

Landelijke variatie in moleculaire diagnostiek bij gemetastaseerde longkanker

Onderzoek

21-12-2018

Chantal C.H.J. Kuijpers, Michel M. van den Heuvel, Lucy I.H. Overbeek, Henk-Jan van Slooten, Anne S.R. van Lindert, Ronald A.M. Damhuis en Stefan M. Willems

Samenvatting

Doel

Het doel van deze studie is op landelijk niveau vaststellen of er bij patiënten met gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) adequaat getest wordt op *EGFR* -mutaties en *ALK* -herschikking, omdat doelgerichte therapie afgestemd wordt op de uitslag van deze moleculaire diagnostiek.

Opzet

Retrospectief cohortonderzoek.

Methode

Gegevens van alle patiënten met gemetastaseerd, niet-squameus NSCLC met diagnosejaar 2013 of 2015 werden verkregen uit de Nederlandse Kankerregistratie en gekoppeld aan de landelijke pathologiedatabank (PALGA). Met informatie uit PALGA bepaalden we welk percentage van de tumoren getest was op *EGFR* - of *KRAS* -mutaties en *ALK* -herschikking, identificeerden we variabelen die samenhangen met het uitvoeren van moleculaire diagnostiek en onderzochten we de verschillen tussen 48 laboratoria.

Resultaten

6619 patiënten werden geïncludeerd (2013: n = 3195; 2015: n = 3424). In 2013 werd een *EGFR* - of *KRAS* -test uitgevoerd op gemiddeld 73,1% van de tumoren (spreiding tussen laboratoria: 30,6-91,7%); in 2015 was dit 78,9% (40,0-91,0%). Op 49,5% van de tumoren zonder *EGFR* - of *KRAS* -mutaties werd in 2013 een *ALK* -test uitgevoerd (spreiding tussen laboratoria: 6,3-100%) en in 2015 op 77,4% (32,5-100%). In 2015 voerden respectievelijk 6 en 7 laboratoria statistisch significant minder *EGFR* -testen en *ALK* -testen uit dan het landelijke percentage.

Conclusie

In 2013 werd nog niet optimaal getest op *EGFR* - en *KRAS* -mutaties en met name niet op *ALK* -herschikking. In 2015 werd significant vaker een *EGFR* - en *ALK* -test uitgevoerd. Ondanks deze stijging blijft in een aantal laboratoria en ziekenhuizen verbetering mogelijk, aangezien nog steeds een deel van de patiënten niet werd getest en dus bij voorbaat geen doelgerichte therapie kan krijgen.

Inleiding

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) is met 76% de meest voorkomende vorm van longkanker.¹ Bij de helft van de patiënten die voor het eerst met symptomen van longkanker bij de arts komen is de tumor al gemetastaseerd,¹ waardoor de prognose somber is. De 5-jaarsoverleving van NSCLC-patiënten is ongeveer 17% en dit percentage daalt tot ongeveer 2% voor patiënten met gemetastaseerde ziekte.²

De behandeling van NSCLC is het laatste decennium ingrijpend veranderd door de introductie van doelgerichte therapie. Wanneer er sprake is van een activerende mutatie in het epidermale-groefactorreceptor(*EGFR*)-gen, kan behandeling met *EGFR* -tyrosinekinaseremmers (*EGFR* -TKI) de overleving aanzienlijk verbeteren. Zo is de mediane progressievrije overleving bij een eerstelijnsbehandeling met *EGFR* -TKI 10-19 maanden, tegen 5-10 maanden bij chemotherapie.³⁻⁵ Patiënten met een mutatie in het *KRAS* -gen zijn resistent voor behandeling met *EGFR* -TKI.⁶

Wanneer er sprake is van herschikking in het *ALK* -gen, zorgt behandeling met *ALK* -TKI ook voor een betere mediane progressievrije overleving ten opzichte van chemotherapie (35 maanden vs. 5-7 maanden bij een eerstelijnsbehandeling).^{7,8} Bij resistentie voor de eerstelijnsbehandeling zijn er veelal nog andere effectieve doelgerichte behandelingen beschikbaar. Omdat TKI's bovendien een vriendelijker toxiciteitsprofiel hebben dan chemotherapie, is het perspectief voor patiënten met een activerende *EGFR* -mutatie of *ALK* -herschikking wezenlijk anders dan we tot voor kort gewend waren. In de westerse wereld komen *EGFR* -mutaties en *ALK* -herschikkingen voor bij respectievelijk 10-15% en 5% van de NSCLC-patiënten.⁹⁻¹¹

