

Aus dem Charité Comprehensive Cancer Center der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Implementation eines evidenzbasierten Entscheidungsalgorithmus
in der interdisziplinären Molekularen Tumorkonferenz
des Charité Comprehensive Cancer Centers**

**Implementation of an evidence-based decision-making algorithm in
the interdisciplinary Molecular Tumor Board of the Charité
Comprehensive Cancer Center**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von Mario Lamping
aus Bremen

Datum der Promotion:
26. Juni 2022

Meinen Freunden

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens in folgenden Originalarbeiten veröffentlicht:

Lamping M, Benary M, Leyvraz S, Messerschmidt C, Blanc E, Kessler T, Schütte M, Lenze D, Jöhrens K, Burock S, Klinghammer K, Ochsenreither S, Sers C, Schäfer R, Tinhofer I, Beule D, Klauschen F, Yaspo ML, Keilholz U, Rieke DT.

Support of a Molecular Tumor Board by an Evidence Based Decision Management System for Precision Oncology. European Journal of Cancer. Online publiziert im Januar 2020. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.12.017.

Lamping M, Rieke DT, Klauschen F, Jöhrens K, Anagnostopoulos I, Lenze D, Tinhofer I, Benary M, Ochsenreither S, Klinghammer K, Burock S, Jann H, Stüven A, Ditzen D, Beule D, Messerschmidt C, Blanc E, Schäfer R, Keilholz U.

Comparison of clinical implications of targeted panel sequencing platforms versus comprehensive sequencing in precision oncology. Mündliche Präsentation auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) in Berlin, den 11. Oktober 2019.

Lamping M, Leyvraz S, Kessler T, Schütte M, Burock S, Ochsenreither S, Amstislavskiy V, Risch T, Wierling C, Jöhrens K, Peuker CA, Kiecker F, Schäfer R, Lange B, Lehrach H, Jousen A, Rieke DT, Klinghammer K, Keilholz U, Yaspo ML.

Precision oncology in metastatic uveal melanoma guided by comprehensive molecular tumor analysis. Mündliche Präsentation auf dem Jahrestreffen der EORTC Melanoma Research Group in Amsterdam, den 12. April 2019.

Lamping M, Rieke DT, Klauschen F, Jöhrens K, Anagnostopoulos I, Lenze D, Tinhofer I, Benary M, Ochsenreither S, Klinghammer KF, Burock S, Jann H, Stüven AK, Ditzen D, Beule D, Messerschmidt C, Blanc E, Schäfer R, Keilholz U.

Clinical impact of comprehensive versus targeted genomic analysis for precision oncology. Journal of Clinical Oncology. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Abstract e13033. Online publiziert im Mai 2019. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e13033

Rieke DT, **Lamping M**, Leyvraz S, Kim TD, Brinkmann L, Tessmer A, Fischer L, Busse A, Horak P, Mock A, Tinhofer I, Messerschmidt C, Blanc E, Beule D, Klauschen F, Klinghammer KF, Fröhling S, Ochsenreither S, Keilholz U.

Precision oncology for the treatment of salivary gland tumors. Journal of Clinical Oncology. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Abstract e17577. Online publiziert im Mai 2019. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e17577

Leyvraz S, Kessler T, Schütte M, **Lamping M**, Burock S, Ochsenreither S, Amstislavskiy V, Wierling C, Jöhrens K, Klauschen F, Peuker CA, Kiecker F, Schäfer R, Lange B, Lehrach H, Jousen A, Rieke DT, Klinghammer KF, Keilholz U, Yaspo ML.

Treatment of metastatic uveal melanoma (mUM) directed by a comprehensive molecular tumour analysis program (CMTA). Journal of Clinical Oncology. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Abstract 9566. Online publiziert im Mai 2018. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9566

Rieke DT, de Bortoli T, Horak P, **Lamping M**, Jelas I, Rüter G, Berger J, Glimm H, Brors B, Stenzinger A, Fröhling S, Keilholz U.

Comparison of the clinical interpretation of high-dimensional molecular data by two molecular tumor boards. Journal of Clinical Oncology. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Abstract 3564, Poster 294. Online publiziert im Mai 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3564

Kreutzfeldt S, Apostolidis L, Oles M, Horak P, Heilig CE, Heining C, Hutter B, Gieldon L, Klink B, **Lamping M**, Rieke DT, Uhrig S, Jann H, Pape UF, Stenzinger A, Winkler EC, Wiedenmann B, Jäger D, Brors B, Schröck E, Keilholz U, Pavel M, Glimm H, Fröhling S.

Clinical relevance of comprehensive genomic analysis in patients with advanced-stage neuroendocrine neoplasms: Results from the MASTER trial of the German Cancer Consortium. Cancer Research. Jahrestagung der American Association of Cancer Research (AACR), Abstract 119. Online publiziert im Juli 2019. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-919

Apostolidis L, Kreutzfeldt S, Oles M, Gieldon L, Heining C, Horak P, Hutter B, Fröhlich M, Klink B, **Lamping M**, Uhrig S, Stenzinger A, Winkler EC, Wiedenmann B, Jäger D, Schröck E, Keilholz U, Pavel ME, Glimm H, Fröhling S.

Prospective genome and transcriptome sequencing in advanced-stage neuroendocrine neoplasms. Annals of Oncology. Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO), Poster Präsentation im Oktober 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy293

Leyvraz S, Schuette M, Dörpholz G, Kessler T, Ochsenreither S, Rieke D, Amtislavskiy V, Risch T, Wierling C, Klauschen F, Peuker CA, **Lamping M**, Jelas I, Burock S, Schaefer R, Lange B, Ulrich C, Jousen A, Keilholz U, Yaspo ML.

Treatment of metastatic uveal melanoma (mUM) through genomic profiling. Annals of Oncology. Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO), Abstract 3377. Virtuelle Poster Präsentation im September 2020.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	I
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	VIII
1. ABSTRACT	1
2. ZUSAMMENFASSUNG	2
3. EINLEITUNG	4
3.1 Allgemeines zu antineoplastischer Therapie	4
3.2 Präzisionsonkologie	5
3.3 Stand der Forschung	8
3.4 Problemstellung	8
3.5 Ziel der Arbeit und Fragestellung	10
4. METHODIK	11
4.1 Molekulare Tumorkonferenz	11
4.2 Entwicklung und Anwendung eines Annotationsalgorithmus	11
4.2.1 Prä-Annotation	12
4.2.2 Annotation	14
4.2.3 Interdisziplinäre Diskussion	17
4.3 Etablierung einer Biomarker-Datenbank	18
4.4 Rekrutierung der Patient*innen	19
4.5 Molekulare Charakterisierung der Tumore	19
4.5.1 WES/RNA-Seq	21
4.5.2 non-WES/RNA-Seq	22
4.5.3 Externes Profiling	24
4.6 Nachverfolgung der Patient*innen	24
4.7 Erstellung einer Patientendatenbank	24
4.8 Statistische Auswertung	25
5. ERGEBNISSE	26
5.1 Patientenkohorte	26

5.2	Molekulares Profiling	29
5.3	Anwendbarkeit des Annotationsalgorithmus	31
5.4	Molekulare Charakteristika der Tumore	34
5.5	Keimbahnalterationen	35
5.6	Klinische Translation der TO	36
5.7	Behandlungsergebnisse	38
5.7.1	Vergleich der Präzisions- und der konventionellen Kohorte	38
5.7.2	Patient*innen mit Kombinationstherapie	39
5.7.3	Evidenzlevel und Detektionsebenen	41
6.	DISKUSSION	42
7.	SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK	53
8.	LITERATURVERZEICHNIS	55
9.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	68
10.	LEBENS LAUF	69
11.	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	71
12.	DANKSAGUNG	77
13.	BESCHEINIGUNG STATISTIK	78

Abkürzungsverzeichnis

ALK	anaplastic lymphoma kinase
BRAF	rat fibrosarcoma homolog B
BRCA1/2	breast cancer gene 1 and 2
c-MET	tyrosine-protein kinase Met
CBR	klinische Nutzenrate
CCCC	Charité Comprehensive Cancer Center
CDK4/6	cyclin D kinase 4/6
CDKN2A	cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CNV	Kopiezahlveränderung
CR	komplette Remission
CRC	kolorektales Karzinom
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DOT	Behandlungsdauer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	elektronische Patientenakte
EGFR	epidermal growth factor receptor
ER	Empfehlungsrate
EvL	Evidenzlevel
FFPE	formalin-fixed paraffin-embedded
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FU	Nachverfolgung
Her2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IHC	Immunhistochemie
KRAS	kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LTFU	Kontaktverlust
MAPK	mitogen-activated protein kinase
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase 1
MMRD	DNA-Reparatur-Defizienz
MPI	Max-Planck-Institut
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MTK	Molekulare Tumorkonferenz

NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
NTRK1-3	neurotrophic receptor tyrosine kinase 1-3
ORR	Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
Panel-Seq	Panel-Sequenzierung
PARP	poly(ADP-Ribose)-polymerase
PCM	Präzisionsonkologie
PD1	programmed cell death 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
PMID	PubMed ID
PR	partielle Remission
r	Spannbreite
RET	proto-oncogene C-Ret
RNA-Seq	RNA-Sequenzierung
SD	stabile Erkrankung
TMB	Tumormutationslast
TO	Therapieoptionen
TR	Behandlungsrate
TZG	Tumorzellgehalt
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VUS	Variante unklarer Signifikanz
WES	Exom-Sequenzierung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Annotationsalgorithmus	12
Abbildung 2: Allokation der molekularen Charakterisierung	20
Abbildung 3: Flussdiagramm der Patient*innen	30
Abbildung 4: Anzahl der TO per Tumorentität	32
Abbildung 5: Die häufigsten Gene und zugehörige Alterationen der TO	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele zielgerichteter Therapiesubstanzen und Grundlagen der Zulassung	6
Tabelle 2: Prädefinierte Evidenzlevel zur Annotation der prädiktiven Biomarker	16
Tabelle 3: Beispielannotation des Patienten Nr. 48	18
Tabelle 4.1 und 4.2: Sequenzierte Gene und Exone des Cancer Hotspot Panels und des Colo Lung Panels	23
Tabelle 5: Demografische und erkrankungsspezifische Charakteristika der Kohorte	27
Tabelle 6: Primärtumore und histologische Subtypen	28
Tabelle 7: Verteilung der gesamten sowie gruppenspezifischen protokollierten TO und Evls	33
Tabelle 8: Verteilung der protokollierten TO per Detektionsebene	33
Tabelle 9: Verabreichte Pharmaka der Präzisionskohorte	37
Tabelle 10: Vergleich des Therapieansprechens der Präzisionskohorte und der konventionellen Kohorte	39
Tabelle 11: Charakteristika, Behandlung und Therapieansprechen der Patient*innen mit Kombinationstherapie der Präzisionskohorte	40
Tabelle 12.1: Übersicht relevanter präzisionsonkologischer Studien I	44
Tabelle 12.2: Übersicht relevanter präzisionsonkologischer Studien II	45

1. Abstract

Background: Precision cancer medicine (PCM) holds promise to inform tumor therapy decision making by matching systemic therapy options (TOs) to a patient's molecular tumor properties, most commonly attempted by interdisciplinary Molecular Tumor Boards (MTBs). Yet, replicable interpretation of obtained molecular data as well as coherent TO prioritization across MTBs are still hampered by a lack of inter-MTB standardization of diagnostic pipelines and the process of TO allocation and prioritization. This is further complicated by the increasing availability of extensive and complex profiling techniques such as whole-exome- and RNA-sequencing as well as the rapidly growing body of biomedical evidence. To meet these requirements, a TO decision-making workflow was established and tested in the first 100 patients (pts) of the MTB of the Charité Comprehensive Cancer Center. **Methods:** An evidence-based algorithm for the analysis and interpretation of tumor profiling data as well as TO decision-making was developed. Pts were either allocated to the diagnostic pipeline by the MTB or included with available outside profiling data, irrespective of the diagnostic modality. A dedicated physician analyzed the profiling data for potential biomarkers by applying the algorithm and best available evidence was researched by manual interrogation of an in-house database as well as public databases. TOs were prioritized by defined evidence levels and subsequently discussed in the MTB for the generation of recorded TOs. Translation into treatment and patient outcomes were followed-up by structured descriptive analysis, permitted by the transfer of both patient and MTB data into a PCM database specifically designed for this purpose. **Results:** Between January 2016 and May 2017, 100 pts were discussed in the MTB. Profiling data was available for 70/100 pts (90%) and a median of 2 TOs (range: 1-6) each were made for 63/70 (90%) pts. Of those, 39 pts (62%) were treated according to the TO ("matched"), 24 pts were treated with unmatched agents. Best responses were 6 partial responses (PRs) and 12 stable diseases (SDs) in the matched cohort versus 1 complete response (CR), 1 PR and 9 SDs for the unmatched group. Median progression-free survival (PFS) was 66 and 94 days, respectively. Combination therapy was initiated in 7 matched pts, resulting in superior outcomes of 4 PRs, 2 SDs and a median PFS of 182 days. Detected germline events led to recommendation of genetic counseling in 7 pts. **Conclusion:** The tested decision-making workflow allowed for a structured, reproducible annotation and interpretation of complex molecular data and generation of TOs, irrespective of the profiling modality. It resulted in high rates of TO recommendation and translation into treatment, showing its feasibility to implement PCM strategies into clinical routine.

2. Zusammenfassung

Hintergrund: Der Ansatz der Präzisionsonkologie (PO) beruht auf dem Prinzip, spezifischen molekularen Alterationen von Tumorzellen systemische Therapieoptionen (TO) zuzuordnen und diese somit gezielt zu behandeln. Dennoch sind sowohl die reproduzierbare Interpretation molekularer Daten als auch ihre klinische Translation in die Behandlung durch eine fehlende Standardisierung der diagnostischen Modalitäten und der Priorisierung von TOs zwischen MTKs limitiert. Die wachsende Verfügbarkeit breiter Profiling-Methoden wie Ganz-Exom- und RNA-Sequenzierung sowie der rasant wachsende Umfang biomedizinischer Literatur erschweren den Ansatz weiterhin. In der vorliegenden Arbeit wurde ein evidenzbasierter Entscheidungsalgorithmus entwickelt und für die ersten 100 Patient*innen der Molekularen Tumorkonferenz (MTK) des Charité Comprehensive Cancer Centers getestet. **Methodik:** Zur Analyse von patientenspezifischen Profilingdaten und TO-Priorisierung wurde ein evidenzbasierter Algorithmus entwickelt. Die Patient*innen (PT) wurden der Art des molekularen Profilings durch die MTK zugeführt oder mit extern generierten Resultaten eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden durch Anwendung des Algorithmus hinsichtlich möglicher Biomarker analysiert, mittels Abfrage einer erstellten internen Datenbank sowie öffentlich zugänglicher Datenbanken einer oder mehreren TOs zugeordnet und nach prädefinierten Evidenzleveln priorisiert. Falls möglich, wurde nachfolgend für jede/n Patient*in durch die interdisziplinäre Diskussion in der MTK evidenzbasierte TOs generiert. Deren klinische Umsetzung sowie das Behandlungsergebnis wurden strukturiert nachverfolgt und nach Eingabe in eine für die MTK konzipierte PO-Datenbank analysiert und deskriptiv dargestellt. **Ergebnisse:** Zwischen Januar 2016 und Mai 2017 wurden 100 PT in der MTK diskutiert. Resultate waren für 70/100 PT verfügbar. Für insgesamt 63/70 PT (90%) wurden im Median je 2 TO (Spannbreite: 1-6) generiert. 39 PT (62%) wurden gemäß der protokollierten TO behandelt („Präzisionskohorte“), 24 PT erhielten eine andere Therapie („konventionelle Kohorte“). In der Präzisionskohorte wurden 6 partielle Remissionen (PRs) und 12 stabile Erkrankungen (SDs) verzeichnet, in der konventionellen Kohorte wurden eine komplette Remission (CR), 1 PR und 9 SDs erzielt. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 66 bzw. 94 Tage. Sieben PT erhielten eine präzisionsonkologische Kombinationstherapie, resultierend in 4 PRs, 2 SDs und einem prolongierten medianen PFS von 182 Tagen. Sieben PT erhielten die Empfehlung einer genetischen Beratung aufgrund von detektierten Keimbahnalterationen. **Schlussfolgerung:** Der entwickelte Arbeitsalgorithmus ermöglichte eine von der Diagnostik unabhängige,

reproduzierbare Annotation komplexer molekularer Daten. Die Anwendung resultierte in einer hohen Rate von TO Empfehlungen sowie einer hohen Behandlungsrate und zeigte daher eine Anwendbarkeit für die PO Implementation in die klinische Versorgung.

3. Einleitung

3.1 Allgemeines zu antineoplastischer Therapie

Die klassischen Therapiekonzepte der Onkologie, bestehend aus systemischer Chemotherapie, chirurgischer Therapie, strahlentherapeutischer Behandlung sowie interventionellen Verfahren, basieren seit jeher auf dem Prinzip der histopathologischen Klassifizierung von Tumoren auf Grundlage des Ursprungsgewebes.

Einen Wandel in der medikamentösen Tumorthherapie stellte die Einführung der sogenannten zielgerichteten Therapeutika (engl. „targeted therapies“) dar, welche sich hinsichtlich einiger Merkmale von den klassischen Chemotherapeutika unterscheiden. Im Gegensatz zu Agenzien der Chemotherapie, welche zytotoxisch auf sämtliche (v.a. hochgradig) proliferierende Zellen wirken und daher häufig ausgeprägte Nebenwirkungsprofile aufweisen, besitzen sie eine oder mehrere zelluläre Zielstruktur/en (engl. „targets“) und damit eine gewisse mechanistische Selektivität. Ebenso war mit der Einführung der zielgerichteten Therapie die Hoffnung verbunden, neben gezielteren therapeutischen Effekten günstigere Nebenwirkungsprofile zu ermöglichen [1]. Gleichwohl ist zu bemerken, dass die Zielstrukturen dieser Therapeutika, wie beispielsweise Wachstumsrezeptoren und andere Schlüssel-moleküle der zellulären Signaltransduktion oder epigenetischen Modifikation, in den meisten Fällen ebenso auf oder in gesunden Zellen exprimiert werden. Daher weisen die Substanzen dieser mittlerweile großen und heterogenen Gruppe einige besondere Toxizitätsprofile auf, wie beispielsweise die kutane Toxizität der EGFR-Inhibitoren (engl. „epidermal growth factor receptor“), kardiovaskuläre Toxizität der VEGFR-Inhibitoren (engl. „vascular endothelial growth factor receptor“) oder autoimmun-vermittelte Toxizität der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) [2-4]. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die Zielstrukturen der Inhibitoren idealerweise vorrangig oder, im günstigsten Falle, ausschließlich von Tumorzellen exprimiert werden, sodass die Toxizität der Therapie auf ein Minimum reduziert wird [5].

Zielgerichtete Therapeutika sind in der Regel extrazellulär wirksame monoklonale Antikörper oder sogenannte „small molecules“, welche als Kinase- und Signaltransduktions-Inhibitoren eine orale Applikation erlauben sowie eine intrazelluläre Wirkung entfalten können [6]. Die Erstzulassung einer zielgerichteten Substanz in der hämatoonkologischen Therapie wurde durch die Food and Drug Administration (FDA) im November 1997 für Rituximab erteilt - einem chimären, monoklonalem Antikörper gegen das B-Lymphozyten-Antigen CD20, welches auf

einem Teil der B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome exprimiert wird [7]. Seither wurden vielzählige zielgerichtete Therapeutika in diversen klinischen Konstellationen und für zahlreiche Entitäten zugelassen, jährlich kommen viele neue Pharmaka hinzu [8].

3.2 Präzisionsonkologie

Das Konzept der Präzisionsonkologie (syn. „personalisierte Onkologie“, „personalisierte Krebstherapie“, engl. „precision cancer medicine“, PCM) ist ein systemtherapeutischer Ansatz, welchem zufolge spezifische molekulargenetische Veränderungen und Charakteristika (sog. „Alterationen“) in Tumorzellen auf diversen zellbiologischen Ebenen zur Stratifizierung von Tumoren sowie zur zielgerichteten Therapie in Betracht gezogen werden [9]. Da jeder Tumor eigene spezifische Alterationen aufweist, wird dabei von einem „personalisierten“ Ansatz gesprochen. Alterationen, die zur Prädiktion eines möglichen Therapieansprechens und/oder Therapieerfolges genutzt werden, werden als *positiv prädiktive* Biomarker bezeichnet [10], wie beispielsweise aktivierende EGFR-Mutationen bei Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (engl. „non-small cell lung cancer“, NSCLC), bei welchen durch eine Therapie mit den EGFR-Inhibitoren Gefitinib oder Erlotinib ein verlängertes progressionsfreies Überleben (engl. „progression free survival“, PFS) beobachtet wurde [11, 12]. Ebenso existieren Alterationen, welche ein reduziertes Therapieansprechen oder ein gänzlichliches Therapieversagen prädizieren, sogenannte *negativ prädiktive Biomarker*, wie beispielsweise aktivierende Mutationen in KRAS (engl. „kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog“), bei deren Vorliegen anti-EGFR gerichtete Therapeutika wirkungslos sind [13, 14].

Hierbei ist eine sorgfältige Differenzierung der Termini „zielgerichtete Therapie“ und „PCM“ vorzunehmen. Der Terminus der „zielgerichteten Therapie“ ist im Allgemeinen als Begriff zur Beschreibung des Wirkungsprinzips einer insgesamt funktionell und chemisch heterogenen Gruppe von Therapeutika zu verstehen, welche sich von der unselektiven, zytotoxischen Wirkung konventioneller Chemotherapeutika unterscheidet [1]. Die therapeutische Applikation dieser Substanzen erfolgt zwar häufig Biomarker-unstratifiziert (also vorrangig abhängig von der jeweiligen Entität und damit der konventionellen Histopathologie), jedoch werden einige zielgerichtete Pharmaka ausschließlich Biomarker-stratifiziert und daher präzisionsonkologisch appliziert (Tab. 1).

