pp 3–3. 2018 Feb
18. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al.: LUX Lung 6: A randomized open label, phase III study of Afatinib versus Gemcitabine/Cisplatin as first line treatment for Asian patients with EGFR mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*; (Meeting Abstracts). 2013 May vol 31, Abstract 8016, Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al.: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*;363(18):1727-33. 2010
19. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL et al.: Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*;13:1011–1019. 2012
20. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 10. Ausgabe, Berlin 2015
21. International Agency for Research on Cancer (IARC): *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. Volume 83.WHO; 2004
22. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al.: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*;365:395-409. 2011
23. Patz EF, Pinsky P, Gatsonis C et al.: Overdiagnosis in low-Dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*;174:269-274. 2014
24. Herth FJF, Hoffmann H, Heussel CP et al.: *Lungenkrebs-Screening – Update 2014*. *Pneumologie*;68:781-783. 2014
25. Travis TD, Brambilla B, Nicholson AG et al.: The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors. *J Thor Oncol*;10:1243-1260. 2015
26. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*;10(7):990–1003. 2015
27. Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al.: Introduction to the 2015 World Health Organization Classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *J Thorac Oncol*;10(9):1240–2. 2015
28. Asamura H, Chansky K, Crowley J et al.: The International Association for the study of lung cancer lung cancer staging project: Proposals for the revision of the N descriptors in the

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

forthcoming eighth edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*;10(12):1675–84. 2015

29. van Schil PE: Non-small cell lung cancer: The new T1 categories. *F1000Res*;6. 2017

30. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM Classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*;10(11):1515–22. 2015

31. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al.: The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*;11(1):39–51. 2016

32. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge, DC et al.: Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*; 22; 500(7463): 415–421. 2013 Aug

33. Lee CK, Davies L, Wu YL, et al.: Gefitinib or Erlotinib vs chemotherapy for EGFR mutation-positive lung cancer: Individual patient data meta-analysis of overall survival. *J Natl Cancer Inst*;1;109(6) 2017 Jun

34. Roeper J, Griesinger F: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer: what is the preferred first-line therapy? *Curr Opin Oncol*;31(1):1-7. 2019 Jan

35. Seidel D, Zander T, Heukamp LC et al.: A genomics-based classification of human lung tumors. The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM), *Sci Transl Med*;5:209ra153. 2013 Oct

36. Sasaki T, Hiroki K, Yamashita Y: The role of Epidermal Growth Factor Receptor in cancer metastasis and microenvironment. *Biomed Res Int*;2013:546318. 2013 Aug

37. Ratzinger L, Hauck V, Schlick K et al.: Fortschritte in der zielgerichteten Therapie des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). *med.ium*:9.20-25. 2016

38. Griesinger, F, Roeper, J, Poettgen, Ch et al.: Brain metastases in ALK-positive NSCLC – time to adjust current treatment algorithms. *Oncotarget*;Vol.9(No. 80),pp: 35181-35194. 2018 Oct

39. Soda M, Choi YL, Enomoto M et al.: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*;448:561-566. 2007

40. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K et al.: EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res*;14:4275-83. 2008

41. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al.: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*;363:1693-703. 2010

42. Shinmura K, Kageyama S, Tao H et al.: EML4-ALK fusion transcripts, but no NPM-, TPM3-, CLTC-, ATIC-, or TFG-ALK fusion transcripts, in non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer*;61:163-69. 2008

43. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, et al.: Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4- ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res*;14:6618- 24. 2008

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

44. Wong DW, Leung EL, So KK et al.: The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*;115:1723-33. 2009
45. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP et al.: Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*;387:1415-26. 2016
46. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M et al.: Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol*;17: 889-97. 2010
47. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P: TP53 mutations in human cancers: Origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb Perspect Biol*;2(1):a001008. 2010
48. Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA et al: TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*;20;357(25):2552-61. 2007 Dec
49. Roeper J, Falk M, Chalaris-Rißmann A et al.: TP53 co-mutations in EGFR mutated patients in NSCLC stage IV: A strong predictive factor of ORR, PFS and OS in EGFR mt+ NSCLC. *Oncotarget*; 11:250-264 2020 Jan
50. Canale M, Petracci E, Delmonte A et al.: Impact of TP53 mutations on outcome in EGFR-mutated patients treated with first-line Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Cancer Res*;1;23(9):2195-2202. 2017 May
51. Molina-Vila MA, Bertran-Alamillo J, Gascó A et al.: Non-disruptive p53 mutations are associated with shorter survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*;20:4647–4659. 2014 Sep
52. Labbé C, Cabanero M, Korpanty GJ: Prognostic and predictive effects of TP53 co-mutation in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*;111:23-29. 2017 Sep
53. Yu HA, Jordan E, Ni A et al.: Concurrent genetic alterations identified by next-generation sequencing in pre-treatment, metastatic EGFR-mutant lung cancers. *J. Clin. Oncol.* 34:15suppl,9053-9053. 2016
54. Bundesministerium für Gesundheit: Broschüre: Nationaler Krebsplan – Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen. Berlin; Leitlinienprogramm Onkologie. 2015
55. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Konsultationsfassung S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 0.1. 2017 Jun
56. Pomerleau CS, Pomerleau OF, Snedecor SM et al.: Defining a never-smoker: results from the nonsmokers survey. *Addict Behav*;29(6):1149-54. 2004 Aug
57. Reimuth N, Groeschel A, Schumann C et al.: Aktualisierte Therapieempfehlung metastasiertes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom - Updated recommendation for treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *Pneumologie*;72(02):138-154. 2018
58. Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK et al.: Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*;20;36(9):841-849. 2018 Mar

Einfluss von Mutationstestung auf das Therapieergebnis beim nicht-kleinzelligen metastasierenden Lungenkarzinom Stadium IV

59. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al.: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*;20;368(25):2385-94. 2013 Jun
60. Griesinger F, Eberhardt WEE, Nusch A et al.: Molecular testing, frequency of molecular alterations and first-line treatment of patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in Germany. First results from the prospective German Registry CRISP (AIO-TRK-0315). Poster 497. DKK 2018
61. Kelly WJ, Shah NJ, Subramaniam DS: Management of brain metastases in Epidermal Growth Factor Receptor mutant non-small-cell lung cancer. *Front Oncol*;8:208. 2018
62. Ge M, Zhuang Y, Zhou X et al.: High probability and frequency of EGFR mutations in non-small cell lung cancer with brain metastases. *J Neurooncol*;135(2):413-418. 2017 Nov
63. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E et al.: Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*;88: 108-11. 2015
64. Johung KL, Yeh N, Desai NB et al.: Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. *J Clin Oncol*; 34: 123-129. 2016
65. Planchard D, Boyer M, Lee J-S, et al.: Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with untreated EGFRm advanced NSCLC: FLAURA postprogression outcomes. *J Thorac Oncol*; 13(4 Supplement):S72-S, 2018
66. Destatis: Ergebnisse der Bevölkerungsforschung. Statistisches Bundesamt. 2018
67. Barrows SM, Wright K, Copley-Merriman C et al.: Systematic review of sequencing of ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*; 10: 11-20. 2019
68. Neugebauer, EAM, Stausberg J: Was Register leisten können und was nicht. *Unfallchirurg*;119:493-500. 2016

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer, als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Alle Stellen die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, wurden als solche gekennzeichnet. Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde (Hochschule) vorgelegen.

Bremen, den 06.04.20

Adresse:

Bei den drei Pfählen 3

28205 Bremen

Tel./E-Mail:

017670058918

julia.roeper@uol.de



Julia Roeper