Om de optimale eerstelijnsbehandeling te kunnen kiezen is het van groot belang te bepalen of in de tumor een *EGFR* -mutatie of *ALK* -herschikking aanwezig is. Volgens de landelijke richtlijn uit 2011 dient bij patiënten met gemetastaseerd NSCLC, bij wie curatieve behandeling niet meer mogelijk is, moleculair onderzoek voor *EGFR* -mutaties plaats te vinden, ten minste wanneer er sprake is van een adenocarcinoom, een gemengde tumor met een adenocarcinoomcomponent of een ongedifferentieerd grootcellig carcinoom (hierna tezamen 'niet-squameus NSCLC' genoemd), alsook in het geval van kleine bipten of cytologische preparaten waarbij een adenocarcinoom-component niet kan worden uitgesloten.¹² In de gereviseerde richtlijn uit 2015 is het testen voor *ALK* -herschikking hieraan toegevoegd. De Nederlandse richtlijn is in overeenstemming met internationale richtlijnen.¹³

Het is onduidelijk in hoeverre de richtlijn in de praktijk wordt toegepast. Vindt moleculaire diagnostiek plaats bij alle patiënten die volgens de richtlijn hiervoor in aanmerking komen? Of is verbetering mogelijk in het aantal patiënten dat getest wordt en dat dus baat kan hebben bij doelgerichte behandeling? Wij analyseerden op landelijk niveau hoeveel patiënten met niet-squameus NSCLC die bij diagnose al metastasen op afstand hadden (stadium IV) in 2013 en 2015 getest werden op *EGFR* -mutaties en *ALK* -herschikking. We vergeleken de groepen uit beide jaren om een trend weer te kunnen geven. Daarnaast analyseerden we welke variabelen samenhangen met het al dan niet uitvoeren van moleculaire diagnostiek en vergeleken we de resultaten van de Nederlandse pathologielaboratoria met elkaar.

Methode

Patiëntselectie

We gebruikten landelijke gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR), die worden beheerd door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Uit de NKR werden alle patiënten geselecteerd die in 2013 of 2015 werden gediagnosticeerd met niet-squameus NSCLC (dat wil zeggen: adenocarcinoom, NSCLC 'niet nader omschreven', en adenosquameus carcinoom) in stadium IV. De gegevens van deze patiënten werden gekoppeld met het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA), een gegevensbestand met uittreksels van alle pathologieverslagen van histologische en cytologische onderzoeken in Nederland.¹⁴ Uit PALGA werden van de geselecteerde patiënten alle relevante uittreksels geselecteerd (primaire en gemetastaseerde NSCLC's onderzocht door middel van cytologie, biopsie of resectie). De gegevensaanvraag werd getoetst en goedgekeurd door de wetenschappelijke commissies en privacycommissies van het IKNL en PALGA.

Gegevensverzameling

De gegevens waarover wij beschikten waren: leeftijd bij diagnose, geslacht, diagnosedatum, histologische diagnose, welk pathologielaboratorium (al dan niet geaccrediteerd) het NSCLC-weefsel had ontvangen en of dit een academisch of niet-academisch laboratorium betrof.

We hebben de microscopieverslagen en conclusies van de pathologie-uittreksels doorgelezen om de volgende informatie te verzamelen over moleculaire diagnostiek op de primaire tumoren danwel op metastases: (a) werd er een test voor *EGFR*- of *KRAS*-mutaties of *ALK*-herschikking uitgevoerd? (b) Op welke datum werd de test uitgevoerd? (c) Welke techniek werd gebruikt, zoals 'high resolution melting', sequentieanalyse, kwantitatieve PCR en 'next-generation sequencing' (NGS) voor *EGFR*- en *KRAS*-mutaties, en immunohistochemie (IHC) en 'fluorescent in situ hybridization' (FISH) voor *ALK*-herschikking? (d) Wat was de uitslag van de test? (e) Indien er niet getest was, wat was de reden hiervoor?

Als uit de uittreksels niet duidelijk werd of er getest was, vroegen we de volledige pathologieverslagen via PALGA op bij de betreffende pathologielaboratoria.