Tabelle 1: Beispiele zielgerichteter Therapiesubstanzen und Grundlagen der Zulassung

Pharmakon	Jahr der Zulassung ¹	Tumorentität	Biomarker ²
Rituximab	1997	CML	CD20 Expression
Trastuzumab	1998	Mammakarzinom	Her2/neu Überexpression und/oder Amplifikation
Gemtuzumab-Oxagamicin	2000	AML	CD33 Expression
Alemtuzumab	2001	CLL	keiner
Imatinib	2001	CML	Bcr-abl Translokation, t(9;22)
Ibritumomab-Tiuxetan	2002	FL / tB-NHL	CD20 Expression
Gefitinib	2003	NSCLC	keiner
	2015	NSCLC	EGFR-Mutation
Bortezomib	2003	Myelom	keiner
Cetuximab	2004	CRC	keiner
Bevacizumab	2004	CRC	keiner
Erlotinib	2004	NSCLC	keiner

Anmerkungen:

¹ Bezogen auf die Erstzulassung in den USA (FDA).

² Gibt an, auf Grundlage welches Biomarkers die Zulassung erfolgte. Prädiktive Biomarker, die nach Erstzulassung identifiziert wurden, sind hier nicht aufgeführt.

AML, akute myeloische Leukämie; CLL, chronische lymphatische Leukämie; CML, chronische myeloische Leukämie; CRC, kolorektales Karzinom; EGFR, epidermal growth factor receptor; FL, follikuläres Lymphom; NSCLC, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; tB-NHL, transformiertes B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom

Schon für einige der allerersten zielgerichteten Therapeutika wurde die Anwendung im Rahmen des initialen Zulassungsverfahrens auf das Vorliegen positiv prädiktiver Biomarker beschränkt, wie beispielsweise der 1998 zugelassene Her2/neu-Inhibitor (engl. „human epidermal growth factor receptor 2“) Trastuzumab für Patient*innen mit Her2/neu positivem Mammakarzinom oder der 2001 zugelassene Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib für Patient*innen mit t(9;22) (sog. „Philadelphia-Chromosom“) positiver, chronisch myeloischer Leukämie [15, 16]. Es sei darauf hingewiesen, dass diese Biomarker-basierte Applikation zumeist weiterhin innerhalb der klassischen Histologieklassifikation erfolgt. Nur einige wenige Biomarker-stratifizierte Therapeutika wurden in weiteren Entitäten zugelassen wurden, wie zum Beispiel die im Oktober 2010 erfolgte Zulassung von Trastuzumab beim Her2/neu positivem Magenkarzinom [17]. Das Paradigma der PCM ist in daher in seinen grundsätzlichen Merkmalen nicht gänzlich neu. Zur sinnvollen Abgrenzung sei jedoch auf folgende Merkmale der hier gemeinten, ganzheitlichen PCM hingewiesen:

- i) Die Biomarker-stratifizierte Anwendung zielgerichteter Therapeutika soll hierbei entitätsübergreifend untersucht, validiert und gegebenenfalls zugelassen werden: zahlreiche klinisch bewährte positiv prädiktive Biomarker, wie die zuvor erwähnte Amplifikation und/oder Überexpression von Her2/neu sind keinesfalls auf Mamma- oder Magenkarzinome beschränkt und lassen sich in weiteren Entitäten wie NSCLC, Ovarial-, Gallengangs- und Speicheldrüsenkarzinomen sowie kolorektalen Karzinomen (engl. „colorectal carcinoma“, CRC) nachweisen [18-22]. Sowohl im diagnostischen als auch therapeutischen Sinne rücken daher die molekulargenetischen Charakteristika von Tumorzellen in den Vordergrund, um künftig Therapieentscheidungen zu priorisieren und entitätsübergreifende Zulassungen von Pharmaka zu erwirken. Die erste Histologie-unabhängige Zulassung eines antineoplastischen Therapeutikums erfolgte im Mai 2017 für den ICI Pembrolizumab für Patient*innen mit tumor-assoziiertes Mikrosatelliteninstabilität (engl. „microsatellite instability (high)“, MSI) bzw. DNA-Reparatur-Defizienz (engl. „mismatch-repair deficiency“, MMRD), für die bei bestehender Therapieindikation keine weiteren etablierten medikamentösen Therapieoptionen (TO) mehr zur Verfügung stehen [23]. Es folgten Larotrectinib und Entrectinib für Patient*innen mit Tumoren mit Gen-Rearrangements in NTRK1-3 (engl. „neurotrophic receptor tyrosine kinase 1-3“) [24, 25].
- ii) Der Ansatz der PCM hat Auswirkungen auf die Teststrategie. Bisher folgte die initiale Testung von Tumorproben auf das Vorliegen therapierelevanter Alterationen im Rahmen der Primärdiagnostik nach wie vor dem histologischen Prinzip und findet meist nur in Einzelfällen für Entitäten statt, welche nicht zum klassischen Spektrum der jeweiligen Alteration gehören. So wird beispielsweise die Amplifikation und/oder Überexpression von Her2/neu bei weitem nicht für alle Tumorentitäten im Rahmen der histopathologischen Primärdiagnostik untersucht, obwohl eine mögliche Her2/neu-Positivität anderer Entitäten gezeigt wurde und eine mögliche therapeutische Konsequenz über Mamma- und Magenkarzinome hinaus nicht auszuschließen ist, sodass diese gegebenenfalls unerkannt bleibt. Dies lässt sich am Beispiel der sekundären Zulassung von Trastuzumab für Her2/neu positive Magenkarzinome erkennen (s.o.), welche erst zwölf Jahre nach der Erstzulassung dieser Substanz erfolgte [17].

Das Prinzip der umfassenderen PCM ist also eine je nach Methodik mehr oder weniger umfassende molekulare Charakterisierung (engl. „Profiling“) von Tumoren jeder histologischen Entität, um so Patient*innen und Therapeutika zu selektieren. Ziel dessen ist ein möglichst optimales Behandlungsergebnis bei günstigen Nebenwirkungsprofilen [26].

3.3 Stand der Forschung

Wie vorab geschildert wurde der positiv prädiktive klinische Nutzen präzisionsonkologischer Therapieansätze für einige extensiv charakterisierte Biomarker in einzelnen Entitäten erfolgreich gezeigt, sodass diese bekanntermaßen Einzug in die klinisch-onkologische Praxis gehalten haben [27, 28]. Ebenso konnte darüber hinaus die grundsätzliche Machbarkeit und Anwendung des Konzeptes der PCM für unselektierte Patientenkohorten („breite“ PCM) gezeigt werden [29-32]. Dennoch konnte in der bisher einzigen prospektiven, randomisierten Studie mit unselektierten Patient*innen, der SHIVA-Studie, keine Überlegenheit hinsichtlich der Ansprechrate (engl. „overall response rate“, ORR) oder des Gesamtüberlebens (engl. „overall survival“, OS) gezeigt werden [33].

Die Zahl der untersuchten Patient*innen in relevanten publizierten Studien unterlag einer großen Streubreite und lag zwischen n=28 und n=10336 Patient*innen (Median: 325, n=22 Publikationen) [29-50]. Mindestens eine präzisionsonkologische TO wurde für einen Median von 50.5% der analysierten Patient*innen ausgesprochen (r: 3-100%, n=21 Publikationen). Ebenso heterogen waren die Behandlungsraten (engl. „treatment rate“, TR): im Median erhielten 34% eine priorisierte TO (r: 10-100%, n=19 Publikationen). Für die ORRs wurde ein Median von 17% (Spannbreite, engl. „range“, r: 4-33%, n=14 Publikationen) berichtet, wohingegen das mediane PFS zwischen 2.0 und 5.0 Monaten lag (Median: 3.2 Monate, n=10 Publikationen) [29-50]. Hinsichtlich des OS konnte für n=10 Publikationen ein Median von 11.2 Monaten beobachtet werden (r: 5.0-nicht erreicht) [29-50]. Eine Übersicht bisheriger Publikationsdaten präzisionsonkologischer Studien sind Tab. 12.1 und 12.2 (Kap. 6) zu entnehmen [29-50].

3.4 Problemstellung

Aus den rezipierten Daten lässt sich eine gewisse Heterogenität hinsichtlich der Methodik und des Informationsgehaltes ableiten. In nahezu sämtlichen bisherigen Veröffentlichungen präzisionsonkologischer Programme wurde zum Profiling der Tumore die Technik der Panelsequenzierung (Panel-Seq) angewandt. Bei dieser Art der Sequenzierung wird eine prädefinierte (und fakultativ erweiterbare) Zahl von Genen und deren Exone und Amplikons hinsichtlich tumorbiologisch relevanter Alterationen interrogiert [51]. Zumeist handelt es sich hierbei um Punktmutationen in Genen, welche in Tumorzellen vergleichsweise häufig verändert sind (sog. „Hotspot-Mutationen“), wie beispielsweise Regulatoren des Zellzyklus oder Wachstumsrezeptoren [52]. In einigen kommerziell verfügbaren Sequenzierungen sind ebenso Kopiezahlveränderungen (engl. „copy number variations“, CNVs) ausgewählter Gene inkludiert. Bei den meisten dieser angewandten Panels werden die Gene daher ausschließlich auf DNA-Ebene

(Detektionsebene: *genomisch*) untersucht, sodass andere zellbiologische Ebenen, wie z.B. das Transkriptom (mRNA Expression) oder Proteom (Proteinexpression), nicht in das Profiling einbezogen werden. Daraus ergibt sich eine gewisse Limitation des Informationsgehaltes dieser Panel-Seq Datensätze, da diese lediglich einen sehr begrenzten Ausschnitt der molekularen Charakteristika und von Tumorzellen genutzten Mechanismen skizzieren. Darüber hinaus wurden die Panels und damit die inkludierten Gene durch die Autor*innen manuell ausgewählt und unterliegen natürlicherweise einem gewissen Selektionsbias.

Die Komplexität dieser ohnehin heterogenen Ansätze wird durch die zunehmende Verfügbarkeit umfassenderer Sequenzieretechniken wie Exom-Sequenzierungen (engl. „whole exome sequencing“, WES) oder Transkriptom-Sequenzierungen (engl. „RNA sequencing“, RNA-Seq) erheblich gesteigert [9]. Zusätzlich zu üblichen bisherigen Biomarkern wie Mutationen geraten zunehmend komplexe Biomarker wie Mutationssignaturen in den Fokus der Forschung, welche möglicherweise klinisch nutzbar sind [53, 54]. Darüber hinaus besteht im präzisionsonkologischen Diskurs sowie zwischen molekularen Tumorboards nach wie vor kein Konsens darüber, wie detektierte Alterationen in Zusammenschau ihrer protoonkogenen und teilweise sogar diametralen zellbiologischen Effekte zu interpretieren und in ihrer Bedeutung zu kontextualisieren sind [55]. Publierte Leitfäden adressieren hauptsächlich die Stratifizierung von detektierten Alterationen, wohingegen die Translation dieser in klinische Therapieentscheidungen nach wie vor nicht standardisiert ist und es keine allgemein akzeptierte Definition von „actionability“, also „Angehbarkeit“, einer Alteration oder eines Biomarkers gibt [56-58]. Dies führt dazu, dass die Zuordnung therapeutisch wirksamer Substanzen zu einer oder multiplen Alteration/en („Priorisierung“) nicht standardisiert vorgenommen wird.

Unter dem Terminus der Priorisierung ist darüber hinaus nicht nur die molekular informierte Therapieentscheidung als solche zu verstehen. In Abhängigkeit von der Art des Profilings (engl. „Pipeline“) liegen häufig zahlreiche detektierte Alterationen vor, für welche möglicherweise mehrere TO sinnvoll erscheinen. Diese sollten, falls möglich, ihrer therapeutischen Rationale folgend einem Rang zugeordnet werden (engl. „Ranking“). Dieser Aspekt gewinnt besonders an Bedeutung, wenn für *einen* prädiktiven Biomarker *diverse* TO in Frage zu kommen scheinen.

Zur Priorisierung sowie zum Ranking präzisionsonkologischer Therapieempfehlungen legen veröffentlichte Konzepte vorrangig die Nutzung von Evidenzlevels (EvLs) nahe, welche sich an der derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Datenlage (Evidenzen) orientieren [59-61]. Dies stellt den/die Kliniker*in vor eine große Herausforderung, da die Menge biomedizinischer Veröffentlichungen hinsichtlich der Relevanz prädiktiver Biomarker in Studien und Fallberichten

rasant wächst und zunehmend unüberschaubar wird. Ebenso könnten weitere Klassen von Biomarkern die klinische Therapieentscheidung beeinflussen und sollten daher bei der Interpretation des Profiling berücksichtig werden. Hervorzuheben sind hier Alterationen in der Keimbahn, welche sowohl eine *prädiktive* als auch eine *prädispositionierende* Relevanz aufweisen können. Als Beispiel seien hier Keimbahnmutationen in BRCA1/2 (engl. „breast cancer gene 1 and 2“) genannt, welche beide Eigenschaften aufweisen (s. Kap. 4.2.2).

Aus dem Genannten ergibt sich die Notwendigkeit der Erstellung und Implementation eines standardisierten Arbeitsalgorithmus, dessen Applikation die strukturierte Analyse von Profiling-Datensätzen unabhängig von der Art des Profiling sowie der Entität des Tumors ermöglicht und zur reproduzierbaren Generierung evidenzbasierter, personalisierter TO führt. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden sollte dieser i) evidenzbasiert, ii) flexibel, und iii) im Sinne der jeweiligen Pipeline umfassend und reproduzierbar sein.

3.5 Ziel der Arbeit und Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit erfolgte zunächst die Darstellung der präzisionsonkologischen Infrastruktur des Charité Comprehensive Cancer Centers (CCCC) sowie die Erstellung und der inhaltliche Ablauf eines strukturierten, evidenzbasierten Arbeitsalgorithmus. Daraufhin wurden die Ergebnisse der prospektiven Applikation dieses Algorithmus auf 100 Profiling-Datensätze zur Generierung präzisionsonkologischer TO untersucht und die klinische Umsetzung dieser deskriptiv resümiert. In der vorliegenden Arbeit beschränkte sich der Autor auf die Darstellung der *prädiktiven* und, in reduziertem Umfang, der *prädispositionierenden* Profilingergebnisse (s. Kap. 4.2.2). Anschließend erfolgte eine retrospektive Analyse des klinischen Behandlungserfolges der behandelten Patient*innen („Präzisionskohorte“) und ein Vergleich mit Patient*innen, die eine nicht-personalisierte („konventionelle Kohorte“) erhalten haben. Im Anschluss nahm der Autor eine Einordnung der Ergebnisse in den Kontext des aktuellen Forschungsstandes sowie die kritische Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Limitationen des untersuchten Ansatzes vor. Abschließend wurden mögliche Schlussfolgerungen hinsichtlich der Anforderungen an die Implementation von PCM gezogen.

4. Methodik

4.1 Molekulare Tumorkonferenz

Zur Etablierung der präzisionsonkologischen Forschungsprogramme am CCCC wurde dissertationsunabhängig eine wöchentliche interdisziplinäre Molekulare Tumorkonferenz (MTK) unter der Leitung von Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz gegründet, welche am 20. Januar 2016 zum ersten Mal konstituierend stattgefunden hat. Sie besteht seither aus einem Konsortium fest kooperierender klinischer Mediziner*innen und Forscher*innen aus dem Fachbereich der klinischen Onkologie sowie Spezialist*innen aus den Fachbereichen der Pathologie, Molekular- und Tumorbiologie sowie Bioinformatik. Zusätzliche Spezialist*innen weiterer Fachbereiche wurden den Fragestellungen entsprechend in Vor- und Nachbereitung sowie Durchführung der MTK konsultiert. Campusübergreifend war es Mitarbeiter*innen möglich, per Videokonferenz an der MTK teilzunehmen.

Die MTK diskutierte patientenbezogen sowohl die hinsichtlich der klinischen Situation am zielführendsten erscheinende molekulare Diagnostik von Tumorproben als auch die im Ergebnis vorliegenden, annotierten molekularen Profile der Tumore, um nach dem Ansatz der PCM systemische, zielgerichtete TO für die Patient*innen zu priorisieren und diese in einem Ranking abzubilden (s. Kap. 3.2 und 3.4). Ebenso wurden Patient*innen mit bereits erfolgter molekularer Tumordiagnostik in der MTK vorgestellt und nach identischem Arbeitsalgorithmus hinsichtlich molekular zielgerichteter TO diskutiert. Die MTK wurde im Zeitraum von 01.03.2017 bis 30.04.2019 vom Verfasser dieser Arbeit sowie zuvor von 01.12.2015 bis 31.10.2016 von Dr. med. Damian Tobias Rieke vor- und nachbereitet und koordiniert.

4.2 Entwicklung und Anwendung eines Annotationsalgorithmus

Der im Folgenden beschriebene Annotationsalgorithmus zur evidenzbasierten Annotation der molekularen Profile der Tumore wurde in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian Tobias Rieke konzeptualisiert und anschließend vom Verfasser dieser Arbeit kontinuierlich weiterentwickelt (Abb. 1, [62]). Die Applikation des Algorithmus zur im Folgenden beschriebenen (Prä-) Annotation der Tumorprofile erfolgte durch den Autor der sowie durch Dr. med. Damian Tobias Rieke (je n=50 Patient*innen).

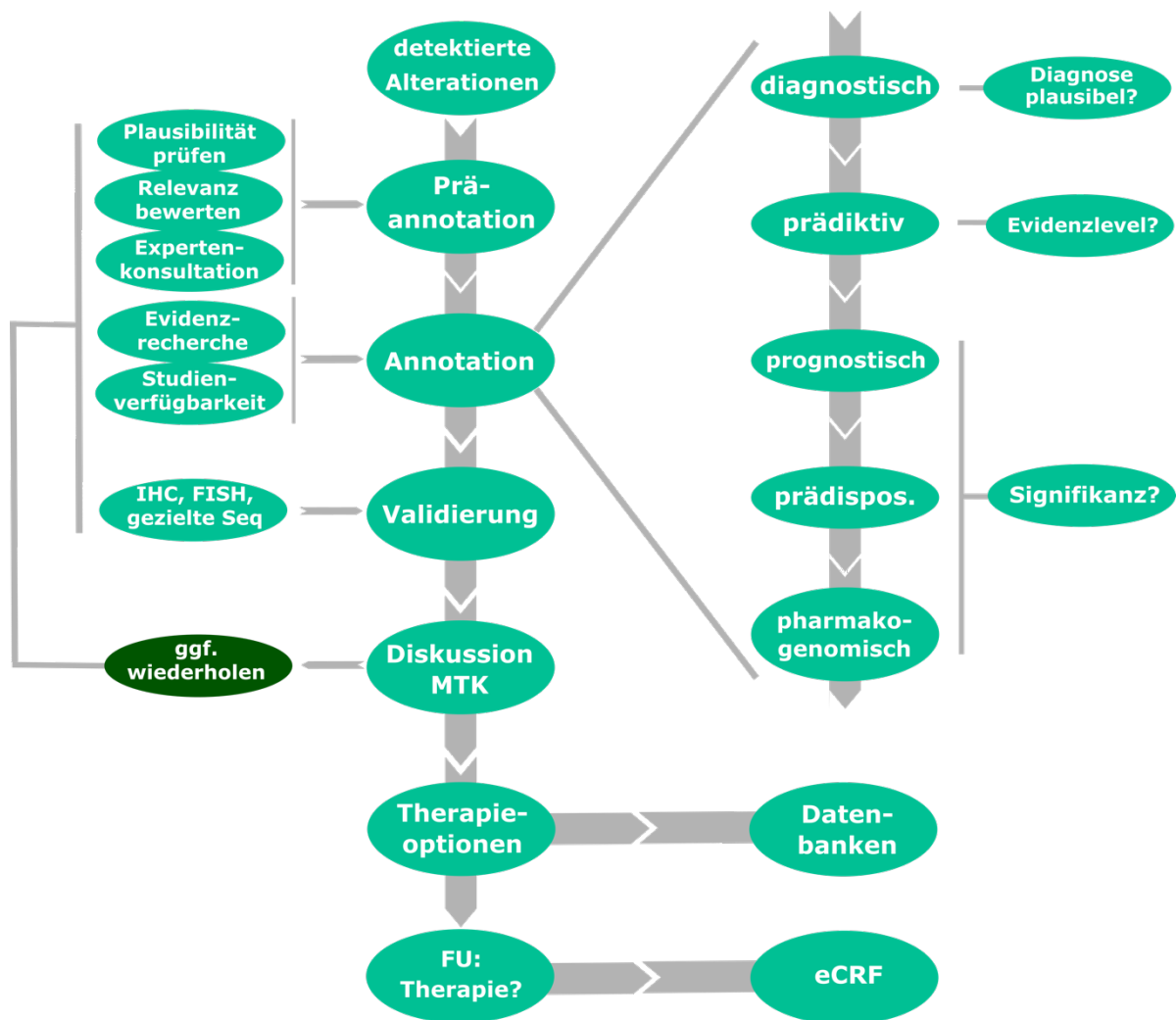


Abbildung 1: Annotationsalgorithmus

Anmerkungen:

Die Abbildung wurde in modifizierter Form aus Lamping et al. [62] übernommen.

eCRF, elektronische Patientenakte; FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FU, Nachverfolgung; IHC, Immunhistochemie; MTK, Molekulare Tumorkonferenz; prädispos., prädispositionierend; Seq, Sequenzierung

4.2.1 Prä-Annotation

Die Prä-Annotation beinhaltet zunächst die allgemeine Sichtung und biologische Bewertung detektierter Alterationen, um solche mit einer biologischen und damit therapeutischen Konsequenz von als irrelevant erscheinenden Alterationen zu distinguieren. Unabhängig von der Art der erfolgten Diagnostik der Tumorproben wurden sämtliche gewonnenen molekularen Profile der Tumore gesichtet und manuell prä-annotiert, um eine Liste an potentiellen Biomarkern unterschiedlicher Relevanz (s.u.) zu extrahieren. Hierbei wurden molekulare Alterationen auf

mehreren zellbiologischen Ebenen inkludiert, sofern sie im Rahmen der jeweiligen diagnostischen Untersuchung verfügbar waren:

1. genomische Marker: Mutationen, Insertionen, Deletionen, CNVs, Translokationen und relevante Gen-Fusionen, Ploidität
2. transkriptomische Marker: mRNA Über- oder Unterexpression, Expressionssignaturen, alternative mRNA-Transkripte
3. proteomische Marker: Proteinexpression per Immunhistochemie (IHC)

Ein einzelner angenommener Biomarker konnte hierbei gleichzeitig auf mehreren Ebenen sowohl gleichsinnig (z.B. Genamplifikation und Überexpression) als auch gegensinnig (z.B. Genfusion und nicht vorhandene Genexpression) verändert sein. Zusätzlich zu einzelnen potentiellen Biomarkern beinhaltete die Prä-Annotation auch die Bewertung komplexer Merkmale, wie beispielsweise die immunologische Infiltration der Tumore, die totale somatische Tumormutationslast (engl. „total somatic tumor mutational burden“, TMB) und Mutations- sowie Genexpressionssignaturen.