Statistiek

We bepaalden de percentages tumoren die waren getest op *EGFR*-mutaties of op *ALK*-herschikking. Voor de analyse van *EGFR*-testen telden we ook tumoren mee waarop geen *EGFR*-test, maar wel een *KRAS*-test was uitgevoerd. In de praktijk wordt vaak pas getest op *ALK*-herschikking bij afwezigheid van *EGFR*- en *KRAS*-mutaties (*EGFR*/*KRAS*-wildtype), omdat deze 3 afwijkingen elkaar bijna altijd uitsluiten. Daarom deden we alle analyses van de toepassing van de *ALK*-test op de subgroep van tumoren met een *EGFR*/*KRAS*-wildtype. Omdat de moleculaire status idealiter bekend is vóór de behandeling begint, beschouwden we in de analyses alleen tumoren die binnen 3 maanden na diagnose getest waren als 'getest'. Tumoren waarvan de testdatum onbekend was werden buiten beschouwing gelaten.

De volgende variabelen werden geanalyseerd op eventueel verband met het al dan niet uitvoeren van moleculaire diagnostiek: leeftijd (< 65 jaar vs. ≥ 65 jaar), geslacht, diagnosedatum (onderverdeeld in kwartalen), histologische diagnose (adenocarcinoom vs. anders), en type laboratorium (academisch vs. niet-academisch). Ruwe oddsratio's (OR's) met 95%-BI's werden berekend met univariabele logistische regressie en significante variabelen werden geïncludeerd in de multivariabele, achterwaartse logistische regressie, waarmee gecorrigeerde OR's werden berekend.

We bepaalden per pathologielaboratorium de percentages tumoren die waren getest op *EGFR*-mutaties of op *ALK*-herschikking. Bij uitbesteding naar een ander laboratorium viel de test onder het laboratorium waar de diagnose in eerste instantie was gesteld. Laboratoria die buiten het 99%-BI van het landelijke percentage geteste tumoren vielen, werden beschouwd als afwijkend; zij testten significant minder vaak voor mutaties of herschikking in de betreffende genen. Gegevens uit 2013 en 2015 werden apart geanalyseerd, om een trend te kunnen weergeven.

Resultaten

In totaal verkregen wij gegevens van 7187 patiënten met niet-squameus NSCLC in stadium IV uit de NKR (2013: n = 3475; 2015: n = 3712). Koppeling met PALGA kon plaatsvinden voor 6619 patiënten (totaal: 92%; 2013: n = 3195; 2015: n = 3424). We hebben 11% van de opgevraagde pathologieverslagen niet ontvangen, waardoor er een groep patiënten overbleef van wie geen informatie over moleculaire diagnostiek beschikbaar was. De kenmerken van de patiënten zijn weergegeven in tabel 1. De meerderheid van de histologische diagnoses betrof een adenocarcinoom (86%).

Tabel 1

Kenmerken van de onderzoekspopulatie

De populatie bestond uit patiënten bij wie de diagnose 'niet-squameus, niet-kleincellig longcarcinoom in stadium IV' in 2013 of 2015 werd gesteld

kenmerk	2013 (n = 3195)	2015 (n = 3195)
leeftijd		
in jaren; gemiddelde (SD)	66,2 (10,9)	67,0 (10,9)
≥ 65 jaar; n (%)	1809 (56,6)	2069 (64,8)
man; n (%)	1730 (54,1)	1821 (57,0)
diagnosedatum		
januari t/m maart; n (%)	788 (24,7)	838 (26,2)
april t/m juni; n (%)	779 (24,4)	804 (25,2)
juli t/m september; n (%)	838 (26,2)	917 (28,7)
oktober t/m december; n (%)	790 (24,7)	865 (27,1)
histologische diagnose		
adenocarcinoom; n (%)	2724 (85,3)	2962 (92,8)
NSCLC-NNO; n (%)	452 (14,1)	437 (13,8)
adenosquameus carcinoom; n (%)	19 (0,6)	25 (0,8)
type laboratorium		
academisch; n (%)	358 (11,2)	358 (11,2)
niet-academisch; n (%)	2837 (89,1)	3066 (96,3)

Waarden met een statistisch significant verschil tussen beide jaren zijn rood afgedrukt.

NSCLC-NNO = niet-kleincellig longcarcinoom 'niet-nader-omschreven'.

* Er was een significant verschil in leeftijd tussen de beide groepen ($p = 0,002$).

† De groepen van de leeftijd ≥ 65 jaar verschilden statistisch significant in grootte ($p = 0,002$).

Aantallen geteste tumoren

Tabel 2 geeft de percentages tumoren weer waarop een *EGFR* - of *ALK* -test was uitgevoerd. In 2013 werd bij 72,7% van de tumoren binnen 3 maanden na de diagnose getest op *EGFR* -mutaties. In 2015 was dit percentage statistisch significant hoger (78,7%). In 2013 was een *EGFR* -mutatie aanwezig in 243 van de 2217 tumoren die binnen 3 maanden na de diagnose getest waren (11,0%) en in 2015 in 311 van de 2536 tumoren (12,3%).

In 2013 werd op slechts 24,0% van de tumoren binnen 3 maanden na de diagnose een *ALK* -test gedaan en in 2015 bijna 2 keer zo vaak, namelijk op 43,5%. Dit was statistisch significant hoger. Een *ALK* -herschikking werd in 2013 in 41 van de geteste tumoren gevonden (5,3%) en in 2015 in 82 tumoren (5,5%).

In 2013 werden 615 van de 1243 *EGFR* / *KRAS* -wildtype tumoren binnen 3 maanden na de diagnose getest op aanwezigheid van een *ALK* -herschikking (49,5%). In 2015 waren dit er significant meer, namelijk 1026 van de 1325 (77,4%).

Tabel 2

Moleculaire diagnostiek bij longkanker

Welk percentage van de patiënten met niet-squameus, niet-kleincellig longcarcinoom in stadium IV wordt getest op *EGFR*- of *KRAS*-mutaties of *ALK*-herschikking?

test	<i>EGFR</i> - of <i>KRAS</i> -mutaties	
	2013 (n = 3195)	2015 (n = 3424)
getest; n (%)		
< 3 maanden na de diagnose	2322 (72,7)	2695 (78,7)
> 3 maanden na de diagnose	79 (2,5)	99 (2,9)
testdatum onbekend	41 (1,3)	9 (0,3)
totaal	2442 (76,4)	2803 (81,8)
niet getest; n (%)	653 (20,4)	610 (17,8)
onbekend; n (%)	100 (3,1)	10 (0,3)
* Voor <i>ALK</i> -herschikking worden de percentages weergegeven ten opzichte van <i>EGFR</i> / <i>KRAS</i> -wildtype.		

Variabelen die samenhangen met testen op *EGFR* - en *ALK* -mutaties

Er werd statistisch significant vaker een *EGFR* -test en *ALK* -test uitgevoerd bij patiënten met een adenocarcinoom dan bij patiënten met een ander type tumor. Ook werd er statistisch significant vaker een *EGFR* -test uitgevoerd bij vrouwen en bij patiënten jonger dan 65 jaar. Academische laboratoria voerden in 2013 ook significant vaker een *ALK* -test uit dan niet-academische laboratoria.

Testmethodes

Ten opzichte van 2013 werd in 2015 significant vaker binnen 3 maanden na de diagnose NGS uitgevoerd (2% vs. 49% van de op *EGFR* -mutaties geteste tumoren). In beide jaren voerden academische laboratoria vaker NGS uit dan niet-academische laboratoria.

In 2015 werd een *ALK* -test significant minder vaak alleen met FISH uitgevoerd dan in 2013 (26,1% vs. 49,5%) en dus significant vaker met IHC, al dan niet in combinatie met FISH (2015: 73,9%; 2013: 50,5%). Ook werd in 2015 significant minder vaak sequentieel getest (51,6% vs. 72,7%), waarbij de tumoren waarbij dit niet met zekerheid te zeggen was buiten beschouwing zijn gelaten. Sequentieel testen wil zeggen: een *ALK* -test pas uitvoeren bij afwezigheid van *EGFR* - en *KRAS* -mutaties. Ten slotte was de mediane tijd tot de *ALK* -uitslag in 2015 significant korter dan in 2013 (21 dagen vs. 29 dagen).

Landelijke variatie

De gegevens van de geïncludeerde patiënten uit 2013 waren afkomstig van 48 Nederlandse pathologielaboratoria met longkankerdiagnostiek. In 2015 waren dit er vanwege fusies nog 45. Alle laboratoria hadden de mogelijkheid tot moleculaire diagnostiek in het eigen laboratorium of door uitbesteding aan een ander laboratorium.