Ein essentieller Schritt bei der Prä-Annotation bestand in der Bewertung der Relevanz von nicht-synonymen Mutationen, also solchen, die auf der Proteinebene einen (sog. „nonsense“-Mutation) oder mehrere (durch sog. Leserasterverschiebung, engl. „frameshift“-Mutation) Aminosäureaustausche in der Primärstruktur des Proteins oder einen Proteinabbruch (sog. „stopgain“-Mutation) zur Folge hatten. Dies diente der Analyse der tumorbiologischen Relevanz einer Mutation, um relevante, protonkogene Mutationen von Varianten unklarer Signifikanz (VUS) sowie Mutationen mit sicher oder höchstwahrscheinlich unveränderter resultierender Proteinfunktion zu unterscheiden.

Die Relevanzbewertung erfolgte durch Abfrage der Varianten in webbasierten Protein-Prädiktionssystemen und -datenbanken. In Wesentlichen war dies die integrative *VarSome*-Datenbank (varsome.com, [63]), in welcher zu einer interrogierten Genvariante eine Vielzahl molekularbiologischer und translationaler Datenbanken zeitgleich abgefragt werden können. Ebenso wurde *PolyPhen-2* (genetics.bwh.harvard.edu/pph2/, [64]) genutzt. Hierbei handelt es sich um ein etabliertes Prädiktionsprogramm, welches den Effekt von Aminosäureaustauschen auf die Proteinfunktion approximieren kann. Weiterhin wurden zur Signifikanzbewertung die Allelfrequenzen der Varianten im Kontext beeinflussender Faktoren (Ploidität, histopathologisch evaluierter Tumorzellgehalt (TZG) der Gewebeprobe sowie totale mediane Genkopiezahl) in

Betracht gezogen. Dies erlaubte Rückschlüsse über die Klonalität einer Mutation im Tumor und damit indirekt eine Näherung der Frage, ob eine molekulare Zielstruktur bzw. ein prädiktiver Biomarker in einer ausreichenden Zahl Tumorzellen vorlag, damit von einer molekular zielgerichteten TO ein Behandlungserfolg für den/die Patientin/en erwartet werden konnte. Als Grenzwert wurde eine Allelfrequenz von mindestens 20% zugrunde gelegt, wobei dieser immer in Zusammenhang mit dem TZG betrachtet wurde und damit in engen Grenzen variabel war.

In Fällen unklar zu bewertender Varianten wurden die zur MTK gehörenden Expert*innen für Molekularpathologie aus dem Institut für Pathologie an der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Bewertung der Variante konsultiert. Keimbahnvarianten aus WES/RNA-Seq Datensätzen wurden in Zusammenarbeit mit Spezialist*innen des Institutes für Humangenetik der Charité Universitätsmedizin Berlin und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Dresden bewertet.

4.2.2 Annotation

Die prä-annotierten Biomarker wurden daraufhin gemäß dem in Abb. 1 dargestellten Algorithmus als *diagnostisch*, *prädiktiv*, *prognostisch*, *prädispositionierend* und/oder *pharmakogenomisch* klassifiziert. Hierbei konnte ein einzelner Biomarker die Merkmale mehrerer der vorab genannten Klassen aufweisen, wie zum Beispiel BRCA1-Keimbahnmutationen. Diese sind prädispositionierend für Mamma- und Ovarialkarzinome sowie weitere Malignome, darüber hinaus sind Mammakarzinome bei Patient*innen mit pathogenen BRCA1-Keimbahnmutationen in ca. 70% der Fälle dreifach negativ (d.h. keine Expression von Östrogen- sowie Progesteronrezeptoren oder Her2/neu) und gehören damit zur Subgruppe der Patient*innen mit limitierten systemischen TO und schlechter Prognose [65-68]. Weiterhin sind BRCA1-Keimbahnmutationen positiv prädiktiv für eine im Vergleich zu Wildtyp-Patientinnen höheren ORR sowie ein verlängertes OS bei einer Therapie mit einem PARP-Inhibitor (engl. „poly(ADP-Ribose)-polymerase“), deren first-in-class Zulassung mit Olaparib auf Grundlage dieses Biomarkers (d.h. BRCA1/2) im Dezember 2014 erfolgte [69].

Die Biomarker wurden, sofern adäquate Evidenzen recherchiert werden konnten, einer molekular zielgerichteten Therapie zugeordnet (positiv prädiktiver Biomarker). Ein Biomarker konnte hierbei prädiktiv für eine *andere* molekulare Zielstruktur sein (z.B. BRCA1/2 Mutationen und PARP-Inhibitoren (s.o., [69])), als auch *selbst* das therapeutische Target darstellen, wie z.B. BRAF (engl. „rat fibrosarcoma homolog B“) p.V600E/K-Mutationen und BRAF-Inhibitoren [70, 71].

Zuvor vermutete Biomarker, für welche keine Evidenz recherchiert werden konnte, wurden aus der Liste der Prä-Annotation entfernt. Den gelisteten TO wurden EvLs zugeordnet, denen zufolge

sie gerankt wurden. Die genutzten EvLs wurden in modifizierter Form von Meric-Bernstam et al. übernommen (Tab. 2, [60]). Zusätzlich wurden die Biomarker und Therapeutika im Studienregister *ClinicalTrials* (clinicaltrials.gov) recherchiert und verfügbare, rekrutierende sowohl entitätsspezifische als auch Basket-Studien gelistet.

Ebenso wurden negativ prädiktive Biomarker annotiert, wie z.B. aktivierende KRAS-Mutationen bei Patient*innen mit CRC im Kontext einer primären oder sekundären Resistenz auf eine anti-EGFR Therapie [14, 72]. Negative EvLs wurden mit „R“ („Resistenz“) in der Angabe kenntlich gemacht (Tab. 2).

Sofern verfügbar, wurden den nicht-prädiktiven Biomarkern der übrigen Biomarkerklassen (*diagnostisch, prognostisch, prädispositionierend, pharmakogenomisch*) Evidenzen zugeordnet, die die Alterationen in den erkrankungsspezifischen Kontext stellten und ggf. das weitere Procedere beeinflussten, wie beispielsweise eine humangenetische Beratung aufgrund einer detektierten Keimbahnalteration oder eine Re-Evaluation der bisherigen onkologischen Diagnose bei Vorliegen oder Fehlen diagnostisch relevanter Mutationen.

Tabelle 2: Prädefinierte Evidenzlevel zur Annotation der prädiktiven Biomarker

EvL	Beschreibung	Beispiel
1a ¹	Die Substanz ist für die gleiche Tumorhistologie auf Grundlage des Biomarkers zugelassen.	Vemurafenib in BRAF p.V600E-mutierten Melanomen.
1b	Adäquat gepowerte, prospektive Studie mit Biomarker-Stratifizierung oder Meta-Analyse, welche den prädiktiven Wert des Biomarkers in der gleichen Tumorhistologie zeigt.	Infigratinib in FGFR2-rearrangierten, cholangiozellulären Karzinomen.
2a ¹	Retrospektive Studie, welche den prädiktiven Wert eines Biomarkers in der gleichen Tumorhistologie zeigt (z.B. retrospektive Biomarker-Analyse als sekundären Endpunkt ohne vorherige Stratifizierung).	Resistenz auf Immuncheckpoint-Inhibition in STK11-mutierten NSCLCs.
2b ²	Klinische Daten (analog 1a, 1b und 2a), die den prädiktiven Wert eines Biomarkers in einer anderen Tumorhistologie zeigen.	PARP-Inhibitoren in BRCA1/2-mutierten NSCLCs.
2c ³	Einzelfallberichte oder Fallstudie oder kleine Studie (<10 Patient*innen), die den prädiktiven Wert eines Biomarkers nahelegen (Histologie-unabhängig).	Crizotinib in ALK-negativen, c-MET-amplifizierten NSCLCs.
3a ¹	Präklinische Daten (in vitro/vivo Modelle), welche den prädiktiven Wert eines Biomarkers in Zelllinien/PDX der gleichen Tumorhistologie zeigen.	Selumetinib in RIT1-mutierten NSCLCs.
3b ²	Analog 3a in einer anderen Tumorhistologie.	Ponatinib in FGFR4-exprimierenden alveolären Rhabdomyosarkomen.
4 ³	Biologische Rationale einer Biomarker- Therapieeffekt-Assoziation (keine Daten, Histologie-unabhängig).	Infliximab in TNF α -exprimierenden Karzinomen.
R1a...	Der Biomarker ist anerkannt als negativ prädiktiver Marker.	Cetuximab in KRAS-mutierten CRCs.

Anmerkungen:

Die genutzten EvLs wurden in modifizierter Form von Meric-Bernstam et al. [60] übernommen
 Der Resistenzindikator „R“ wurde zur Kennzeichnung negativ prädiktiver Biomarker verwendet.

¹ Level „a“ traf zu, wenn die annotierte Tumorhistologie mit der im Beispiel genannten Histologie identisch war.

² Level „b“ traf zu, wenn die annotierte Tumorhistologie sich von der im Beispiel genannten Histologie unterschied.

³ Level „c“ oder „4“ wurde unabhängig von der jeweiligen Tumorhistologie verwendet.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; BRAF, rat fibrosarcoma homolog B; BRCA1/2, breast cancer gene 1 and 2; c-MET, tyrosine-protein kinase Met; CRC, kolorektales Karzinom; EvL, Evidenzlevel; FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2; FGFR4, fibroblast growth factor receptor 4; KRAS, kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NSCLC, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PARP, poly(ADP-Ribose)-polymerase; PDX, patient derived xenograft; RIT1, Ras like without CAAX1; STK11, Ras like without CAAX1; TNF α , Tumornekrosefaktor- α

4.2.3 Interdisziplinäre Diskussion

Die annotierten Biomarker wurden patientenbezogen in anonymisierter Form in einer PowerPoint-Präsentation tabellarisch dargestellt und vor der endgültigen Finalisierung mit der Institutsdirektion des CCCCs auf Plausibilität und mögliche Diskrepanzen geprüft. Bei Vorliegen solcher Diskrepanzen erfolgte eine erweiterte Literaturrecherche. Nach Finalisierung wurden die annotierten Evidenzen per E-Mail unter Berücksichtigung der Datenschutzrichtlinien mindestens 2 Stunden vor Sitzungsbeginn an das MTK-Konsortium sowie beteiligte kooperierende Ärzt*innen und Forscher*innen zirkuliert, um die interdisziplinäre Diskussion in der MTK zu gewährleisten (Tab. 3). Das allgemeine Profil (TZG der Probe, Ploidität, TMB, Signaturen) und therapierelevante Alterationen sowie die von der MTK priorisierten TO wurden im Tumorkonferenz-Dokumentationssystem des CCCC (Gießener Tumordokumentationssystem GTDS, [73]) protokolliert und gespeichert, woraufhin der automatische Protokolltransfer in die elektronische Patientenakte der Charité Universitätsmedizin Berlin erfolgte. Die Zuweiser*innen wurden nach Abschluss der Protokollierung unverzüglich von der ärztlichen Koordination der MTK über die Konferenzergebnisse informiert. Bei Bedarf wurde durch den Verfasser der Arbeit ein offizieller Befundbrief erstellt, um bei der Beantragung einer geplanten off-label Therapie oder einem Studienscreening zu assistieren. Bei Vorliegen von als relevant eingestuften Keimbahnmutationen wurde eine humangenetische Beratung empfohlen und die Patient*innen sowie deren Angehörige bei Bedarf an das Institut für medizinische Genetik und Humangenetik der Charité Universitätsmedizin Berlin referenziert.

Tabelle 3: Beispielannotation des Patienten Nr. 48

Patient:	#48					
Entität:	Kolorektales Karzinom					
TZG:	70%					
Keimbahnmutation:	MSH6, p.V1253E, heterozygot – benigne Variante					
Fusionen:	Keine relevanten Fusionen detektiert					
Immunhistochemie:	Kein Hinweis auf MMRD, keine weiteren Parameter vorhanden					

Biomarker	AF/ TMB	BM in Evidenz	TO	Mechanismus	EvL	Evidenz/ PMID
KRAS p.Q61H Exp.: 7x	73%	Mutation	Selumetinib	MEK-Inhib.	2b	23200175
		Mutation	Trametinib	MEK-Inhib.	2b	22805291
		Mutation	Trametinib	MEK-Inhib.	3b	22169769
		Mutation	Trametinib + Afatinib	MEK-Inhib. + Pan-ErbB-Inhib.	3a	24685132
		Mutation	Refametinib + Sorafenib	MEK-Inhib. + RAF-Inhib.	2b	25294897
		Mutation	Atezolizumab + Cobimetinib	PD-L1 + ICI	2b ¹	J Clin Oncol 34, abstr 3502
TMB	134		Atezolizumab + Cobimetinib	PD-L1 + ICI	4 ¹	J Clin Oncol 34, abstr 3502
APC p.G1288* ²	77%	Mutation	G007-LK	WNT-Inhib.	3a	22440753
			JW55	WNT-Inhib.	3a	23539443

Anmerkungen:

¹ In der gezeigten Evidenz waren Patient*innen mit KRAS-mutierten Kolorektalkarzinomen untersucht worden, sodass hier das Evidenzlevel 2b zu vergeben war. Eine Inhibition von MEK erhöht in präklinischen Versuchen die Expression des Haupthistokompatibilitätskomplexes I (MHC I) sowie von PD-L1, sodass die Immuncheckpoint-Inhibition durch Atezolizumab angezeigt war. Da aber in der Publikation keine TMB angegeben waren nach ihr als Biomarker stratifiziert wurde, war das EvL 4 zu vergeben.

² Gibt an, auf Grundlage welches Biomarkers die Zulassung erfolgte. Prädiktive Biomarker, die nach Erstzulassung identifiziert wurden, sind hier nicht aufgeführt.

³ Erstzulassung erfolgte unabhängig von einem prädiktiven Biomarker. Dennoch wurden teilweise schon bei Erstzulassung Subgruppen bzw. Biomarker identifiziert, bei deren Vorliegen das Therapieergebnis verbessert war.

AF, Allelfrequenz; APC, adenomatöses Polyposis Coli Protein; BM, Biomarker; EvL, Evidenzlevel; ErbB, ErbB-Rezeptorfamilie; Exp., Expressionslevel; ICI, Immuncheckpoint-Inhibitor; Inhib., Inhibitor; KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase 1; MMRD, mismatch repair deficiency; MSH6, MutS protein homolog 6; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PMID, PubMed ID; RAF, rat fibrosarcoma; TMB, Tumormutationslast; TO, Therapieoption; TZG, Tumorzellgehalt; WNT, Proto-oncogene protein Wnt

4.3 Etablierung einer Biomarker-Datenbank

Die zur Annotation recherchierten Evidenzen über bereits etablierte sowie bisher experimentelle Biomarker und evidenzbasierte TO wurden zur reproduzierbaren Abrufbarkeit in einer vom Autor und Dr. med. Damian Tobias Rieke erstellten excelbasierten (Microsoft Office Professional Plus, Version 2016) Biomarker-Datenbank gespeichert. Diese beinhaltet jeweils den Gennamen, die

jeweilige molekulare Alteration, das verwendete antineoplastische Therapeutikum, den Wirkmechanismus bzw. die molekulare Zielstruktur, die Therapieverfügbarkeit, die Tumorentität/en der aufgeführten Evidenz/en, das EvL sowie die zugehörige PubMed-ID (PMID). Die Evidenzen wurden in PubMed sowie Abstract-Datenbanken von Fachtagungen und Kongressen mittels der Suchtermini des jeweiligen Gennamens sowie „treatment“ und „cancer“ recherchiert. Zusätzlich wurden frei zugängliche Biomarker-Datenbanken abgefragt (*CIViC*, civic.genome.wustl.edu/, [74]; *MyCancerGenome*, mycancergenome.org, [75]). Um eine regelmäßige Aktualisierung der Datenbank zu gewährleisten, wurden die Recherchen an die jeweilige klinische Situation angepasst wiederholt, beispielsweise, wenn eine spezifische Alteration in der Tumorprobe eines/r Patient*in detektiert wurde. Insgesamt wurden von Januar 2016 bis Juli 2018 655 Evidenz-Items manuell durch den Autor sowie Dr. med. Damian Tobias Rieke in der internen Datenbank katalogisiert, 633 dieser Items wurden konsekutiv in die öffentlich zugängliche *CIViC*-Datenbank übertragen, um eine interinstitutionelle Verfügbarkeit der Informationen zu ermöglichen [74].

4.4 Rekrutierung der Patient*innen

Die Patient*innen wurden der ärztlichen Koordination der MTK von klinisch tätigen Ärzt*innen der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie kooperierenden Kliniken und ambulant tätigen Fachärzt*innen für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie zugewiesen. Sowohl für die Vorstellung der Patient*innen in der MTK als auch die Archivierung von Tumormaterial wurde von allen Patient*innen eine durch die zuständige Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigte schriftliche Einverständniserklärung (Votum EA1/152/10) eingeholt. Für die WES/RNA-Seq Programme (s. Kap. 4.5.1) wurden zusätzliche projektspezifische Einverständniserklärungen (Votum EA4/075/16 und EA4/063/13) eingeholt.

4.5 Molekulare Charakterisierung der Tumore

Die MTK empfahl die Art der molekularen Diagnostik basierend auf der Tumorentität, dem bisherigen Therapieverlauf, der klinischen Dringlichkeit sowie der Verfügbarkeit und Qualität geeigneten Tumorgewebes der Patient*innen. Um sich für intern am CCCC durchgeführte molekulare Diagnostik zu qualifizieren, mussten die Patient*innen volljährig sein, einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0-1 aufweisen sowie eine Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten haben. Die Allokation der molekularen Charakterisierung ist Abb. 2 zu entnehmen.

Alle Patient*innen wurden bei der Erstvorstellung in der MTK hinsichtlich der Eignung für einen Einschluss in die WES/RNA-Seq Programme (s. Kap. 4.5.1) evaluiert und gegebenenfalls in diese eingeschlossen. Für eine WES/RNA-Seq ungeeignete Patient*innen wurden einer erweiterten Panel-Seq und/oder IHC zugeführt (s. Kap. 4.5.2).

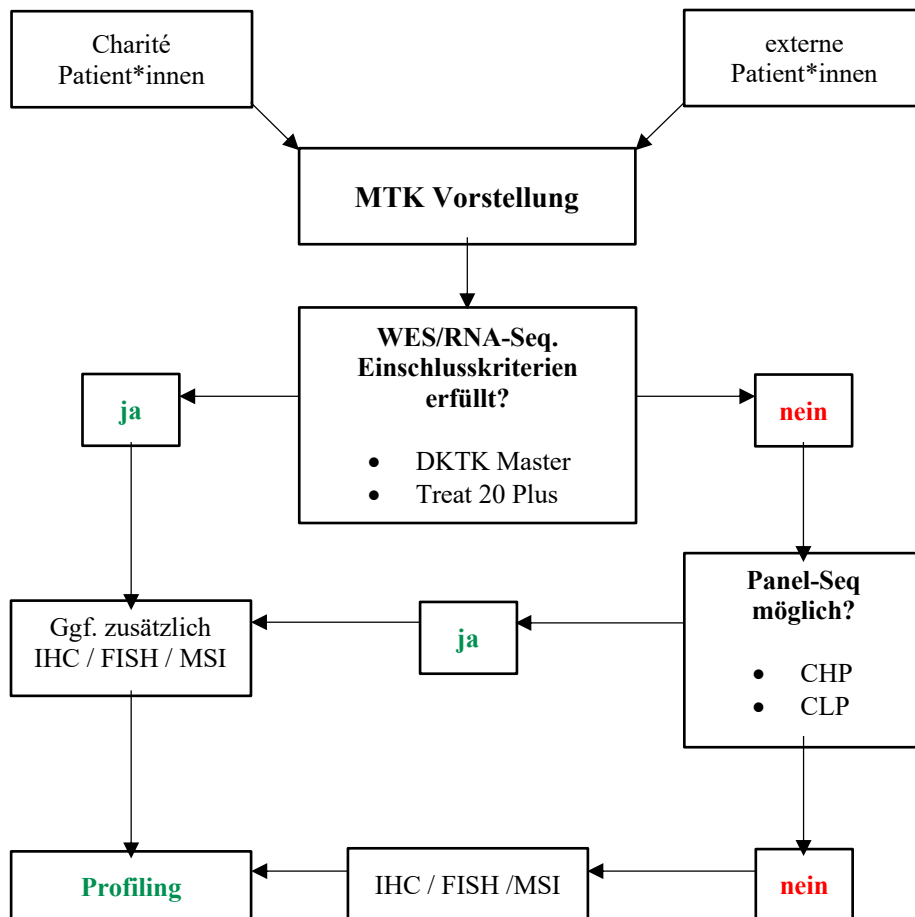


Abbildung 2: Allokation der molekularen Charakterisierung

Anmerkungen:

Patient*innen, die unabhängig von der MTK ein externes Tumorprofiling erhalten haben, sind nicht dargestellt.

CHP, Cancer Hotspot Panel; CLP, ColoLung Panel; DKTK, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung; FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IHC, Immunhistochemie; MTK, Molekulare Tumorkonferenz; MSI, Mikrosatelliteninstabilität; Panel-Seq, Panel-Sequenzierung; RNA-Seq, RNA-Sequenzierung; WES, Exom-Sequenzierung

4.5.1 WES/RNA-Seq

Zum Zeitpunkt der Anfertigung der vorliegenden Arbeit waren am CCCC zwei molekulare Profilingprogramme zur WES/RNA-Seq verfügbar:

- i) DTKK MASTER-Programm (*Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication*, NCT Heidelberg und Deutsches Konsortium für Translationale Krebsmedizin am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg).

Einschlusskriterien:

- <50 Jahre und/oder seltene Tumorerkrankung
- ausgeschöpfte Standardtherapie
- Indikation zur systemischen Therapie (d.h. keine Indikation zur Palliation)
- ECOG 0-1, Lebenserwartung mindestens 6 Monate
- Frischprobe verfügbar (kein Archivgewebe)

- ii) Treat20Plus (Max-Planck-Institut (MPI) für molekulare Genetik).

Einschlusskriterien:

- therapierefraktäres Melanom der Haut, Schleimhaut oder Uvea
- ausgeschöpfte Standardtherapie
- Indikation zur systemischen Therapie (d.h. keine Indikation zur Palliation)
- ECOG 0-1, Lebenserwartung mindestens 6 Monate
- Frischprobe verfügbar (kein Archivgewebe)

Die sequenzierten Rohdaten (FASTQ Format) wurden durch das NCT Heidelberg und die Core Unit for Bioinformatics am Berlin Institute for Health (für DTKK Master) und Alacris Theranostics/MPI (für Treat20Plus) verarbeitet und dem Koordinator der MTK bereitgestellt (Excel für DTKK Master, PDF für Treat20Plus). Die Berichterstattung enthielt Mutationen, CNVs, Genfusionen, Genexpressionslevels (assoziiert mit Mutationen/CNVs/Fusionen oder isolierte Über-/Unterexpressionen), Genexpressionssignaturen (in %), Ploidität (in N) und TZG (in %). Die relative Genexpression (in RPKM, engl. „reads per kilobase million“) wurde durch den Vergleich zum medianen Expressionslevel der jeweiligen Programmkohorte quantifiziert. Weiterhin wurden die RNA-Seq Daten zur Detektion der Genfusionen verwendet.

Falls durch die MTK empfohlen, wurden zusätzlich zur WES/RNA-Seq IHC-Untersuchungen an parallel gewonnenem FFPE-Gewebe (engl. „formalin-fixed paraffin embedded“) oder FISH-

Untersuchungen (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) veranlasst (Institut für Pathologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, s. Kap. 4.5.2). Diese dienten der Analyse der proteomischen Ebene und, sofern applizierbar, der Validierung von in der WES/RNA-Seq detektierten Alterationen.

Die WES/RNA-Seq wurde für beide Programme ausschließlich an frisch gewonnenen, mittels Flüssigstickstoff kryokonservierten Tumorproben durchgeführt. Sofern möglich wurden diese offen operativ oder laparoskopisch gewonnen, um eine suffiziente Gewebemenge und -qualität zu gewährleisten. Interventionelle (d.h. durch bildgebende Verfahren gestützte Punktionen) oder endoskopische Verfahren waren nachrangig ebenso zulässig. Die Gewebeentnahmen erfolgten ausschließlich durch ärztliche Kolleg*innen chirurgischer sowie interventionell-radiologischer Fachdisziplinen der Charité Universitätsmedizin Berlin, die Materialasservierung und Versand durch Studienpersonal des CCCC, der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumormmunologie (Charité Campus Benjamin Franklin) sowie der Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie (Charité Campus Virchow Klinikum, Charité Campus Mitte). Zusätzlich wurden Vollblutproben asserviert und parallel zum Tumorgewebe in der jeweils selben Einrichtung sequenziert, um Keimbahnereignisse zu detektieren.

4.5.2 non-WES/RNA-Seq

Für eine WES/RNA-Seq ungeeignete Patient*innen wurden einer erweiterten Panel-Seq und/oder IHC zugeführt (Institut für Pathologie, Charité Universitätsmedizin Berlin). Eine Übersicht der sequenzierten Gene der Panels ist Tab. 4.1 und 4.2 zu entnehmen. Im Gegensatz zur WES/RNA-Seq erfolgte keine Sequenzierung von Normalgewebe zur Keimbahnkontrolle.

IHC-Untersuchungen beinhalteten die Proteine EGFR, Her2/neu (engl. „human epidermal growth factor receptor 2“), c-MET (engl. „tyrosine-protein kinase Met“), Androgenrezeptor, Östrogenrezeptor 1 und 2, PD-L1 (engl. „programmed cell death 1 ligand 1“) sowie der DNA-Mismatch-Reparaturproteine hMLH1 (humanes MutL Homolog 1), hMSH2 (humanes MutS Protein Homolog 2), hMSH6 (humanes MutS Protein Homolog 6) und hPMS2 (humanes PMS1 Homolog 2) zur Untersuchung der Tumore auf eine vorliegende MSI.

Für diese Analysen war kein frisches Tumorgewebe notwendig, sodass archivierte FFPE-Proben verwendet wurden, sofern diese hinsichtlich Alter und Entnahmelokalisation von der MTK als geeignet erachtet wurden.

Tabelle 4.1 und 4.2: Sequenzierte Gene und Exone des Cancer Hotspot Panels und des Colo Lung Panels

Cancer Hotspot Panel			
Gen	Exone	Gen	Exone
ABL1	4, 5, 6	IDH2	2
AKT1	3, 6	JAK2	13
ALK	23, 25	JAK3	4, 13, 16
APC	16	KDR	6, 7, 11, 19, 21, 26, 27, 30
ATM	8, 9, 12, 17, 26, 34-36, 39, 50, 54, 56, 59, 61, 63	KIT	2, 9-11, 13-15, 17, 18
BRAF	11, 15	KRAS	2, 3, 4
CDH1	3, 8, 9	MET	11, 14, 16, 19
CDKN2A	2	MLH1	12
CSF1R	7, 22	MPL	10
CTNNB1	3	NOTCH1	26, 27, 34
EGFR	3, 7, 15, 18-21	NPM1	11
ERBB2	19-21	NRAS	2, 3, 4
ERBB4	3, 4, 6-9, 15, 23	PDGFRA	12, 14, 15, 18
EZH2	16	PIK3CA	2, 5, 7-10, 14, 19, 21
FBXW7	7, 10-13	PTEN	1, 3, 5-8
FGFR1	4, 7	PTNP11	3, 13
FGFR2	5, 7, 10	RB1	4-6, 10, 11, 14, 17, 18, 20-22
FGFR3	7, 9, 14, 16, 18	RET	10, 11, 13, 15, 16
FLT3	11, 14, 16, 20	SMAD4	3-6, 8-12
GNA11	5	SMARCB1	2, 4, 5, 9
GNAQ	5	SMO	3, 5, 6, 9, 11
GNAS	8, 9	SRC	14
HNF1A	3, 4	STK11	1, 4, 5, 6, 8
HRAS	2, 3	TP53	2, 4-8, 11
IDH1	4	VHL	1-3

Colo Lung Panel¹			
Gen	Exone	Gen	Exone
AKT1	3	FGFR3	7, 9, 14, 16, 18
ALK	22, 23	KRAS	2, 3, 4
BRAF	11, 15	MAP2K1	2
CTNND1	3	MET	14, 16, 19
DDR2	5, 8, 12-15, 17	NOTCH1	26, 27
EGFR	12, 18-21	NRAS	2, 3
ERBB2	19-21	PIK3CA	2, 5, 7-10, 14, 19, 21
ERBB4	3, 4, 6-9, 15, 23	PTEN	1, 3, 6-8
FBXW7	7, 10-13	SMAD4	3-6, 8-12
FGFR1	4, 7	STK11	1, 4, 5, 6, 8
FGFR2	5, 7, 10	TP53	2, 4-8, 11

Anmerkungen:

¹ Das Panel wurde ursprünglich zur molekularpathologischen Analyse von kolorektalen sowie Lungenkarzinomen entwickelt, im Rahmen der Präzisionsonkologie am Charité Comprehensive Cancer Center jedoch auch zur Diagnostik anderer Tumorhistologien angewendet.

4.5.3 Externes Profiling

Additiv wurden Patient*innen mit molekularen Befunden aus MTK-unabhängig erfolgter molekularpathologischer Diagnostik inkludiert. Bedarfsweise wurden additiv eine IHC und/oder FISH zur Validierung und Ergänzung der molekularen Analysen empfohlen, sofern adäquate Tumorproben verfügbar waren (s. Kap. 4.5.2). Die Befundübermittlung erfolgte per PDF durch die jeweilig zuweisenden ärztlichen Kolleg*innen, welche auch die in Kap. 5.4 erwähnte Einverständniserklärung der Patient*innen einholten und vorab ans CCCC übermittelten.

4.6 Nachverfolgung der Patient*innen

Zur Evaluation der Translation der priorisierten TO in die klinische Behandlung sowie der daraus resultierenden Behandlungsergebnisse wurden sämtliche 100 Patient*innen nach Abschluss der Falldiskussion/en in der MTK strukturiert vom Autor nachverfolgt (engl. „follow-up“, FU). Die FUs wurden regelmäßig alle 3 Monate bis zum Kontaktverlust (engl. „loss to follow-up“, LTFU) oder Todesfall durchgeführt. Dies beinhaltete ebenso Patient*innen, deren Profiling nicht erfolgreich war (d.h. es lagen keine verwertbaren Ergebnisse der molekularen Analysen vor) oder deren Tumore trotz erfolgreichen Profilings keine prädiktiven Biomarker oder Zielstrukturen durch die (Prä-)Annotation und Evaluation der MTK erkennen ließen. Einerseits wurden zum FU die elektronischen Patientenakten der Charité Universitätsmedizin Berlin gesichtet, zusätzlich oder alternativ wurden Informationen über persönliche, telefonische oder Email-Korrespondenz mit behandelnden Ärzt*innen, Patient*innen, Angehörigen sowie Krankenversicherungen erhoben. Das erste FU erfolgte am 28.04.2017, das letzte FU vor Datenexport wurde am 10.04.2018 abgeschlossen. Die Nachverfolgung wurde gemäß eines durch den Autor spezifizierten FU-Schemas durchgeführt und die erhobenen Daten in eine elektronische Patientendatenbank übertragen.

4.7 Erstellung einer Patientendatenbank

Zur Erfassung und Strukturierung sämtlicher klinischer Daten der Patient*innen wurde vom Autor eine webbasierte Datenbank mit elektronischen Patientenakten (engl. „electronic Case Report Forms“, eCRFs) erstellt. Hierzu wurde im Studien- und Datenbanksystem *REDCap* (projectredcap.org, [76]) programmiert.

Zunächst wurde die allgemeine Struktur der Datenbank sowie die zu erstellenden Items vom Autor konzipiert und ausgearbeitet. Eine besondere Anforderung bestand darin, dass das eCRF nicht ausschließlich dissertationsbezogen genutzt werden kann, sondern ebenso zukünftige,

präzisionsonkologische Fragestellungen generiert und untersucht werden können. Das eCRF beinhaltet für jede/n Patient*in insgesamt 213 Elemente, diese wurden vom Autor in 4 Datenmodule integriert: i) allgemeine Stammdaten (14 Elemente), ii) erkrankungsspezifische Daten (70 Elemente), iii) MTK-bezogene Daten und priorisierte TO (51 Elemente) und iv) das Modul des weiteren Therapieverlaufs und der Behandlungsergebnisse (78 Elemente). Nach Konzeptfinalisierung wurde ein *REDCap*-basiertes eCRF programmiert und die resultierende Datenstruktur anhand von 5 zufällig ausgewählten Patient*innen der Kohorte getestet. Am 17.11.2017 wurde die finale Dateneingabe begonnen, der letzte dissertationsbezogene Patientendatensatz wurde am 02.05.2019 komplettiert, sodass der finale Datenexport am 03.05.2018 erfolgte. Die exportierte Datei wurde im .xlsx-Format gespeichert und zur Datenselektion und -analyse genutzt.

4.8 Statistische Auswertung

Zur Auswertung des exportierten Datensatzes wurde aufgrund der limitierten Stichprobe sowie des explorativen Charakters der Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit eine rein deskriptive Bearbeitung durchgeführt und auf statistische Tests verzichtet. Für die deskriptive Statistik wurde Excel (Microsoft Office Professional Plus, Version 2016), zur Erstellung der Abbildungen wurde das Programm „R“ (Version 3.6.2, 12.12.2019) verwendet. Sämtliche Tabellen wurden vom Autor erstellt, die Abbildungen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. rer. nat. Manuela Benary erstellt, der Vollpublikation der vorliegenden Arbeit entnommen und modifiziert abgebildet.

5. Ergebnisse

5.1 Patientenkohorte

Einhundert Patienten wurden zwischen dem 20.01.2016 und 23.05.2017 in der MTK vorgestellt und diskutiert. Die Geschlechterverteilung war annähernd homogen: n=45 waren männlichen und n=46 weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter betrug 51 Jahre (r: 21-86). Annähernd alle (98%) Patient*innen waren vorbehandelt. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der MTK hatten die Patient*innen im Median n=5 Therapielinien erhalten (r: 0-24) - hierbei waren chirurgische, interventionelle sowie systemische Therapielinien inbegriffen. Hinsichtlich rein systemischer Therapielinien (Chemotherapie, Immuntherapie, nicht-immuntherapeutisch zielgerichtete Therapie (Tyrosinkinase-Inhibitoren, monoklonale Antikörper)) betrug der Median n=3 (r: 0-12). 96% der Patient*innen wiesen zum Zeitpunkt der Vorstellung Fernmetastasen auf. Im Median waren n=3 (r: 0-8) unterschiedliche Organsysteme betroffen. Die am häufigsten von Metastasen betroffenen Organe waren Leber (n=56), Lymphknoten (n=49), Lunge (n=47) sowie Knochen (n=36) (Tab. 5).

Tabelle 5: Demografische und erkrankungsspezifische Charakteristika der Kohorte

Variable	Anzahl	
	<i>n</i>	<i>r</i>
Eingeschlossene Patient*innen	100	
Geschlecht		
weiblich	46	
männlich	54	
Alter (Median)	51	21 – 86
ECOG Performance Status		
0	39	
1	15	
2	4	
3	3	
unbekannt	39	
Ethnizität		
kaukasisch	50	
arabisch	6	
asiatisch	1	
unbekannt	43	
Bisherige Therapielinien		
alle (Median) ¹	5	1 – 24
systemisch (Median) ²	3	0 – 12
Metastasierte Erkrankung	96	
betroffene Organsysteme (Median)	3	0 – 8
0	3	
1	19	
2	23	
3	24	
4	13	
> 4	18	

Anmerkungen:

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; r, Spannweite

Sowohl die Verteilung der Ursprungsorgane der Primärtumore als auch die der histologischen Subtypen stellten sich in der Kohorte heterogen dar (Tab. 6).

Tabelle 6: Primärtumore und histologische Subtypen

Primärtumor	Anzahl <i>n</i>
Kolorektales Karzinom	18
Adenokarzinom	14
Neuroendokrines Karzinom	4
Melanom	18
kutan	9
uveal	9
Pankreaskarzinom	11
Neuroendokrines Karzinom	10
MANEC	1
Lungenkarzinom	9
Adenokarzinom	7
Neuroendokrines Karzinom	2
Cancer of unknown Primary (CUP)	6
Neuroendokrines Karzinom	3
Plattenepithelkarzinom	2
Adenokarzinom	1
Kopf-Hals-Karzinom	6
Neuroendokrines Karzinom	2
Plattenepithelkarzinom	2
Adenokarzinom	1
Adenoidzystisches Karzinom	1
Keimzelltumor	3
Mammakarzinom	3
Adenokarzinom	2
Neuroendokrines Karzinom	1
Andere ¹	26

Anmerkungen:

¹ Blasenkarzinom (n=2), Schleimhautkarzinom der Sinus nasales (n=2), Thymuskarzinom (n=2), Ovarialkarzinom (n=2), Speicheldrüsenkarzinom (n=2), Ösophaguskarzinom (n=1), Duodenalkarzinom (n=1), Gallengangskarzinom (n=1), Gallenblasenkarzinom (n=1), Ileum-Karzinom (n=1), primäre Peritonealkarzinose (n=1), diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (n=1), Nierenzellkarzinom (n=1), Nebennierenrindenzkarzinom (n=1), primäre Knochenmarkskarzinose (n=1), Osteosarkom (n=1), Vulvakarzinom (n=1), Vaginalkarzinom (n=1), Korpuserkarzinom (n=1), Prostatakarzinom (n=1), Peniskarzinom (n=1)

MANEC, gemischt adeno-neuroendokrines Karzinom

5.2 Molekulares Profiling

Der klinische Verlauf des Projektes wurde im Patienten-Flussdiagramm (Abb. 3) dargestellt. Für n=6/100 (6%) Patient*innen waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der MTK bereits molekulargenetische Profile zur Annotation verfügbar (allesamt Panel-Seq). Diese beinhalteten die Sequenzierung von jeweils 17 (n=2), 79, 343, 410 und 426 (jeweils n=1) Genen. Für n=93 der übrigen 94 Patient*innen wurde ein intern durchgeführtes Profiling empfohlen. Ein Patient wurde von der MTK aufgrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums und eines stark reduzierten Allgemeinzustandes als nicht geeignet erachtet.

N=79/93 (84.9%) der Patient*innen wurden einer WES/RNA-Seq zugewiesen, das Tumorgewebe von n=3 Patient*innen wurde hierbei einer parallelen Panel-Seq unterzogen, um im Rahmen einer vorliegenden klinischen Dringlichkeit die Zeit bis zur Ergebnisvorlage zu verkürzen und möglicherweise vorliegende, hochrelevante Marker (d.h. „Hotspot“-Alterationen) zügig zu detektieren. Für n=4 der 14 übrigen Patient*innen wurde eine Kombination aus Panel-Seq und IHC empfohlen, für n=9 wurde eine alleinige Panel-Seq veranlasst und ein Patient erhielt eine Untersuchung per IHC.

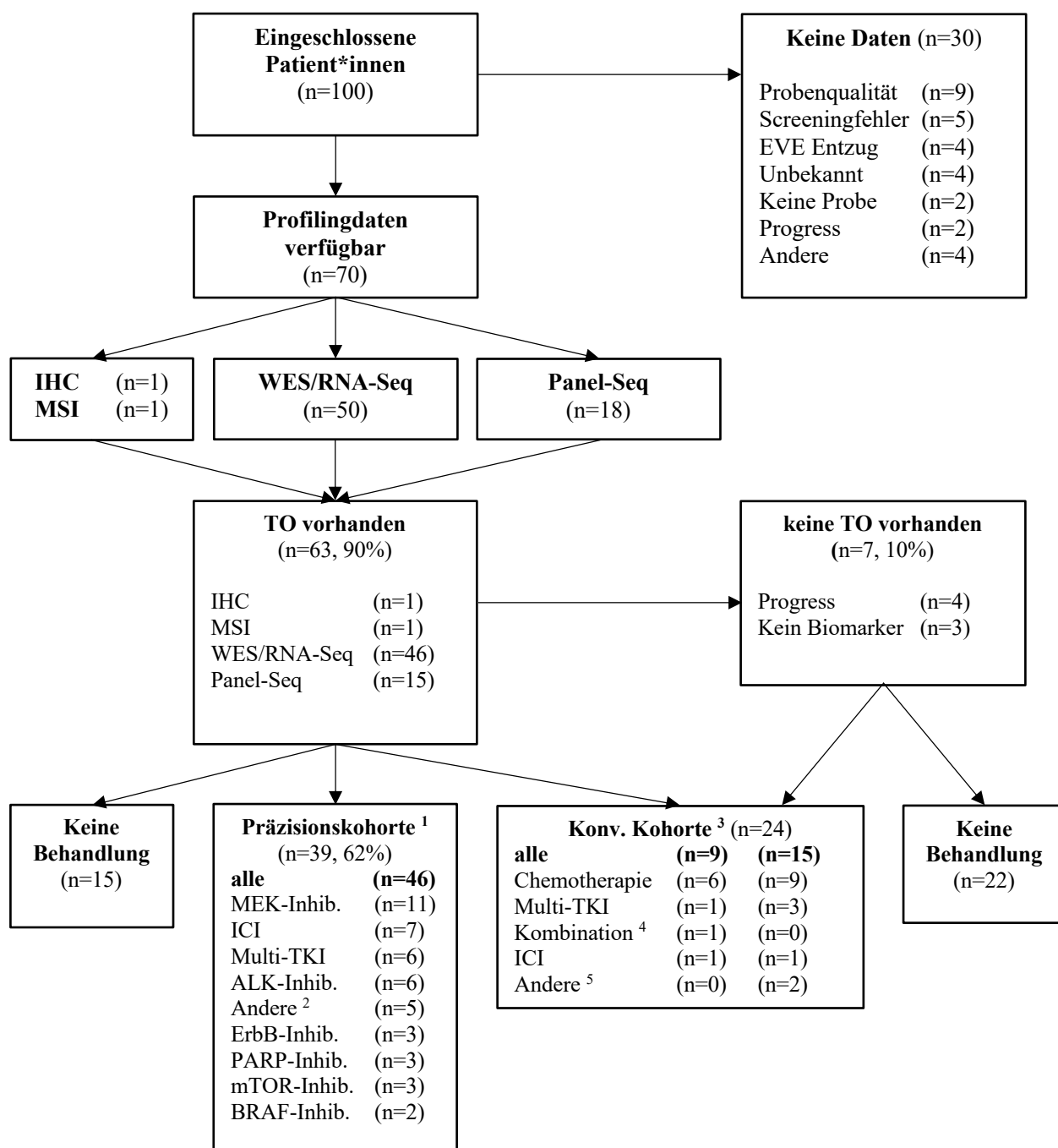


Abbildung 3: Flussdiagramm der Patient*innen

Anmerkungen:

Die Abbildung wurde in modifizierter Form aus Lamping et al. [62] übernommen.