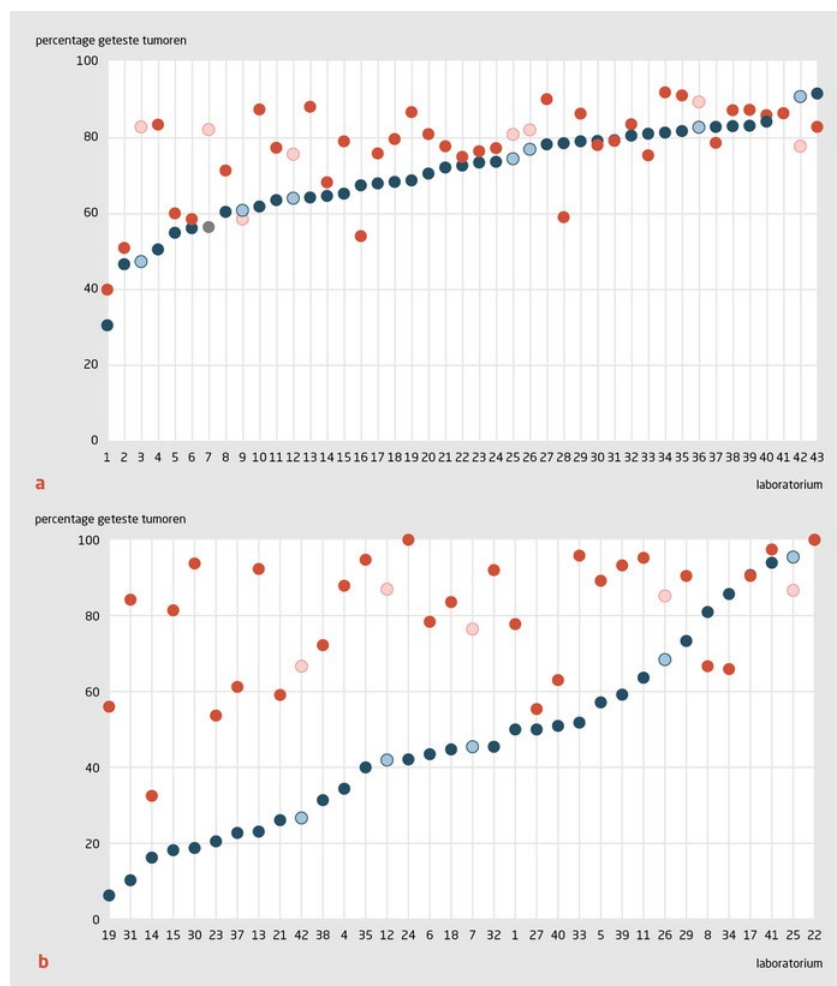
In 2013 varieerde het percentage tumoren waarop een *EGFR* -test werd uitgevoerd van 30,6-91,7%, afhankelijk van het laboratorium. In 2015 was de spreiding vergelijkbaar met 2013, namelijk 40,0-92,0%. In beide jaren voerden 6 laboratoria op statistisch significant minder tumoren een *EGFR* -test uit dan het landelijke gemiddelde.

Het percentage *EGFR* / *KRAS* -wildtype tumoren dat werd getest op *ALK* -herschikking varieerde tussen de laboratoria van 6,3-100% in 2013 en van 32,5-100% in 2015. Het aantal laboratoria dat bij significant minder tumoren een *ALK* -test uitvoerde dan het landelijke gemiddelde nam af van 10 naar 7.

In 33 van de 43 laboratoria (76,7%) nam het percentage tumoren dat getest was op *EGFR* -mutaties toe (figuur 1). De grootste stijging was van 47,4% naar 82,9%. Het percentage tumoren dat getest was op *ALK* -herschikking nam in 30 van de 34 laboratoria toe (88,2%). De grootste stijging was van 18,8% naar 93,8%.

Figuur

Percentages geteste tumoren per laboratorium



Het percentage niet-squameuze, niet-kleincellige longcarcinomen (NSCLC's) per laboratorium dat is getest op EGFR-mutaties (a) en ALK-herschikking (b) in 2013 (zwarte en grijze bolletjes) en 2015 (rode en roze bolletjes). De lichte bolletjes zijn de academische laboratoria en de donkere bolletjes de niet-academische laboratoria. De percentages zijn weergegeven ten aanzien van het totale aantal diagnoses 'niet squameus NSCLC' per laboratorium. Alleen de laboratoria die in beide jaren ≥ 10 niet-squameuze NSCLC's hadden gerapporteerd zijn in de grafiek weergegeven. De laboratoriumnummers zijn gekozen op basis van het oplopende percentage tumoren die op EGFR-mutaties getest zijn en zijn niet terug te herleiden naar een specifiek laboratorium.

Redenen om niet te testen

In tabel 3 staan de redenen waarom niet getest was, voor zover genoemd in de pathologieverslagen. De meest genoemde reden was onvoldoende tumorcellen of ongeschikt tumormateriaal. In de meeste gevallen was de reden echter niet vermeld in het pathologieverslag.

Tabel 3**Niet bij alle patiënten vond moleculaire diagnostiek plaats**

Overzicht van de redenen om niet te testen op *EGFR*- of *KRAS*-mutaties en *ALK*-herschikking bij patiënten met niet-squameus, niet-kleincellig longcarcinoom in stadium IV

reden	<i>EGFR</i> - of <i>KRAS</i> -mutaties	
	2013 (n = 653)	2015 (n = 610)
onvoldoende tumorcellen; n (%)	215 (32,9)	214 (35,1)
ongeschikt materiaal; n (%)	8 (1,2)	19 (3,1)
andere mutatie aanwezig; n (%)	0 (0)	0 (0)
onbekend; n (%)	430 (65,8)	377 (61,8)

Beschouwing

We brachten met landelijke gegevens uit de NKR en PALGA in kaart hoe moleculaire diagnostiek in Nederland plaatsvond bij patiënten met niet-squameus NSCLC in stadium IV bij diagnose. In 2013 werd op 72,7% van de tumoren en in 2015 op 78,7% van de tumoren binnen 3 maanden na de diagnose een *EGFR*- of *KRAS*-test uitgevoerd. Van de tumoren met een *EGFR* / *KRAS*-wildtype werd in 2013 op 49,5% en in 2015 op 77,4% een *ALK*-test uitgevoerd. Dit bevestigt eerder gepubliceerde bevindingen op landelijk niveau.¹⁵

Sinds 2011 is er in Nederland een indicatie voor eerstelijns therapie met *EGFR*-TKI. De indicatie voor tweede lijns therapie met *ALK*-TKI bestaat sinds oktober 2012 en voor de eerste lijn sinds november 2015. Dit kan verklaren waarom in 2013 bij een relatief laag percentage patiënten een *ALK*-test is uitgevoerd. De toename in het aantal *ALK*-testen gedurende 2013 geeft aan dat er toen al een positieve ontwikkeling gaande was en in 2015 was het percentage met 77% op hetzelfde niveau als dat van *EGFR*-testen.

Hoewel moleculaire diagnostiek idealiter bij alle patiënten wordt uitgevoerd, is dit niet altijd mogelijk, omdat voor pathologisch onderzoek van gemetastaseerd longkanker vaak alleen een klein biopst of cytologisch materiaal beschikbaar is, ofwel van de primaire tumor ofwel van een metastase, met daarin weinig tumorcellen. Efficiënt omgaan met het beschikbare tumormateriaal is erg belangrijk. Onvoldoende tumorcellen of ongeschikt tumormateriaal waren de meest genoemde redenen om niet te testen. We hadden geen beschikking over de klinische gegevens en verslagen van het multidisciplinair overleg, waardoor we, als de reden om niet te testen ontbrak in het pathologieverslag, niet konden zeggen hoe vaak dit een klinische reden betrof, zoals een slechte conditie van de patiënt, of een wens van de patiënt om niet behandeld te worden. Ook konden we niet corrigeren voor eventuele trialinclusies.

Naast het feit dat moleculaire diagnostiek niet altijd mogelijk is, leek er ook selectief getest te worden op basis van tumorkenmerken (adenocarcinoom) en patiëntkenmerken (jongere leeftijd en vrouwelijk geslacht). Dit is overeenkomstig met wat in de internationale literatuur beschreven wordt.¹⁶⁻¹⁸ Academische laboratoria voerden in 2013 vaker een *ALK*-test uit dan niet-academische laboratoria, wat impliceert dat academische laboratoria deze test eerder hebben geïmplementeerd. In 2015 was het percentage tumoren waarop een *ALK*-test was uitgevoerd in beide typen laboratoria ongeveer gelijk.