¹ für 39 Patient*innen ergeben sich 46 Therapeutika (n=7 Patient*innen mit Kombinationstherapie)

² FOLFIRI Chemotherapie, Bevacizumab, GBR1302, Leuprorelin, Bicalutamid

³ setzt sich zusammen aus Patient*innen mit (n=9) und ohne (n=15) vorherig protokollierte TO

⁴ FOLFIRI + Cetuximab

⁵ Niclosamid, R-DHAOX Chemotherapie gefolgt von allogener Stammzelltransplantation

ALK, anaplastic lymphoma kinase; BRAF, rat fibrosarcoma homolog B; ErbB, ErbB-Rezeptorfamilie; EVE, Einverständnisverklärung; ICI, Immuncheckpoint-Inhibitor; IHC, Immunhistochemie; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase 1; MSI, Mikrosatelliteninstabilität; mTOR, mammalian target of rapamycin; Panel-Seq, Panel-Sequenzierung; PARP, poly(ADP-Ribose)-polymerase; RNA-Seq, RNA-Sequenzierung; TKI, Tyrosinkinase-Inhibitor; TO, Therapieoption; WES, Exom-Sequenzierung

Das molekulare Profiling war insgesamt für n=70/100 Patient*innen erfolgreich (inkl. der n=6 extern generierten Tumorprofile), sodass für n=30 Patient*innen kein Datensatz zur (Prä-) Annotation und Diskussion in der MTK verfügbar war. Der häufigste Grund hierfür war ein zu geringer TZG der Tumorprobe (n=9/30, 30%, Abb. 3). Bei n=8/9 (89%) dieser Patient*innen wurde die zu untersuchende Tumorprobe interventionell (d.h. computertomografisch- oder sonografisch-gestützte Punktion oder endoskopische Probenentnahme) gewonnen.

5.3 Anwendbarkeit des Annotationsalgorithmus

Alle 70 vorliegenden Tumorprofile wurden gemäß dem Algorithmus zur Vorstellung in der MTK (prä-)annotiert. Durch Anwendung des Annotationsalgorithmus konnten für n=63/70 Patient*innen (90%; 63% der Gesamtkohorte) eine oder mehrere präzisionsonkologische TO auf Grundlage eines oder mehrerer Biomarker/s priorisiert werden (Abb. 3, Tab. 7). Insgesamt wurden, inklusive Kombinationstherapie, n=161 TO priorisiert (Tab. 7). Für n=10/63 (14.3%; 10% der Gesamtkohorte) Patient*innen wurden 4 oder mehr TO priorisiert. Im Median konnten pro Patient*in n=2 (r: 1-6) TO durch die MTK priorisiert werden. Für die Patient*innen mit durchgeführter WES/RNA-Seq (n=46) waren dies im Median n=3 (r: 1-6) TO, für die restlichen Patient*innen mit Panel-Seq oder IHC (n=17) resultierten im Median je n=2 (r: 1-5) TO (Tab. 7). Die Verteilung der Anzahl der TO bezogen auf die Primärtumore ist Abb. 4 zu entnehmen. Patient*innen mit mindestens einer TO (n=63) wurden aufgrund von Validierungen und/oder erweiterter Literaturrecherche im Median n=3 Mal (r: 1-6) in der MTK evaluiert, bevor sämtliche TO endgültig priorisiert und protokolliert wurden.

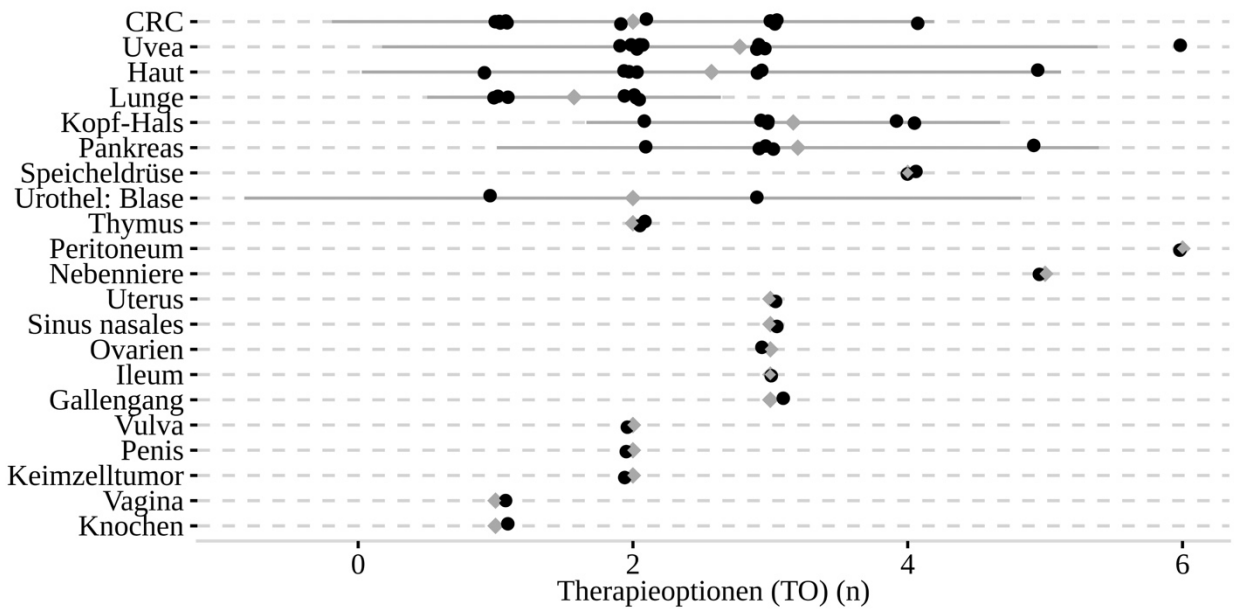


Abbildung 4: Anzahl der TO per Tumorentität

Anmerkungen:

Die Abbildung wurde in modifizierter Form aus Lamping et al. [62] übernommen.

Die Tumorentitäten sind anhand der Zahl der Patient*innen der jeweiligen Entität mit TO aufsteigend sortiert.

Die schwarzen Punkte repräsentieren eine/n einzelne/n Patient*in. Die grauen Rauten geben den Median an, die graue Linie die Standardabweichung, sofern mehr als zwei Patient*innen innerhalb einer Entität eine TO hatten.

CRC, kolorektales Karzinom; TO, Therapieoptionen

Die Mehrheit (n=48, 29.8%) der 161 TO basierten auf einem zugrunde gelegten EvL 2b, gefolgt von EvL 3b (n=35, 21.7%) und EvL 2c (n=34, 21.1%). Größere Studien (d.h. EvL 1a, 1b, 2a) bildeten die Grundlage für n=19 TO (11.8%) (Tab. 7). 11.1% (n=18) der TO basierten auf Biomarkern, die auf mehreren Ebenen alteriert waren, wie z.B. eine detektierte c-MET mRNA-Überexpression (*Transkriptom*-Ebene) und positive IHC für membranäre Expression von c-MET (*Proteom*-Ebene) (s. Kap. 4.2.1, Tab. 8)

Tabelle 7: Verteilung der gesamten sowie gruppenspezifischen protokollierten TO und Evls

	Alle Pat. mit TO (n=63)		WES/RNA-Seq (n=46)		Non-WES/RNA-Seq ¹ (n=17)		Präzisions- Kohorte (n=39)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Protokollierte TO								
Gesamt	161	100	128	79.5	33	20.5	-	-
Median	2	-	3	-	2	-	-	-
Durchschnitt pro Pat.	1.6	-	2.8	-	1.9	-	-	-
Spannweite (r)	1-6	-	1-6	-	1-5	-	-	-
Verteilung der EvL²								
1a	1	0.6	0	0	1	3	1	2.6
1b	2	1.2	1	0.8	1	3	1	2.6
2a	16	9.9	6	4.7	10	30.3	3	7.7
2b	47	29.2	41	32	6	18.2	11	28.2
2c	34	21.1	27	21.1	7	21.1	10	25.6
3 (3a + 3b)	50	31.1	44	34.4	6	18.2	10	25.6
4	11	6.8	9	7	2	6.1	3	7.7

*Anmerkungen:*¹ Umfasst Panel-Sequenzierung, Immunhistochemie und Mikrosatelliteninstabilität.² Prozentangaben geben die relative Verteilung der EvL innerhalb der gruppenspezifischen Gesamtzahl der TO an.

EvL, Evidenzlevel; Pat., Patient*innen; r, Spannweite; RNA-Seq, RNA-Sequenzierung; TO, Therapieoption; WES, Exom-Sequenzierung

Tabelle 8: Verteilung der protokollierten TO per Detektionsebene

Detektionsebene	Anzahl	
	n	%
Gesamt	161	100
genomisch	110	68.3
genomisch-transkriptomisch	13	8.1
genomisch-proteomisch	1	0.6
genomisch-transkriptomisch-proteomisch	1	0.6
transkriptomisch	28	17.4
transkriptomisch-proteomisch	3	1.9
proteomisch	5	3.1

Anmerkungen:

Zur Erläuterung hinsichtlich der Detektionsebenen s. Kap. 4.2.1

5.4 Molekulare Charakteristika der Tumore

Die Tumorproben der Patient*innen wiesen im Median einen TZG von 60% auf (r: 6-90; Daten für n=55). Für n=15 Patient*innen lagen Informationen zum MSI-Status vor (n=3 mikrosatelliteninstabil, n=12 mikrosatellitenstabil), bei n=49 waren Untersuchungsergebnisse zur Expression von PD-L1 verfügbar (n=17 positiv $\geq 1\%$).

Die mediane TMB betrug 51 Mutationen (r: 10-7987, Daten für n=51, davon n=50 WES/RNA-Seq und n=1 Panel-Seq). Die Tumore von zwei männlichen Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Larynx bzw. des Pankreas waren hypermutiert. Bei ihnen wurden je 2017 und 7987 somatische Tumormutationen detektiert.

Für n=16 Patient*innen mit durchgeführter RNA-Seq und vorliegenden mRNA-Überexpressionen initiierte die MTK IHC-Untersuchungen zur Validierung der detektierten Alterationen, für weitere n=3 wurde bei konkordanter mRNA-Überexpression und Amplifikation des korrespondierenden Genes eine Kombination aus IHC und FISH durchgeführt. Eine positive Validierung der Alterationen gelang in n=10 der 19 Fälle. Die Gene und Alterationen, welche am häufigsten die Grundlage einer evidenzbasierten TO bildeten und damit *positiv prädiktive* Biomarker waren wurden in Abb. 5 aufgeführt.

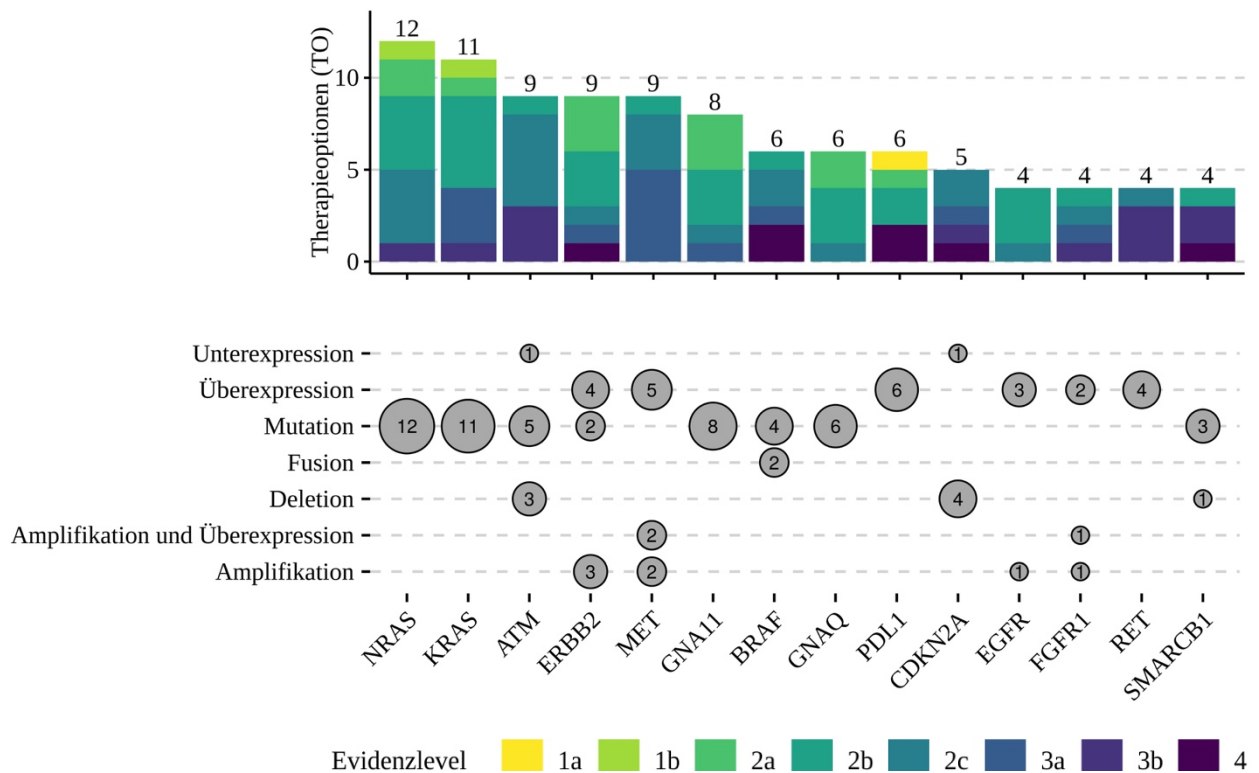


Abbildung 5: Die häufigsten Gene und zugehörige Alterationen der TO

Anmerkungen:

Die Abbildung wurde in modifizierter Form aus Lamping et al. [62] übernommen. Die Gennamen sind an der unteren x-Achse kursiv abgebildet, die jeweilige Art der Alteration ist an der gestrichelten Linie ablesbar. Die Zahlen repräsentieren die absolute Frequenz der jeweiligen Alteration. Die oberen Balken geben das farblich codierte Evidenzlevel mit der absoluten TO-Zahl auf Grundlage des Genes an.

TO, Therapieoptionen

5.5 Keimbahnalterationen

Bei n=26/46 Patient*innen (56.5%, 26% der Gesamtkohorte) wurde im Rahmen der WES/RNA-Seq mindestens eine Keimbahnalteration detektiert, insgesamt betrug die Zahl der detektierten Keimbahnereignisse n=65. Bei einem weiteren Patienten (Panel-Seq) bestand aufgrund des Vorliegens einer hohen Allelfrequenz einer Mutation in BRCA1 der hochgradige Verdacht auf ein heterozygoten Keimbahnereignis, welches jedoch nicht bestätigt wurde. Im Median lagen pro Patient*in n=2 (r: 1-6) Ereignisse vor. Für n=7/26 (26.9%, 7% der Gesamtkohorte) Patient*innen wurde durch die MTK aufgrund pathogener, prädisponierender Varianten eine humangenetische Beratung des/der Patient*in sowie, sofern zutreffend, der Angehörigen empfohlen.

5.6 Klinische Translation der TO

FU-Informationen konnten zunächst für alle 100 Patient*innen eingeholt werden, im Verlauf war eine Kontaktaufnahme oder Informationsbeschaffung bei n=4 Patient*innen nicht mehr möglich (d.h. LTFU). Insgesamt wurden n=271 FUs durchgeführt. Pro Patient*in wurden im Median n=2 (r: 1-7+) FUs durchgeführt, die mediane Dauer des FU-Zeitraumes pro Patient*in betrug 11.9 Monate (r: 0.7-26.1+).

Zum Zeitpunkt des Datenexports hatten n=39/63 Patient*innen die von der MTK priorisierte TO erhalten („Präzisionskohorte“, Abb. 3). Dies entspricht einer Behandlungsrate TR von 62% (39% aller Patient*innen). Ein Patient (2.6%) wurde im Rahmen einer klinischen Studie behandelt, n=6 (15.4%) erhielten die Therapeutika in zugelassener Indikation, die übrigen n=32 (82%) erhielten die Therapie im Sinne eines off-label-Einsatzes. N=32 Patient*innen (82%) erhielten eine Monotherapie, n=7 der 39 Patient*innen (18%) erhielten eine Kombinationstherapie mit jeweils zwei Pharmaka (s. Kap. 5.7.2), sodass insgesamt 46 Therapieschemata in der Präzisionskohorte zum Einsatz kamen. Eine Übersicht der verabreichten Therapeutika ist Tab. 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Verabreichte Pharmaka der Präzisionskohorte

Pharmakon (Gruppe)	Monotherapie	Kombinationstherapie	gesamt
Gesamt	32	14	46
MEK-Inhibitor	7	4	11
Immuncheckpoint-Inhibitor	4	3	7
Multi-TKI ¹	6	0	6
ALK-Inhibitor	6	0	6
Andere	1 ²	4 ³	5
ErbB-Inhibitor	2	1	3
PARP-Inhibitor	3	0	3
mTOR-Inhibitor	3	0	3
BRAF-Inhibitor	0	2	2

Anmerkungen:

Durch n=7 Patient*innen mit Kombinationstherapie ergaben sich n=46 Therapieschemata für n=39 Patient*innen der Präzisionskohorte.

¹ Substanzen, die multiple Tyrosinkinase inhibieren.

² GBR1302 (experimenteller, bispezifischer Antikörper gegen die Epitope CD3 und Her2/neu)

³ FOLFIRI (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin) + Bevacizumab; Leuprorelin + Bicalutamid

ALK, anaplastic lymphoma kinase; BRAF, rat fibrosarcoma homolog B; ErbB, ErbB-Rezeptorfamilie; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase 1; mTOR, mammalian target of rapamycin; PARP, poly(ADP-Ribose)-polymerase; TKI, Tyrosinkinase-Inhibitor

Vierundzwanzig der 63 Patient*innen mit TO (38.1%; 24% der Gesamtkohorte) haben die priorisierte TO nicht erhalten (n=15 Patient*innen ohne Therapie + n=9 Patient*innen der konventionellen Kohorte, Abb. 3). Die Gründe hierfür waren eine rapide Zustandsverschlechterung (n=10), eine aktuelle Krankheitskontrolle unter einer Bridging-Therapie (n=5), eine andere Therapie aufgrund eines rapiden Krankheitsprogresses (n=3), unbekannte Gründe (n=3) oder ein komplettes LTFU (n=3).

N=24 Patient*innen (24%) erhielten eine molekular unstratifizierte Therapie (konventionelle Kohorte), davon n=9 mit und n=15 ohne zuvor priorisierte TO. 62.5% der konventionellen Kohorte (n=15/24) erhielten eine Chemotherapie (Abb. 3).

5.7 Behandlungsergebnisse

5.7.1 Vergleich der Präzisions- und der konventionellen Kohorte

In der Präzisionskohorte zeigten n=6 ein Ansprechen auf die verabreichte Therapie, die ORR betrug daher 15.4%, wobei es sich in allen Fällen um partielle Remissionen (engl. „partial responses“, PR) handelte. Eine stabile Erkrankung (engl. „stable disease“, SD) konnte bei weiteren n=12 (30.8%) erreicht werden, sodass die klinische Nutzenrate (PR + SD, engl. „clinical benefit rate“, CBR) 46.2% betrug (Tab. 10).

Sowohl das mediane PFS (Daten für n=39) als auch die mediane Behandlungsdauer (engl. „duration of treatment, DOT; Daten für n=39) betrug je 66 Tage (2.2 Monate; r PFS: 2-431 Tage; r DOT: 6-461+ Tage).

Die Ratio aus PFS2 (d.h. erreichtes PFS der durch die MTK priorisierten TO) und PFS1 (d.h. erreichtes PFS der zuletzt vor der MTK-Vorstellung erhaltenen systemischen Therapie) $PFS2/1 \geq 1.3$ betrug in der Präzisionskohorte 27.3% (n=9, Daten für n=33) (Tab. 10).

In der konventionellen Kohorte sprachen n=2/24 Patient*innen auf die jeweilige Therapie an (ORR 8.3%), hierbei handelte es sich um je eine komplette Remission (engl. „complete response“, CR) sowie eine PR. Eine SD lag bei weiteren n=9 Patient*innen (37.5%) vor, sodass die CBR 45.8% betrug. Das mediane PFS lag bei 94 Tagen (3.1 Monate, r: 14-565 Tage, Daten für n=22) und die mediane DOT betrug 89 Tage (2.9 Monate, r: 14-478 Tage, Daten für n=23). Die $PFS2/1$ Ratio ≥ 1.3 lag bei 14.3% (n=2), allerdings lagen aufgrund unvollständiger Verlaufsdokumentationen vor Zuweisung an die MTK nur für n=14 Patient*innen Informationen zum PFS1 vor (Tab. 10).

Zum Zeitpunkt der Auswertung hatte bei n=35/39 (89.7%) der Präzisionskohorte sowie n=17/24 (70.8%) der konventionellen Kohorte eine Krankheitsprogression stattgefunden; n=6 der Präzisions- sowie n=2 der konventionellen Kohorte erhielten weiterhin ihre jeweilige Therapie. Die Daten hinsichtlich des medianen OS der beiden Kohorten waren zum Zeitpunkt der Auswertung nicht vollständig.

Tabelle 10: Vergleich des Therapieansprechens der Präzisionskohorte und der konventionellen Kohorte

Therapieansprechen	Präzisionskohorte (n=39)		konventionelle Kohorte (n=24)	
	n	%	n	%
Komplette Remission (CR)	0	0	1	4.2
Partielle Remission (PR)	6	15.4	1	4.2
Stabile Erkrankung (SD)	12	30.8	9	37.5
Gemischtes Ansprechen (MR)	2	5.1	0	0
Progrediente Erkrankung (PD)	18	46.1	11	45.8
unbekannt	1	2.6	2	52
Medianes PFS ¹ (Tage)	66		94	
Mediane DOT ² (Tage)	66		89	
PFS2/1 Ratio \geq 1.3 (%)	27.3		14.3	

Anmerkungen:

DOT, Behandlungsdauer; PFS, progressionsfreies Überleben

5.7.2 Patient*innen mit Kombinationstherapie

Sieben Patient*innen der Präzisionskohorte (17.9%) erhielten eine Kombinationstherapie mit jeweils zwei Pharmaka. Die ORR betrug in dieser Kohorte 57.1% (n=4), weitere n=2 wiesen eine SD auf (28.6%), die erreichte CBR betrug demnach 85.7% (n=6/7). Das mediane PFS lag bei 182 Tagen (6.0 Monate, r: 13-350+ Tage), die PFS2/1 Ratio \geq 1.3 bei 57.1% (n=4/7) (Tab. 11).

Tabelle 11: Charakteristika, Behandlung und Therapieansprechen der Patient*innen mit Kombinationstherapie der Präzisionskohorte

Pat.-ID	Geschlecht	Alter (Jahre)	Entität	Diagnostik	Behandlung	EvL	Biomarker	BR	PFS (Tage)	PFS2/1 Ratio ≥ 1.3
4	männlich	58	NSCLC	Panel-Seq	Selumetinib + Docetaxel	2b	KRAS p.G12C	PD	14	0.3
8	männlich	71	Melanom	Panel-Seq	Ipilimumab + Nivolumab	1a	PD-L1 neg. (IHC)	PR	350+	0.4
30	weiblich	73	CRC	Panel-Seq	Bevacizumab + Chemotherapie ¹	3a	BRAF p.V600E	SD	145	k.A.
48	weiblich	49	CRC	WES/RNA-Seq	Nivolumab + Cobimetinib	2b	KRAS p.Q61H; TMB 134	SD	67	1.3
51	männlich	52	NSCLC	Panel-Seq	Dabrafenib + Trametinib	2b	BRAF p.G469A	PR	182	1.5
83	weiblich	52	Melanom	WES/RNA-Seq	Dabrafenib + Trametinib	4	BRAF p.T599 delinsTT	PR	285	4.5
87	männlich	41	Speicheldrüse	WES/RNA-Seq	Leuprorelin + Bicalutamid	2c	AR pos. (mRNA and IHC)	PR	219+	1.8

Anmerkungen:

¹ FOLFOX (Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin)

AR, Androgenrezeptor; BR, bestes Therapieansprechen; BRAF, rat fibrosarcoma homolog B; CRC, kolorektales Karzinom; EvL, Evidenzlevel; IHC, Immunhistochemie, k.A., keine Angabe; KRAS, kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NSCLC, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; Panel-Seq., Panel-Sequenzierung; PD, progrediente Erkrankung; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progressionsfreies Überleben; PR, partielle Remission; RNA-Seq., RNA-Sequenzierung; SD, stabile Erkrankung; TMB, Tumormutationslast; WES, Exom-Sequenzierung

5.7.3 Evidenzlevel und Detektionsebenen

Für die Präzisionskohorte konnte keine Assoziation zwischen den jeweiligen EvLs der erhaltenen Therapie und dem Therapieansprechen beobachtet werden, allerdings basierte die TO von n=5/6 der Patient*innen mit Therapieansprechen (d.h. PR) auf einem klinischen EvL (d.h. EvL 1a, 1b, 2a, 2b, 2c). Hinsichtlich des Therapieansprechens konnte für keine der den TO zugrunde gelegten Detektionsebenen (*genomisch*, *transkriptomisch* oder *proteomisch*) eine Überlegenheit beobachtet werden.

6. Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellte Untersuchung eines evidenzbasierten Annotationsalgorithmus zeigte eine Applikabilität hinsichtlich der Implementierung präzisionsonkologischer Therapiekonzepte in die klinische Praxis. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die folgenden Arbeitsschritte gelegt:

1. Die Gewinnung umfassender molekularer Tumorprofile, basierend auf verschiedenen molekulardiagnostischen Analysen, inklusive breiter WES/RNA-Seq.
2. Die Identifizierung und (Prä-)Annotation von Alterationen als potentielle und/oder validierte Biomarker.
3. Das Ranking der Biomarker und jeweilig annotierter TO anhand prädefinierter EvL.
4. Die interdisziplinäre Priorisierung evidenzbasierter TO, welche die Verfügbarkeit der Therapeutika im Rahmen der Zulassungssituation sowie klinischer Studien berücksichtigte.

Der Anwendung des Annotationsalgorithmus stellte eine strukturierte und flexible Vorgehensweise für die Verarbeitung von komplexen Profilingdaten dar. Sie erlaubte eine von der angewandten diagnostischen Pipeline unabhängige, reproduzierbare Identifikation von Biomarkern und TO. Es wurden dabei komplexe sowie selten getestete oder detektierte Biomarker in die interdisziplinäre Diskussion in der MTK inkludiert, wie beispielsweise die TMB und Genexpressionssignaturen.

Die Mehrzahl der bisherigen Veröffentlichungen im Feld der klinischen PCM beruhte hingegen auf Daten der Panel-Seq. Grundsätzlich waren diese bisher auf eine unterschiedlich hohe, meist prädefinierte Anzahl von Genen beschränkt und beinhalteten in der Regel nicht die Interrogation einiger seltener, möglicherweise tumorbiologisch hochrelevanter Alterationen. Neben Genexpressionssignaturen gehören hierzu beispielsweise Gen-Fusionen durch strukturelle Rearrangements, welche teilweise überaus starke, protoonkogene Alterationen darstellen (sog. Tumortreiber, engl. „tumor driver“) und in einigen Fällen exzellente prädiktive Biomarker sowie therapeutische Zielstrukturen darstellen. Hierzu seien als Beispiele Selpercatinib (LOXO-929) in Tumoren mit RET-Fusionen (engl. „proto-oncogene C-Ret“) oder Larotrectinib (LOXO-101) in Tumoren mit NTRK-Fusionen genannt [24, 77].

Ebenso beinhalteten die bisherigen Veröffentlichungen in den meisten Fällen keine Daten zu den jeweiligen Mutationssignaturen (wie z.B. BRCAness) oder der TMB, welche im wissenschaftlichen Diskurs hinsichtlich prädiktiver Biomarker zunehmend an Bedeutung gewinnen und eine eigene Relevanz aufweisen [78, 79]. So wurde eine hohe TMB (und gegebenenfalls zugrundeliegende MSI) als positiv prädiktiver Biomarker für ein Ansprechen auf eine Therapie mit einem ICI identifiziert und mittlerweile entitätsspezifisch auf einen möglichen Grenzwert untersucht [79, 80]. Die klinische Relevanz einer erhöhten TMB spiegelt sich in der im Mai 2017 erfolgten Zulassung des ICIs Pembrolizumab für Patient*innen mit mikrosatelliteninstabilen Tumoren jeder Tumorentität und assoziierter hoher TMB wider (s. Kap. 3.2 [23]).

Bemerkenswerterweise wurde in den meisten Publikationen kein systematischer Arbeitsalgorithmus in Hinblick auf die (Prä-)Annotation der Profilingdaten sowie die Priorisierung der Biomarker und TO aufgeführt.

Im Folgenden sollen die in der vorliegenden Arbeit gezeigten Ergebnisse in den wissenschaftlichen Kontext der PCM gestellt und ein Vergleich mit bisher publizierten Daten gezogen sowie Limitationen dargestellt werden.

In Tab. 12.1 und 12.2 wurden relevante präzisionsonkologische Forschungsarbeiten zusammengefasst und die jeweiligen Ergebnisse aufgeführt (vgl. Kap. 3.3, [29-50]).

Tabelle 12.1: Übersicht relevanter präzisionsonkologischer Studien I

Publikation	Diagnostik	Pat. (n)	Pat. mit BM ¹		Präzisionskohorte ²		ORR ³ (%)	SD ³ (Monate)	PFS/TTF ³ (Monate)	OS ³ (Monate)	PFS2/1 Ratio ≥ 1.3 ³ (%)
			n	%	n	%					
Zehir et al. 2017 [29]	Panel-Seq.	10336 ⁴	3792	37	527	14	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tsimberidou et al. 2014 [30]	Panel-Seq.	1276	534	42	143	27	12 vs 5	16 vs 12	3.9 vs 2.2	11.4 vs 8.6	k. A.
Massard et al. 2017 [31]	Panel/RNA-Seq.	843	411	49	199	48	11	52	2.3	11.9	33
Burkard et al. 2017 [32]	Panel-Seq.	44	32	73	9	28	17	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Le Tourneau et al. 2015 [33]	Panel-Seq., IHC	716	293	41	99	34	4 vs 3	k. A.	2.3 vs 2.0	k. A.	k. A.
Sicklick et al. 2019 [34]	Panel-Seq., IHC ⁵	149	82	55	73	89	23	5	3.67	11.8	75
Rodon et al. 2019 [35]	Panel-/RNA-Seq.	303 ⁶	k. A.	k. A.	107	42	11.2	15	2.01	5.9	22.4
Tsimberidou et al. 2012 [36]	Panel-Seq.	1144	460	40	211	46	25 vs 4	23 vs 10	4.4 vs 2.3	11.4 vs 10.2	k. A.
Jameson et al. 2014 [37]	Panel-Seq., IHC	28	28	100	25	89	20	32	k. A.	7.8	44
Wiesweg et al. 2013 [38]	Panel-Seq, IHC, ISH	267	139	52	62	45	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Jones et al. 2015 [39]	Panel-Seq., WES	815	580	71	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Anmerkungen:

Die Tabelle wurde in modifizierter Form aus Lamping et al. [62] übernommen

¹ Patient*innen mit anhebarer oder prädiktiver Alteration (Biomarker).

² Die Angaben beziehen sich auf Patient*innen mit Biomarker.

³ Die Angaben beziehen sich auf präzisionsonkologisch behandelte Patient*innen oder auf präzisionsonkologisch vs. konventionell behandelte Patient*innen, sofern in der angegebenen Studie durchgeführt.

⁴ Insgesamt wurden 5009 Patient*innen evaluiert.

⁵ Ein Teil der Patient*innen erhielt Analysen hinsichtlich Mikrosatelliteninstabilität, Tumormutationslast oder zirkulierender Tumor-DNA.

⁶ Insgesamt erhielten 253 Patient*innen eine Tumorbiopsie.

BM, Biomarker; IHC, Immunhistochemie; ISH, in-situ Hybridisierung; k. A., keine Angabe; ORR, Ansprechrate; OS, Gesamtüberleben; Panel-Seq., Panel-Sequenzierung; Pat., Patient*innen; PFS, progressionsfreies Überleben; RNA-Seq, RNA-Sequenzierung; SD, stabile Erkrankung; TTF, Zeit bis zum Therapieversagen; vs, versus; WES, Exom-Sequenzierung

Tabelle 12.2: Übersicht relevanter präzisionsonkologischer Studien II

Publikation	Diagnostik	Pat. (n)	Pat. mit BM ¹		Präzisionskohorte ²		ORR ³ (%)	SD ³ (Monate)	PFS/TTF ³ (Monate)	OS ³ (Monate)	PFS2/1 Ratio ≥ 1.3 ³ (%)
			n	%	n	%					
Dalton et al. 2017 [40]	Panel-Seq.	155	132	85	28	21	k. A.	k. A.	5.0	k. A.	k. A.
Sohal et al. 2015 [41]	Panel-Seq.	223	109	49	24	22	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Johnson et al. 2015 [42]	Panel/RNA-Seq.	103	86	83	18	21	22	28	k. A.	k. A.	k. A.
Radovich et al. 2016 [43]	Panel-Seq., IHC, FISH	168 ⁷	44	26	44	100	k. A.	k. A.	2.8 vs 1.6	k. A.	43.2 vs 5.3
Stockley et al. 2016 [44]	Panel-Seq.	1640	s.u. ⁸	s.u. ⁸	k. A.	k. A.	19 vs 9	k. A.	k. A.	16 vs 13	k. A.
Schwaederle et al. 2016 [45]	Panel-Seq.	347	180	52	87	48	k. A.	k. A.	4 vs 3	12.7 vs 12.4	45.3 vs 19.3
Von Hoff et al. 2010 [46]	MA, IHC, FISH	86	84	98	66	79	10	k. A.	k. A.	5	27
Trédan et al. 2017 [47]	Panel-Seq., CGH	1826	940	52	101	11	17	34	2.8	k. A.	k. A.
Cobain et al. 2017 [48]	WES, RNA-Seq.	>500	360	72	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Hoefflin et al. 2018 [49]	WES, RNA-Seq., IHC	172	104	61	33	32	33	24	k. A.	n. e.	57.1
Basse et al. 2018 [50]	Panel-Seq., IHC, CGH	442	207	47	45	22	11	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median⁹		325		50.5	34	17	24	3.2	11.4		

Anmerkungen:

Die Tabelle wurde in modifizierter Form aus Lamping et al. [62] übernommen.

¹ Patient*innen mit anhebar oder prädiktiver Alteration (Biomarker).

² Die Angaben beziehen sich auf Patient*innen mit Biomarker.

³ Die Angaben beziehen sich auf präzisionsonkologisch behandelte Patient*innen oder auf präzisionsonkologisch vs. konventionell behandelte Patient*innen, sofern in der angegebenen Studie durchgeführt.

⁷ Daten verfügbar für n=110 Patient*innen

⁸ Die Autor*innen untersuchten zwei Panels für urotheliale vs. non-urotheliale Tumore

⁹ Die Angaben beziehen sich kumulativ auf Tab. 12.1 und 12.2 und zeigen ausschließlich die Patient*innen der Präzisionskohorten

BM, Biomarker; CGH, komparative Gen-Hybridisierung; FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IHC, Immunhistochemie; k. A., keine Angabe; MA, Mikroarray; ORR, Ansprechrate; OS, Gesamtüberleben; Panel-Seq., Panel-Sequenzierung; Pat., Patient*innen; PFS, progressionsfreies Überleben; RNA-Seq, RNA-Sequenzierung; SD, stabile Erkrankung; TTF, Zeit bis zum Therapieversagen; vs, versus; WES, Exom-Sequenzierung

Durch Anwendung des Arbeitsalgorithmus konnte für 63 von 70 Patient*innen mit verfügbaren Analysedaten mindestens eine molekular passende TO priorisiert werden, dies entspricht einer Empfehlungsrate (ER) von 90% (63% der Gesamtkohorte). Diese ist im Vergleich zu einem Median von 50.5% in den aufgeführten Vergleichsdaten deutlich höher und ist unter anderem möglicherweise auf die hohe Anzahl von WES/RNA-Seq Datensätzen zurückzuführen. Durch breite Analysen dieser Art konnten durch die umfangreichen Sequenzierdaten eine höhere Gesamtzahl Biomarker, zellulärer Signalwege und Detektionsebenen analysiert und seltene Zielstrukturen oder Biomarker identifiziert werden, welche üblicherweise in der Mehrzahl der angewandten Panels nicht interrogiert werden. Dies resultierte in einer höheren Zahl vermuteter oder bereits klinisch validierter Biomarker und daraus folgend einer vergleichsweise hohen ER. Dieser Zusammenhang spiegelte sich ebenso in der Verteilung der EvL wider: 31.1% der insgesamt 161 priorisierten TO basierten auf einem präklinischen EvL (Tab. 7). Zwar waren die Biomarker dieser TO zum Zeitpunkt der Annotation ausschließlich präklinisch untersucht worden, so waren für diese jedoch häufig bereits klinisch zugelassene Substanzen verfügbar, sodass diese Annotationen in der Diskussion der MTK berücksichtigt wurden.

Das von der MTK initiierte molekulare Profiling war für n=30 Patient*innen nicht erfolgreich und somit konnte keine Annotation und TO-Priorisierung in der MTK erfolgen. In der untersuchten Kohorte war dies am häufigsten auf einen zu geringen TZG der Tumorproben zurückzuführen (n=9/30, 30%). Für 8 dieser Patient*innen wurde ein interventioneller Ansatz (d.h. bildgestützte Punktionen) der Probenakquise verfolgt, was eine Unterlegenheit dieser Vorgehensweise suggeriert. Dies wirft die Frage auf, ob für diagnostische Pipelines wie WES/RNA-Seq eine chirurgische Frischprobengewinnung vorzuziehen oder sogar zwingend angezeigt ist. Im Kontext der zumeist fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, der häufig intensiven Vortherapie (und damit auch Operationen) sowie der mehrheitlich vorliegenden Komorbiditäten der Patient*innen gewinnt diese Frage im präzisionsonkologischen Diskurs eine grundlegende Bedeutung.

Die TR von 62% (n=39/63, 39% der Gesamtkohorte) ist im Vergleich zu einem Median von 34% in publizierten Daten deutlich höher (Tab. 12.1, 12.2). Die Mehrheit der Patient*innen (n=32/39, 82%) erhielt die zielgerichtete Therapie im Sinne eines off-label-Einsatzes, was einerseits die Heterogenität der Biomarker reflektiert, andererseits jedoch eine hohe Akzeptanz der Annotation und Priorisierung der TO seitens der Kostenträger aufzeigt.

Dennoch erscheint die TR von 62% im Vergleich zu der vergleichsweise hohen ER von 90% eher moderat. Diese reduzierte Umsetzung der priorisierten TO war am häufigsten durch eine rasche klinische Zustandsverschlechterung der Patient*innen bedingt. Dies veranlasste die behandelnden

Ärzt*innen entweder zur raschen Initiierung einer anderen als die von der MTK priorisierten TO oder führte im ungünstigsten Falle dazu, dass von einer systemischen Therapie gänzlich abgesehen und Therapiekonzepte der Symptomkontrolle und -linderung (d.h. Palliation) vorgezogen wurden. Hierdurch wird ersichtlich, dass die sorgfältige Selektion der Patient*innen vor Einschluss in präzisionsonkologische Diagnostik- und Therapieprogramme einen essentiellen Aspekt der Implementation darzustellen scheint. Bezogen auf den individuellen Krankheitsverlauf eines/r Patient*in sollte hier zusätzlich der Zeitpunkt der Initiation präzisionsonkologischer Bemühungen diskutiert werden. Zwar gehört die Diagnostik und ggf. gezielte Therapie mit zugelassenen Substanzen bei bereits etablierten Biomarkern, z.B. Screening auf Fusionen in ALK (engl. „anaplastic lymphoma kinase“) und ggf. Behandlung mit ALK-Inhibitoren beim NSCLC mittlerweile zum Versorgungsstandard erstdiagnostizierter Patient*innen an onkologischen Spitzenzentren, dennoch existiert derzeit keine Leitlinie oder ein wissenschaftlicher Konsens darüber, wann und wie ein über die Standarddiagnostik hinausgehendes, extensives Profiling idealerweise anzugehen ist, wie es in der vorliegenden Arbeit durchgeführt und beschrieben wurde (s. Kap. 3.2, [81, 82]).

Im Vergleich zu einem Median von 100% (r: 6-100%, n=17 Publikationen) in den aufgeführten Arbeiten erhielt nur ein Patient der vom Verfasser untersuchten Kohorte die priorisierte TO im Rahmen einer klinischen Studie. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass in der MTK eine insgesamt sehr heterogene Patientenkohorte mit teilweise seltenen Primärtumoren, Histologien und Aberrationen diskutiert wurde, was einen systematischen Studieneinschluss erschwerte. Weiterhin wurden in der MTK vorsätzlich Patient*innen in diversen klinischen Gesamtkonstellationen eingeschlossen und diskutiert, um eine breite Verfügbarkeit präzisionsonkologischer Therapiekonzepte zu ermöglichen. Die Patient*innen in der untersuchten Kohorte waren zudem aufgrund einer teilweise intensiven Vortherapie bei Vorliegen von Ausschlusskriterien häufig für einen Studieneinschluss ungeeignet. Im Gegensatz hierzu wurde in 9 der 22 aufgeführten Publikationen die präzisionsonkologische Evaluation und Priorisierung zielgerichteter TO direkt an einen Studieneinschluss geknüpft [30, 33-37, 43, 44, 50]. Einen weiteren Einflussfaktor stellten ebenso die internationalen sowie Standort-spezifischen Unterschiede hinsichtlich der Verfügbarkeit von Phase 1- und Biomarker-stratifizierten Basketstudien dar. Diese sind für eine prospektive und systematische klinische Evaluation prädiktiver Biomarker essentiell. Erwähnenswerterweise wurden einige der genannten Publikationen mit vergleichsweise hoher TR an Zentren mit weit entwickelten Phase-1-Einheiten durchgeführt [31, 34-37, 43, 44].