Gezien de aanzienlijke verschillen tussen de pathologielaboratoria in het percentage geteste tumoren hadden patiënten in verschillende ziekenhuizen andere kansen op een *EGFR*-test en *ALK*-test en dus mogelijk op behandeling met *EGFR*- en *ALK*-TKI. Voor *ALK*-testen was de spreiding in 2015 wel kleiner geworden, maar nog steeds werd in het laagst scorende laboratorium op slechts 32,5% van de tumoren met een *EGFR* / *KRAS*-wildtype een *ALK*-test gedaan. Hoewel in de meeste laboratoria in 2015 vaker getest werd dan in 2013, voerden respectievelijk 6 en 7 laboratoria nog steeds significant minder vaak een *EGFR*-test en *ALK*-test uit dan het landelijke percentage van 78,7% en 77,4%.

De gebruikte technieken zijn tussen 2013 en 2015 enigszins veranderd. In 2013 werd NGS gedaan op slechts 2% van de tumoren waarop een *EGFR*-test was uitgevoerd binnen 3 maanden na de diagnose; in 2015 was dit bij 49%. Het uitvoeren van NGS had echter geen invloed op het aantal gevonden *EGFR*-mutaties.

Om zo snel mogelijk met de behandeling te kunnen beginnen, worden idealiter direct de *EGFR*-, *KRAS*- en *ALK*-status bepaald, maar sequentieel testen is voor onder andere de laboratoria kosteneffectiever. Dit werd in 2013 bij het merendeel van de patiënten gedaan. De mediane tijd vanaf de diagnosedatum tot de *EGFR*-uitslag was 17 dagen en tot de *ALK*-uitslag 29 dagen. Het is echter sneller en dus beter voor de patiënt om routinematig gelijktijdig op het *ALK*-gen en de andere genen te testen. In 2015 werd er nog maar bij ongeveer de helft van de patiënten sequentieel getest, met kortere doorlooptijden als gevolg.

Screenen op *ALK*-herschikking met IHC, gevolgd door bevestiging van de positieve tumoren met FISH, is kosteneffectief.¹⁹ FISH en IHC hebben een goede concordantie, waardoor FISH-bevestiging alleen nodig lijkt bij een twijfelachtige IHC-uitslag.²⁰ IHC lijkt de respons op *ALK*-TKI crizotinib beter te voorspellen dan FISH.²¹ Dit is in overeenstemming onze bevindingen dat in 2015 minder vaak alleen FISH werd uitgevoerd dan in 2013.

Door de retrospectieve aard van deze studie konden we niet altijd met zekerheid zeggen dat er geen moleculaire diagnostiek was uitgevoerd. Dit hebben we ondervangen door van onduidelijke gevallen de volledige pathologieverslagen op te vragen, maar 11% van de opgevraagde verslagen ontvingen we niet. De percentages tumoren waarop een moleculaire test is uitgevoerd zijn mogelijk in werkelijkheid iets hoger dan hier gerapporteerd, maar afgaande op onze ervaring met de ontvangen verslagen verwachten we een minimaal verschil.

Conclusie

Onze resultaten laten zien dat er in 2013 bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom nog niet optimaal getest werd op de aanwezigheid van genetische veranderingen waarvoor doelgerichte therapie beschikbaar is, met aanzienlijke verschillen tussen de laboratoria. In 2015 werd wel vaker een *EGFR*-test en *ALK*-test uitgevoerd, maar desondanks blijft in een aantal laboratoria en ziekenhuizen verbetering mogelijk, aangezien nog steeds bijna een kwart van de patiënten niet werd getest en dus bij voorbaat geen doelgerichte therapie kan krijgen.

Wij vinden het belangrijk om de testpercentages richting de 100% te krijgen. Daarom koppelden wij onze resultaten aan de afzonderlijke pathologielaboratoria terug. Laboratoria en longartsen kunnen met deze informatie hun verrichtingen evalueren en eventueel verbeteren. Daarnaast organiseerden wij een 'best practice'-bijeenkomst waaraan vier van de best scorende laboratoria deelnamen, met als doel een werkwijze voor een zo goed mogelijke testsnelheid en een zo hoog mogelijk testpercentage te identificeren. Hieruit kwam onder andere naar voren dat toegewijd gespecialiseerd personeel en goede communicatie met korte lijnen tussen alle ketenpartners essentieel zijn. Omdat 'onvoldoende tumorcellen' de meest genoemde reden was om niet te testen, is er vanuit de kliniek verbetering mogelijk in het afnemen van tumormateriaal. Vanuit de pathologie is een richtlijn nodig hoe omgegaan moet worden met weinig tumormateriaal. Dit pleit ook voor het testen op circulerend tumor-DNA in 'vloeibare biopten', zoals bloed.