Die ORR der Präzisionskohorte betrug 15.4% und war, passend zu einem Median von 17% in den aufgeführten Publikationen, insgesamt moderat. Zwar war sie im direkten Vergleich mit der konventionellen Kohorte fast doppelt so hoch (15.4% vs. 8.4%), übertrug sich jedoch nicht in ein verlängertes PFS (66 Tage (2.2 Monate) vs. 94 Tage (3.1 Monate)). Im direkten Vergleich zu einem Median von 3.2 Monaten in den aufgeführten Arbeiten war das PFS der Präzisionskohorte kürzer (Tab. 12.1, 12.2).

Ein möglicher Einflussfaktor lag möglicherweise darin, dass die Patient*innen der konventionellen Kohorte in der Regel Pharmaka erhielten, welche in der jeweiligen Krankheitssituation zugelassen waren und sich hierdurch eine schnellere Therapieinitiierung ermöglichte. Für die Patient*innen der Präzisionskohorte ergab sich durch die Beantragung der Kostenübernahme im Sinne des off-label-Einsatzes zwangsweise eine zeitliche Therapieverzögerung.

Die PFS2/1 Ratio ≥ 1.3 , welche die Patient*innen durch Vergleich mit dem PFS der vorherigen systemischen Therapie (PFS1) als interne Kontrollen darstellt, wurde für n=7 Publikationen angegeben und betrug im Median 44% (r: 27-75%). Die Ratio der Präzisionskohorte in der vorliegenden Arbeit war geringer (27.3%), war im Vergleich zur konventionellen Kohorte jedoch doppelt so hoch: 27.3% vs. 14.3%. Die unmittelbar vor MTK-Inklusion erhaltenen systemischen Therapien wurden in einer meist fortgeschrittenen und intensiv vortherapierten Erkrankungssituation verabreicht. In dieser klinischen Konstellation erzielen Therapieversuche mit weiteren antineoplastischen Therapeutika grundsätzlich nur geringe ORRs und ein sehr kurzes PFS. Eine derartige Überlegenheit im Vergleich zur unmittelbar zuvor applizierten Therapie ist daher ein motivierendes Ergebnis. An dieser Stelle ist zu bemerken, dass für die Ratio nur für wenige Patient*innen Daten vorlagen, sodass ein gewisser Bias anzunehmen ist.

Sieben Patient*innen der Präzisionskohorte erhielten eine von der MTK priorisierte Kombinationstherapie (s. Kap. 5.7.2). Diese Subgruppe wies eine auffällig hohe ORR von 57.1% sowie eine bemerkenswerte CBR von 85.7% auf. Weiterhin war das mediane PFS von 6.0 Monaten im Vergleich zur gesamten Präzisionskohorte (2.2 Monate) und zu zitierten Arbeiten (3.2 Monate) deutlich länger. Auch die PFS2/1 Ratio ≥ 1.3 war höher (57.1% vs. 14.3% konventionell bzw. vs. 44% in publizierten Daten).

Diese Daten suggerieren eine Überlegenheit kombinierter, systemischer Therapiekonzepte gegenüber monotherapeutischen Ansätzen. Zwar zeigen einige Tumore eine gewisse Abhängigkeit von einzelnen protoonkogenen Alterationen (engl. „oncogene addiction“), wie

beispielsweise RET- oder NTRK-Rearrangements [24, 77], jedoch sind in den allermeisten Neoplasien zahlreiche und interferierende protoonkogene Alterationen nachweisbar und eine Vielzahl pro-proliferativer Signalwege überaktiv [9]. Weiterhin können durch kombinationstherapeutische Ansätze möglicherweise antizipierte, sekundäre Resistenzmechanismen verhindert oder verzögert werden.

Diese Überlegungen sind bereits als Standard in der gezielten Therapie einiger Tumorentitäten implementiert. So stellen die im August 2011 bzw. Mai 2013 zugelassenen BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib bei Patient*innen mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem, BRAF p.V600E/K mutiertem malignen Melanom die Standardtherapie dar, jedoch war der Therapieerfolg seither durch die rasche Entwicklung von Resistenzen limitiert, beispielsweise durch sekundäre Amplifikationen in BRAF [83]. Die BRAF-Inhibition wurde daher im Rahmen der Erstlinienbehandlung standardmäßig um eine MEK-Inhibition (engl. „mitogen-activated protein kinase kinase 1“) mit Cobimetinib oder Trametinib erweitert, da sich dieses Target im MAPK-Signalweg (engl. „mitogen-activated protein kinase“) unterhalb, also „downstream“, von BRAF befindet und somit eine deutliche Verlängerung von ORR, PFS und OS erreicht wird [84]. Encorafenib, ein neuerer BRAF-Inhibitor, wurde daher im Rahmen der Erstzulassung im Juni 2018 direkt in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Binimetinib zugelassen [85].

Zusätzlich können durch systemische Kombinationstherapien möglicherweise diverse mechanistische Effekte reziprok verstärkt werden. Eine Inhibition von MEK im MAPK-Signalweg verstärkt beispielsweise die membranäre Expression von MHC I (engl. „major histocompatibility complex“) und PD-L1, sodass eine gesteigerte Wirksamkeit von ICI zu erwarten ist, wenngleich die klinische Signifikanz dieser Therapiekombinationen derzeit noch in klinischen Studien untersucht wird und bisher lediglich präklinische Daten vorliegen [86, 87].

In der Präzisionskohorte konnte keine Assoziation hinsichtlich der zugrunde gelegten EvL und dem Behandlungsergebnis der Patient*innen beobachtet werden, wenngleich das EvL der meisten Patient*innen mit Therapieansprechen klinischer Natur war, d.h. EvL 1 oder 2. Hier ist jedoch zu klären, dass die kleine Kohorte erneut keine stichhaltigen Schlussfolgerungen zulässt. Dieses Ergebnis hebt weiterhin den experimentellen Charakter und die bisher unklare Relevanz präklinischer Biomarker im präzisionsonkologischen Kontext hervor.

In drei veröffentlichten Meta-Analysen derselben Forschungsgruppe konnte eine signifikante Überlegenheit genomischer Biomarker im Vergleich zu transkriptomischen und/oder proteomischen Biomarkern hinsichtlich des Behandlungserfolges gezeigt werden [88-90]. Diese Assoziation konnte in der vorliegenden Arbeit nicht reproduziert werden (s.o.), was womöglich

erneut auf die vergleichsweise kleine Patientenkohorte zurückzuführen war. Dennoch wurden durch die Anwendung umfassender Analysen wie WES/RNA-Seq und damit Inklusion mehrerer Detektionsebenen im Median $n=3$ TO pro Patient*in priorisiert, während diese bei Patient*innen mit Panel-Seq (*genomische* Detektionsebene) $n=2$ betrug. Somit kann eine Überlegenheit der breiten Sequenzierung hinsichtlich der Zahl der priorisierten TO pro Patient*in angenommen werden. Es muss aber untersucht werden, inwieweit durch breitere Diagnostik die Umsetzung in erfolgreiche Behandlungsstrategien tatsächlich beeinflusst wird. Darüber hinaus ist dieses Feld sehr dynamisch, da die diagnostischen Panels in der Zahl und Art der getesteten Alterationen rasch größer werden und andererseits die molekular gezielten Therapeutika stetig weiterentwickelt werden, zum Beispiel Alpelisib als effektiver viertgenerations-PI3K-Inhibitor [91].

Im Allgemeinen sind präzisionsonkologische Ansätze durch die nicht immer zweifelsfrei zu klärende Onkogenität und zellbiologische Relevanz einer detektierten Alteration limitiert. Dies trifft insbesondere auf nicht-synonyme Punktmutationen zu, welche zwar eindeutig in einem Aminosäureaustausch resultieren, deren funktionelle Konsequenz auf Proteinebene häufig jedoch lediglich approximiert werden kann. Die Subklonalität detektierter Alterationen sowie der häufig limitierte TZG der analysierten Tumorproben tragen zur Komplexität hinsichtlich der Abschätzung onkogener und damit therapeutischer Relevanz ebenso bei.

Weiterhin konnte für einige Biomarker eine in Meta-Analysen bereits validierte, aber immernoch unvollständig verstandene Relevanz gezeigt werden. Ein Beispiel eines solchen Biomarkers stellt die Expression von PD-L1 dar. Der PD-1/PD-L1 Signalweg wird von vielen Tumoren als wichtiger Immuncheckpoint zur effektiven Immunevasion mittels Hemmung der Exekution einer präexistenten T-Zell-Immunantwort (effereuter Schenkel der Immunantwort) genutzt und stellt ein Target von ICI dar [92]. Die Expression von PD-L1 geht zwar in Studien zumeist mit einer erhöhten ORR sowie einem klinischen Behandlungsvorteil der behandelten Patient*innen einher, dennoch garantiert eine Expression ein Therapieansprechen nicht sicher - umgekehrt schließt eine immunhistochemische Negativität für PD-L1 ein Therapieansprechen nicht aus [92, 93]. Verkomplizierend kommt hinzu, dass es teilweise *mehrere* prädiktive Marker für einzelne Therapieansätze geben kann – im Falle der ICI sind dies beispielsweise die TMB, die Dichte der Tumor-infiltrierenden T-Zellen sowie die Aktivität Interferon- γ -gesteuerter Signalwege [92].

Ebenso existieren Alterationen, deren zunächst vermutete positiv prädiktive Relevanz im Verlauf der weiteren klinischen Validierung nicht reproduziert werden konnte. Ein solches Beispiel stellen aktivierende KRAS-Mutationen im MAPK-Signalweg dar. Diese sind in der vorliegenden Arbeit

unter den häufigsten Alterationen zu finden, welche zu einer TO-Priorisierung durch die MTK führten (s. Kap. 5.4, Abb. 5). Zum Zeitpunkt des Einschlusses der Patient*innen wurden aktivierende KRAS-Mutationen in einer klinischen Phase 2-Studie als positiv prädiktiv für ein Ansprechen auf eine Kombinationstherapie mit dem MEK-Inhibitor Selumetinib und dem Chemotherapeutikum Docetaxel bei Patient*innen mit NSCLC suggeriert [94]. Diese Ergebnisse konnten in den Folgestudien SELECT-2 (Phase 2) und SELECT-1 (Phase 3) nicht repliziert werden [95, 96]. Ein ähnliches Beispiel ist der zelluläre Verlust von CDKN2A (engl. „cyclin dependent kinase inhibitor 2A“, p16) im Rahmen einer Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren (engl. „cyclin D kinase 4/6“). In präklinischen Arbeiten konnte eine gesteigerte zelluläre Vulnerabilität bei Vorliegen einer Deletion und/oder Unterexpression von CDKN2A gezeigt werden [97, 98]. In retrospektiven Biomarkeranalysen klinischer Studien mit CDK4/6-Inhibitoren bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen wurde hingegen bisher kein prädiktiver Stellenwert gezeigt [99-101].

Vor dem Hintergrund der rapiden Zunahme präzisionsonkologischer Veröffentlichungen und molekularbiologischer Erkenntnisse unterstreicht dieser Sachverhalt die Notwendigkeit einer regelmäßig aktualisierten Biomarker-Datenbank. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit zunächst durch eine interne Datenbank realisiert, welche im Folgenden in die öffentliche Datenbank *CIViC* übertragen wurde, sodass zur (Prä-)Annotation einer detektierten Alteration die jeweilig aktuellste Datenlage in Betracht gezogen wurde.

Die vorliegende Arbeit unterliegt diversen spezifischen Limitationen. So wurde die Aussagekraft der vom Autor gezeigten Daten im Wesentlichen durch die vergleichsweise kleine Stichprobe von n=100 Patient*innen sowie dem damit verbundenem explorativen Charakter der Analyse begrenzt. Wann immer möglich wurden die Patient*innen in die WES/RNA-Seq Programme eingeschlossen oder nachrangig einer erweiterten Diagnostik unterzogen, sodass es hinsichtlich der Art des Profilings zu einem Selektionsbias kam.

Die Gesamtkohorte war vor allem hinsichtlich der Tumorentitäten und Vortherapien heterogen, sodass die Validität der deskriptiven Datenanalyse insgesamt sowie die spezifische Vergleichbarkeit der beiden therapierten Kohorten limitiert und eine prospektive Fall-Kontroll-Studie oder ein randomisiertes Design daher nicht möglich waren. Weiterhin wurde ein nicht-randomisierter Projektansatz gewählt, da ein randomisiertes Studiendesign im präzisionsonkologischen Kontext in Anbetracht der zumeist ausgeschöpften Therapiemöglichkeiten der Patient*innen methodisch und ethisch generell erschwert umsetzbar ist. Ebenso lag der Patientenauswahl ein weiterer Selektionsbias zugrunde, da die ärztliche

Zuweisung der Patient*innen an die MTK durch kooperierende klinisch tätige Ärzt*innen erfolgte und diese daher keinem standardisierten Procedere hinsichtlich einer Vorauswahl der Patient*innen unterlag.

7. Schlussfolgerungen und Ausblick

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass der untersuchte Arbeitsalgorithmus eine strukturierte Annotation detektierter Alterationen sowie eine Translation in die klinische Applikation erlaubt. Insbesondere die Unabhängigkeit von der jeweilig applizierten Analyse und die im Median höhere Anzahl dokumentierter TO für WES/RNA-Seq Patient*innen unterstreicht die klinische Machbarkeit der Inklusion umfassender Profiling-Techniken in PCM-Therapiekonzepte, wenngleich diese bisher keinen klinischen Vorteil im Sinne einer Verlängerung des OS erbracht haben. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Applikation diverser Techniken, d.h. „Multiomics“ wie z.B. das Epigenom oder Metabolom, zu einem umfassenderen Verständnis tumorbiologischer Grundlagen und zur qualitativen Verbesserung der personalisierten Therapie im Sinne der Prognose der Patient*innen führen wird.

Die dadurch steigende Komplexität sowie die rasant wachsende Literatur erschweren zunehmend die bisher gezwungenermaßen händische (Prä-)Annotation von Alterationen, sodass die Bemühungen bioinformatischer Forschungsprojekte an substantieller Bedeutung gewinnen, um zukünftig eine integrative und automatisierte Tumorcharakterisierung sowie TO-Priorisierung zu ermöglichen.

Darüber hinaus unterstreicht die weiterhin limitierte klinische Umsetzung evidenzbasierter TO die elementare Bedeutung stratifizierter Basket-Studien, deren Verfügbarkeit aktuell in Zahl und Zugänglichkeit in Europa zu gering erscheint. In Anbetracht der vorliegenden Daten der Patientengruppe mit Kombinationstherapie sollte insbesondere die Zahl und Verfügbarkeit von Studien zur Testung von Kombinationstherapien gesteigert werden. Eine Ausweitung der Studienlandschaft zur Steigerung der Therapieumsetzung ist essentiell für das erweiterte Verständnis der PCM-Ansätze, da eine Qualitätsanalyse der Interpretation die Anwendung in der klinischen Situation voraussetzt.

Die vorliegende Arbeit zeigt auch ein grundsätzliches Thema hinsichtlich des Designs künftiger klinischer Studien auf. Bislang wurden alle Studien mit der Hypothese geplant, dass die gesamte Kohorte von einem molekularen Profiling und gezielten Therapieansätzen profitiert. Demzufolge wurden Daten für das mediane PFS und OS mit historischen Kontrollen verglichen und das Prinzip der 1.3-fachen Verlängerung des PFS (PFS2/1 Ratio ≥ 1.3 , s. Kap. 5.7.1) als Vergleichsmaßstab entwickelt. De facto war es aber in der vorliegenden Arbeit und bei allen PCM-Studien in der Literatur so, dass bei weniger als der Hälfte der Patienten eine sehr wirksame gezielte TO

herausgearbeitet werden konnte. Ein alternativer und klinisch relevanter Studienendpunkt könnte daher sein, den Prozentsatz der Patienten zu ermitteln, die durch molekulares Profiling eine gezielte, hochwirksame TO bekommen, welche sich durch die jeweilige Standarddiagnostik nicht ergeben hätte, und deren PFS- und OS-Rate nach definierten Zeiträumen (z.B. 1 bzw. 2 Jahre) zu ermitteln. Um hier eine valide Hypothese zu entwickeln müssten mehrere Studien in dieser Hinsicht re-analysiert werden, was für die klinische Weiterentwicklung der PCM relevant sein könnte.

Weiterhin ist das bisherige OS unter PCM-Therapie in der fortgeschrittenen und/oder metastasierten Erkrankungssituation nach wie vor limitiert. Dies trifft auch auf mittlerweile gut charakterisierte, etablierte Biomarker und ihre passenden Therapeutika zu, sodass die klassischen, sich gegenüberstehenden Therapieintentionen der *Kuration* und *Palliation* perspektivisch um das Therapieziel der langfristigen *Chronifizierung* einer Krebserkrankung erweitert werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Workman P. New drug targets for genomic cancer therapy: successes, limitations, opportunities and future challenges. *Curr Cancer Drug Targets*. 2001;1(1):33-47.
2. Baas JM, Krens LL, Guchelaar HJ, Ouwerkerk J, de Jong FA, Lavrijsen AP, Gelderblom H. Recommendations on management of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(5):505-14.
3. Santoni M, Guerra F, Conti A, Lucarelli A, Rinaldi S, Belvederesi L, Capucci A, Berardi R. Incidence and risk of cardiotoxicity in cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:123-31.
4. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Fuerea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mateus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A, Lambotte O. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139-48.
5. Hait WN, Hambley TW. Targeted cancer therapeutics. *Cancer Res*. 2009;69(4):1263-7; discussion 7.
6. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(9):714-27.
7. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, Janakiraman N, Foon KA, Liles TM, Dallaire BK, Wey K, Royston I, Davis T, Levy R. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90(6):2188-95.
8. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol*. 2018;834:188-96.
9. Schutte M, Ogilvie LA, Rieke DT, Lange BMH, Yaspo ML, Lehrach H. Cancer Precision Medicine: Why More Is More and DNA Is Not Enough. *Public Health Genomics*. 2017;20(2):70-80.
10. Oldenhuis CN, Oosting SF, Gietema JA, de Vries EG. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *Eur J Cancer*. 2008;44(7):946-53.
11. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J. Multi-institutional randomized phase II trial of

gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2237-46.

12. Perez-Soler R. Phase II clinical trial data with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2004;6 Suppl 1:S20-3.

13. Ludovini V, Bianconi F, Pistola L, Chiari R, Minotti V, Colella R, Giuffrida D, Tofanetti FR, Siggillino A, Flacco A, Baldelli E, Iacono D, Mameli MG, Cavaliere A, Crino L. Phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha and KRAS mutations are important predictors of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6(4):707-15.

14. Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, Valtorta E, Schiavo R, Buscarino M, Siravegna G, Bencardino K, Cercek A, Chen CT, Veronese S, Zanon C, Sartore-Bianchi A, Gambacorta M, Gallicchio M, Vakiani E, Boscaro V, Medico E, Weiser M, Siena S, Di Nicolantonio F, Solit D, Bardelli A. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature*. 2012;486(7404):532-6.

15. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.

16. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, Benson K, Leighton J, Kim SK, Wood R, Rothmann M, Chen G, U KM, Staten AM, Pazdur R. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 2002;8(5):935-42.

17. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Ruschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.

18. Junker K, Stachetzki U, Rademacher D, Linder A, Macha HN, Heinecke A, Muller KM, Thomas M. HER2/neu expression and amplification in non-small cell lung cancer prior to and after neoadjuvant therapy. *Lung Cancer*. 2005;48(1):59-67.

19. Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, Perdelli L, Papadia A, Lorenzi P, Rubagotti A, Ragni N, Boccardo F. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. *Clinical study. Oncology*. 2005;68(2-3):154-61.