Literatuur

1. [Kankerzorg in beeld: de oudere patiënt](#). Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL); 2016.
2. Nederlandse Kankerregistratie. www.cijfersoverkanker.nl, geraadpleegd op 11 oktober 2018.
3. Nan X, Xie C, Yu X, Liu J. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8:75712-26. doi:10.18632/oncotarget.20095. [Medline](#)
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-57. doi:10.1056/NEJMoa0810699. [Medline](#)
5. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated *EGFR*-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-25. doi:10.1056/NEJMoa1713137. [Medline](#)
6. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*. 2005;2:e17. doi:10.1371/journal.pmed.0020017. [Medline](#)
7. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167-77. doi:10.1056/NEJMoa1408440. [Medline](#)
8. Camidge R, Peters S, Mok T, et al; [Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib \(AL\) versus crizotinib \(CZ\) in untreated advanced ALK+ NSCLC](#). Poster #9043 at American Society of Clinical Oncology 2018.
9. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015;5:2892-911. [Medline](#).
10. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol*. 2011;22:2616-24. doi:10.1093/annonc/mdr489. [Medline](#)
11. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al; Biomarkers France contributors. 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*. 2016;387:1415-26. doi:10.1016/S0140-6736(16)00004-0. [Medline](#)
12. Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom, Integraal Kankercentrum Nederland. www.oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom, geraadpleegd op 11 oktober 2018.
13. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32:3673-9. doi:10.1200/JCO.2014.57.3055. [Medline](#)
14. Casparie M, Tiebosch AT, Burger G, et al. Pathology databanking and biobanking in The Netherlands, a central role for PALGA, the nationwide histopathology and cytopathology data network and archive. *Cell Oncol*. 2007;29:19-24. [Medline](#).
15. Vincenten J, van der Mierden B, Smit E, Thunnissen E. Niet vergoede gentest uit richtlijn wordt door het veld niet toegepast. Zonder financiering geen innovaties. *Med Contact (Bussum)*. 2017;19:14-7.
16. Choi YL, Sun JM, Cho J, et al. EGFR mutation testing in patients with advanced non-small cell lung cancer: a comprehensive evaluation of real-world practice in an East Asian tertiary hospital. *PLoS One*. 2013;8:e56011. doi:10.1371/journal.pone.0056011. [Medline](#)
17. Sandelin M, Berglund A, Sundström M, et al. Patients with non-small cell lung cancer analyzed for EGFR: adherence to guidelines, prevalence and outcome. *Anticancer Res*. 2015;35:3979-85. [Medline](#).
18. Enewold L, Thomas A. Real-world patterns of EGFR testing and treatment with erlotinib for non-small cell lung cancer in the United States. *PLoS One*. 2016;11:e0156728. doi:10.1371/journal.pone.0156728. [Medline](#)
19. Demidova I, Grinevich V, Avdalian A, et al. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches. *Lung Cancer*. 2017;103:17-23. doi:10.1016/j.lungcan.2016.11.001. [Medline](#)
20. von Laffert M, Schirmacher P, Warth A, et al. ALK-Testing in non-small cell lung cancer (NSCLC): Immunohistochemistry (IHC) and/or fluorescence in-situ Hybridisation (FISH)? Statement of the Germany Society for Pathology (DGP) and the Working Group Thoracic Oncology (AIO) of the German Cancer Society e.V. (Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der AG Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Onkologie/Deutsche Krebsgesellschaft e.V.). *Lung Cancer*. 2017;103:1-5. doi:10.1016/j.lungcan.2016.11.008. [Medline](#)
21. van der Wekken AJ, Pelgrim R, 't Hart N, et al. Dichotomous ALK-IHC is a better predictor for ALK inhibition outcome than traditional ALK-FISH in advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23:4251-8. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-1631. [Medline](#)