20. Javle M, Churi C, Kang HC, Shroff R, Janku F, Surapaneni R, Zuo M, Barrera C, Alshamsi H, Krishnan S, Mishra L, Wolff RA, Kaseb AO, Thomas MB, Siegel AB. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer. *J Hematol Oncol*. 2015;8:58.
21. Swed BL, Cohen RB, Aggarwal C. Targeting HER2/neu Oncogene Overexpression With Ado-Trastuzumab Emtansine in the Treatment of Metastatic Salivary Gland Neoplasms: A Single-Institution Experience. *JCO Precis Oncol*. 2019;3.
22. Stahler A, Heinemann V, Neumann J, Crispin A, Schalhorn A, Stintzing S, Giessen-Jung C, Fischer von Weikersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Quietzsch D, Holch JW, Kruger S, Haas M, Michl M, von Einem J, Kirchner T, Jung A, Modest DP. Prevalence and influence on outcome of HER2/neu, HER3 and NRG1 expression in patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2017;28(7):717-22.
23. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753-8.
24. Scott LJ. Larotrectinib: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(2):201-6.
25. Al-Salama ZT, Keam SJ. Entrectinib: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(13):1477-83.
26. Jackson SE, Chester JD. Personalised cancer medicine. *Int J Cancer*. 2015;137(2):262-6.
27. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1031-7.
28. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, Wolf J, Raje NS, Diamond EL, Hollebecque A, Gervais R, Elez-Fernandez ME, Italiano A, Hofheinz RD, Hidalgo M, Chan E, Schuler M, Lasserre SF, Makrutzki M, Sirzen F, Veronese ML, Tabernero J, Baselga J. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726-36.
29. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, Srinivasan P, Gao J, Chakravarty D, Devlin SM, Hellmann MD, Barron DA, Schram AM, Hameed M, Dogan S, Ross DS, Hechtman JF, DeLair DF, Yao J, Mandelker DL, Cheng DT, Chandramohan R, Mohanty AS, Ptashkin RN, Jayakumaran G, Prasad M, Syed MH, Rema AB, Liu ZY, Nafa K, Borsu L, Sadowska J, Casanova J, Bacares R, Kiecka IJ, Razumova A, Son JB, Stewart L, Baldi T, Mullaney KA, Al-Ahmadie H, Vakiani E, Abeshouse AA, Penson AV, Jonsson P, Camacho N, Chang MT, Won HH, Gross BE, Kundra R, Heins ZJ, Chen HW, Phillips S, Zhang H, Wang J, Ochoa A, Wills J, Eubank M, Thomas SB, Gardos SM, Reales DN, Galle J, Durany R, Cambria R, Abida W, Cercek A, Feldman DR, Gounder MM, Hakimi AA, Harding JJ, Iyer G, Janjigian

- YY, Jordan EJ, Kelly CM, Lowery MA, Morris LGT, Omuro AM, Raj N, Razavi P, Shoushtari AN, Shukla N, Soumerai TE, Varghese AM, Yaeger R, Coleman J, Bochner B, Riely GJ, Saltz LB, Scher HI, Sabbatini PJ, Robson ME, Klimstra DS, Taylor BS, Baselga J, Schultz N, Hyman DM, Arcila ME, Solit DB, Ladanyi M, Berger MF. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017;23(6):703-13.
30. Tsimberidou AM, Wen S, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S, Piha-Paul S, Naing A, Janku F, Aldape K, Ye Y, Kurzrock R, Berry D. Personalized medicine for patients with advanced cancer in the phase I program at MD Anderson: validation and landmark analyses. *Clin Cancer Res.* 2014;20(18):4827-36.
31. Massard C, Michiels S, Ferte C, Le Deley MC, Lacroix L, Hollebecque A, Verlingue L, Ileana E, Rosellini S, Ammari S, Ngo-Camus M, Bahleda R, Gazzah A, Varga A, Postel-Vinay S, Loriot Y, Even C, Breuskin I, Auger N, Job B, De Baere T, Deschamps F, Vielh P, Scoazec JY, Lazar V, Richon C, Ribrag V, Deutsch E, Angevin E, Vassal G, Eggermont A, Andre F, Soria JC. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov.* 2017;7(6):586-95.
32. Burkard ME, Deming DA, Parsons BM, Kenny PA, Schuh MR, Leal T, Uboha N, Lang JM, Thompson MA, Warren R, Bauman J, Mably MS, Laffin J, Paschal CR, Lager AM, Lee K, Matkowskyj KA, Buehler DG, Rehrauer WM, Kolesar J. Implementation and Clinical Utility of an Integrated Academic-Community Regional Molecular Tumor Board. *JCO Precision Oncology.* 2017(1):1-10.
33. Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, Gavaille C, Dubot C, Isambert N, Campone M, Tredan O, Massiani MA, Mauborgne C, Armanet S, Servant N, Bieche I, Bernard V, Gentien D, Jezequel P, Attignon V, Boyault S, Vincent-Salomon A, Servois V, Sablin MP, Kamal M, Paoletti X. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1324-34.
34. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, De P, Krie A, Piccioni DE, Miller VA, Ross JS, Benson A, Webster J, Stephens PJ, Lee JJ, Fanta PT, Lippman SM, Leyland-Jones B, Kurzrock R. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med.* 2019;25(5):744-50.
35. Rodon J, Soria JC, Berger R, Miller WH, Rubin E, Kugel A, Tsimberidou A, Saintigny P, Ackerstein A, Braña I, Loriot Y, Afshar M, Miller V, Wunder F, Bresson C, Martini JF, Raynaud J, Mendelsohn J, Batist G, Onn A, Taberero J, Schilsky RL, Lazar V, Lee JJ, Kurzrock R.

Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med.* 2019;25(5):751-8.

36. Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S, Piha-Paul S, Naing A, Janku F, Luthra R, Ye Y, Wen S, Berry D, Kurzrock R. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res.* 2012;18(22):6373-83.

37. Jameson GS, Petricoin EF, Sachdev J, Liotta LA, Loesch DM, Anthony SP, Chadha MK, Wulfkuhle JD, Gallagher RI, Reeder KA, Pierobon M, Fulk MR, Cantafio NA, Dunetz B, Mikrut WD, Von Hoff DD, Robert NJ. A pilot study utilizing multi-omic molecular profiling to find potential targets and select individualized treatments for patients with previously treated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(3):579-88.

38. Wiesweg M, Ting S, Reis H, Worm K, Kasper S, Tewes M, Welt A, Richly H, Meiler J, Bauer S, Hense J, Gauler TC, Köhler J, Eberhardt WE, Darwiche K, Freitag L, Stamatis G, Breitenbücher F, Wohlschlaeger J, Theegarten D, Derks C, Cortes-Incio D, Linden G, Skottky S, Lütkes P, Dechêne A, Paul A, Markus P, Schmid KW, Schuler M. Feasibility of preemptive biomarker profiling for personalised early clinical drug development at a Comprehensive Cancer Center. *Eur J Cancer.* 2013;49(15):3076-82.

39. Jones S, Anagnostou V, Lytle K, Parpart-Li S, Nesselbush M, Riley DR, Shukla M, Chesnick B, Kadan M, Papp E, Galens KG, Murphy D, Zhang T, Kann L, Sausen M, Angiuoli SV, Diaz LA, Jr., Velculescu VE. Personalized genomic analyses for cancer mutation discovery and interpretation. *Sci Transl Med.* 2015;7(283):283ra53.

40. Dalton WB, Forde PM, Kang H, Connolly RM, Stearns V, Gocke CD, Eshleman JR, Axilbund J, Petry D, Geoghegan C, Wolff AC, Loeb DM, Pratilas CA, Meyer CF, Christenson ES, Slater SA, Ensminger J, Parsons HA, Park BH, Lauring J. Personalized Medicine in the Oncology Clinic: Implementation and Outcomes of the Johns Hopkins Molecular Tumor Board. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017.

41. Sohal DP, Rini BI, Khorana AA, Dreicer R, Abraham J, Procop GW, Sauntharajah Y, Pennell NA, Stevenson JP, Pelley R, Estfan B, Shepard D, Funchain P, Elson P, Adelstein DJ, Bolwell BJ. Prospective Clinical Study of Precision Oncology in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(3).

42. Johnson DB, Dahlman KH, Knol J, Gilbert J, Puzanov I, Means-Powell J, Balko JM, Lovly CM, Murphy BA, Goff LW, Abramson VG, Crispens MA, Mayer IA, Berlin JD, Horn L, Keedy VL, Reddy NM, Arteaga CL, Sosman JA, Pao W. Enabling a genetically informed approach to

cancer medicine: a retrospective evaluation of the impact of comprehensive tumor profiling using a targeted next-generation sequencing panel. *Oncologist*. 2014;19(6):616-22.

43. Radovich M, Kiel PJ, Nance SM, Niland EE, Parsley ME, Ferguson ME, Jiang G, Ammakkanavar NR, Einhorn LH, Cheng L, Nassiri M, Davidson DD, Rushing DA, Loehrer PJ, Pili R, Hanna N, Callaghan JT, Skaar TC, Helft PR, Shahda S, O'Neil BH, Schneider BP. Clinical benefit of a precision medicine based approach for guiding treatment of refractory cancers. *Oncotarget*. 2016;7(35):56491-500.

44. Stockley TL, Oza AM, Berman HK, Leighl NB, Knox JJ, Shepherd FA, Chen EX, Krzyzanowska MK, Dhani N, Joshua AM, Tsao MS, Serra S, Clarke B, Roehrl MH, Zhang T, Sukhai MA, Califaretti N, Trinkaus M, Shaw P, van der Kwast T, Wang L, Virtanen C, Kim RH, Razak AR, Hansen AR, Yu C, Pugh TJ, Kamel-Reid S, Siu LL, Bedard PL. Molecular profiling of advanced solid tumors and patient outcomes with genotype-matched clinical trials: the Princess Margaret IMPACT/COMPACT trial. *Genome Med*. 2016;8(1):109.

45. Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, Daniels GA, Piccioni DE, Kesari S, Helsten TL, Bazhenova LA, Romero J, Fanta PT, Lippman SM, Kurzrock R. Precision Oncology: The UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT Experience. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(4):743-52.

46. Von Hoff DD, Stephenson JJ, Jr., Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, Jameson G, Brown S, Cantafio N, Richards DA, Fitch TR, Wasserman E, Fernandez C, Green S, Sutherland W, Bittner M, Alarcon A, Mallery D, Penny R. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4877-83.

47. Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, Cassier P, de la Fouchardière A, Fayette J, Desseigne F, Ray-Coquard I, de la Fouchardière C, Frappaz D, Heudel PE, Bonneville-Levard A, Fléchon A, Sarabi M, Guibert P, Bachelot T, Pérol M, You B, Bonnin N, Collard O, Leyronnas C, Attignon V, Baudet C, Sohier E, Villemin JP, Viari A, Boyault S, Lantuejoul S, Painsavoine S, Treilleux I, Rodriguez C, Agrapart V, Corset V, Garin G, Chabaud S, Pérol D, Blay JY. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProFiLER trial. *Ann Oncol*. 2019;30(5):757-65.

48. Cobain EF, Robinson DR, Wu Y-M, Everett J, Rabban E, Kumar C, Schuetze S, Alva AS, Chugh R, Worden FP, Zalupski M, Tomlins SA, Ramnath N, Schott AF, Stoffel EM, Smith DC, Kunju LP, Hayes DF, Talpaz M, Chinnaiyan AM. Clinical application of comprehensive next generation sequencing in the management of metastatic cancer in adults. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):101-.

49. Hoefflin R, Geißler A-L, Fritsch R, Claus R, Wehrle J, Metzger P, Reiser M, Mehmed L, Fauth L, Heiland DH, Erbes T, Stock F, Csanadi A, Miething C, Weddeling B, Meiss F, Bubnoff Dv, Dierks C, Ge I, Brass V, Heeg S, Schäfer H, Boeker M, Rawluk J, Botzenhart EM, Kayser G, Hettmer S, Busch H, Peters C, Werner M, Duyster J, Brummer T, Boerries M, Lassmann S, Bubnoff Nv. Personalized Clinical Decision Making Through Implementation of a Molecular Tumor Board: A German Single-Center Experience. *JCO Precision Oncology*. 2018(2):1-16.
50. Basse C, Morel C, Alt M, Sablin MP, Franck C, Pierron G, Callens C, Melaabi S, Masliah-Planchon J, Bataillon G, Gardrat S, Lavigne M, Bonsang B, Vaflard P, Pons Tostivint E, Dubot C, Loirat D, Marous M, Geiss R, Clément N, Schleiermacher G, Kamoun C, Girard E, Ardin M, Benoist C, Bernard V, Mariani O, Rouzier R, Tresca P, Servois V, Vincent-Salomon A, Bieche I, Le Tourneau C, Kamal M. Relevance of a molecular tumour board (MTB) for patients' enrolment in clinical trials: experience of the Institut Curie. *ESMO Open*. 2018;3(3):e000339.
51. Nagahashi M, Shimada Y, Ichikawa H, Kameyama H, Takabe K, Okuda S, Wakai T. Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors. *Cancer Sci*. 2019;110(1):6-15.
52. Chen T, Wang Z, Zhou W, Chong Z, Meric-Bernstam F, Mills GB, Chen K. Hotspot mutations delineating diverse mutational signatures and biological utilities across cancer types. *BMC Genomics*. 2016;17 Suppl 2(Suppl 2):394.
53. Kovac M, Blattmann C, Ribic S, Smida J, Mueller NS, Engert F, Castro-Giner F, Weischenfeldt J, Kovacova M, Krieg A, Andreou D, Tunn PU, Durr HR, Rechl H, Schaser KD, Melcher I, Burdach S, Kulozik A, Specht K, Heinimann K, Fulda S, Bielack S, Jundt G, Tomlinson I, Korbel JO, Nathrath M, Baumhoer D. Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. *Nat Commun*. 2015;6:8940.
54. Secrier M, Li X, de Silva N, Eldridge MD, Contino G, Bornschein J, MacRae S, Grehan N, O'Donovan M, Miremadi A, Yang TP, Bower L, Chettouh H, Crawte J, Galeano-Dalmau N, Grabowska A, Saunders J, Underwood T, Waddell N, Barbour AP, Nutzinger B, Achilleos A, Edwards PA, Lynch AG, Tavaré S, Fitzgerald RC. Mutational signatures in esophageal adenocarcinoma define etiologically distinct subgroups with therapeutic relevance. *Nat Genet*. 2016;48(10):1131-41.
55. Rieke DT, Lamping M, Schuh M, Tourneau CL, Basté N, Burkard ME, Metzeler KH, Leyvraz S, Keilholz U. Comparison of Treatment Recommendations by Molecular Tumor Boards Worldwide. *JCO Precision Oncology*. 2018(2):1-14.
56. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and Guidelines for the

Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19(1):4-23.

57. Ritter DI, Roychowdhury S, Roy A, Rao S, Landrum MJ, Sonkin D, Shekar M, Davis CF, Hart RK, Micheel C, Weaver M, Van Allen EM, Parsons DW, McLeod HL, Watson MS, Plon SE, Kulkarni S, Madhavan S. Somatic cancer variant curation and harmonization through consensus minimum variant level data. *Genome Med.* 2016;8(1):117.

58. Swanton C, Soria JC, Bardelli A, Biankin A, Caldas C, Chandarlapaty S, de Koning L, Dive C, Feunteun J, Leung SY, Marais R, Mardis ER, McGranahan N, Middleton G, Quezada SA, Rodon J, Rosenfeld N, Sotiriou C, Andre F. Consensus on precision medicine for metastatic cancers: a report from the MAP conference. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1443-8.

59. Andre F, Mardis E, Salm M, Soria JC, Siu LL, Swanton C. Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2295-303.

60. Meric-Bernstam F, Johnson A, Holla V, Bailey AM, Brusco L, Chen K, Routbort M, Patel KP, Zeng J, Kopetz S, Davies MA, Piha-Paul SA, Hong DS, Eterovic AK, Tsimberidou AM, Broaddus R, Bernstam EV, Shaw KR, Mendelsohn J, Mills GB. A decision support framework for genomically informed investigational cancer therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(7).

61. Leichsenring J, Horak P, Kreutzfeldt S, Heining C, Christopoulos P, Volckmar AL, Neumann O, Kirchner M, Ploeger C, Budczies J, Heilig CE, Hutter B, Frohlich M, Uhrig S, Kazdal D, Allgauer M, Harms A, Rempel E, Lehmann U, Thomas M, Pfarr N, Azoitei N, Bonzheim I, Marienfeld R, Moller P, Werner M, Fend F, Boerries M, von Bubnoff N, Lassmann S, Longerich T, Bitzer M, Seufferlein T, Malek N, Weichert W, Schirmacher P, Penzel R, Endris V, Brors B, Klauschen F, Glimm H, Frohling S, Stenzinger A. Variant Classification in Precision Oncology. *Int J Cancer.* 2019.

62. Lamping M, Benary M, Leyvraz S, Messerschmidt C, Blanc E, Kessler T, Schütte M, Lenze D, Jöhrens K, Burock S, Klinghammer K, Ochsenreither S, Sers C, Schäfer R, Tinhofer I, Beule D, Klauschen F, Yaspö ML, Keilholz U, Rieke DT. Support of a molecular tumour board by an evidence-based decision management system for precision oncology. *Eur J Cancer.* 2020;127:41-51.

63. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, Massouras A. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics.* 2019;35(11):1978-80.

64. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, Kondrashov AS, Sunyaev SR. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods.* 2010;7(4):248-9.

65. Corso G, Feroce I, Intra M, Toesca A, Magnoni F, Sargenti M, Naninato P, Caldarella P, Pagani G, Vento A, Veronesi P, Bonanni B, Galimberti V. BRCA1/2 germline missense mutations: a systematic review. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(3):279-86.
66. Oh M, McBride A, Yun S, Bhattacharjee S, Slack M, Martin JR, Jeter J, Abraham I. BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations and Colorectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(11):1178-89.
67. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA, Leapman MS, Agarwal N, Brierley K, Llor X, Hofstatter E, Shuch B. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer.* 2018;124(15):3105-17.
68. Zhan W, Shelton CA, Greer PJ, Brand RE, Whitcomb DC. Germline Variants and Risk for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Emerging Concepts. *Pancreas.* 2018;47(8):924-36.
69. Kim G, Ison G, McKee AE, Zhang H, Tang S, Gwise T, Sridhara R, Lee E, Tzou A, Philip R, Chiu HJ, Ricks TK, Palmby T, Russell AM, Ladouceur G, Pfuma E, Li H, Zhao L, Liu Q, Venugopal R, Ibrahim A, Pazdur R. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy in Patients with Deleterious Germline BRCA-Mutated Advanced Ovarian Cancer Treated with Three or More Lines of Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015;21(19):4257-61.
70. Kim G, McKee AE, Ning YM, Hazarika M, Theoret M, Johnson JR, Xu QC, Tang S, Sridhara R, Jiang X, He K, Roscoe D, McGuinn WD, Helms WS, Russell AM, Miksinski SP, Zirkelbach JF, Earp J, Liu Q, Ibrahim A, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vemurafenib for treatment of unresectable or metastatic melanoma with the BRAFV600E mutation. *Clin Cancer Res.* 2014;20(19):4994-5000.
71. Ballantyne AD, Garnock-Jones KP. Dabrafenib: first global approval. *Drugs.* 2013;73(12):1367-76.
72. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Tabernero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, Qvortrup C, Hansen TP, Van Cutsem E, Piessevaux H, Lambrechts D, Delorenzi M, Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):753-62.
73. Altmann U, Katz FR, Tafazzoli AG, Haeberlin V, Dudeck J. GTDS--a tool for tumor registries to support shared patient care. *Proc AMIA Annu Fall Symp.* 1996:512-6.

74. Griffith M, Spies NC, Krysiak K, McMichael JF, Coffman AC, Danos AM, Ainscough BJ, Ramirez CA, Rieke DT, Kujan L, Barnell EK, Wagner AH, Skidmore ZL, Wollam A, Liu CJ, Jones MR, Bilski RL, Lesurf R, Feng YY, Shah NM, Bonakdar M, Trani L, Matlock M, Ramu A, Campbell KM, Spies GC, Graubert AP, Gangavarapu K, Eldred JM, Larson DE, Walker JR, Good BM, Wu C, Su AI, Dienstmann R, Margolin AA, Tamborero D, Lopez-Bigas N, Jones SJ, Bose R, Spencer DH, Wartman LD, Wilson RK, Mardis ER, Griffith OL. CIViC is a community knowledgebase for expert crowdsourcing the clinical interpretation of variants in cancer. *Nat Genet.* 2017;49(2):170-4.
75. Taylor AD, Micheel CM, Anderson IA, Levy MA, Lovly CM. The Path(way) Less Traveled: A Pathway-Oriented Approach to Providing Information about Precision Cancer Medicine on My Cancer Genome. *Transl Oncol.* 2016;9(2):163-5.
76. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81.
77. Li AY, McCusker MG, Russo A, Scilla KA, Gittens A, Arensmeyer K, Mehra R, Adamo V, Rolfo C. RET fusions in solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2019;81:101911.
78. Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(2):110-20.
79. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2500-1.
80. Panda A, Betigeri A, Subramanian K, Ross JS, Pavlick DC, Ali S, Markowski P, Silk A, Kaufman HL, Lattime E, Mehnert JM, Sullivan R, Lovly CM, Sosman J, Johnson DB, Bhanot G, Ganesan S. Identifying a Clinically Applicable Mutational Burden Threshold as a Potential Biomarker of Response to Immune Checkpoint Therapy in Solid Tumors. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017.
81. Prasad V, Fojo T, Brada M. Precision oncology: origins, optimism, and potential. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):e81-e6.
82. Tsimberidou AM, Fountzilas E, Nikanjam M, Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102019.
83. Long GV, Fung C, Menzies AM, Pupo GM, Carlino MS, Hyman J, Shahheydari H, Tembe V, Thompson JF, Saw RP, Howle J, Hayward NK, Johansson P, Scolyer RA, Kefford RF, Rizos H. Increased MAPK reactivation in early resistance to dabrafenib/trametinib combination therapy of BRAF-mutant metastatic melanoma. *Nat Commun.* 2014;5:5694.
84. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I,

- Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
85. Shirley M. Encorafenib and Binimetinib: First Global Approvals. *Drugs*. 2018;78(12):1277-84.
86. Loi S, Dushyanthen S, Beavis PA, Salgado R, Denkert C, Savas P, Combs S, Rimm DL, Giltane JM, Estrada MV, Sánchez V, Sanders ME, Cook RS, Pilkinton MA, Mallal SA, Wang K, Miller VA, Stephens PJ, Yelensky R, Doimi FD, Gómez H, Ryzhov SV, Darcy PK, Arteaga CL, Balko JM. RAS/MAPK Activation Is Associated with Reduced Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer: Therapeutic Cooperation Between MEK and PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2016;22(6):1499-509.
87. Kang SH, Keam B, Ahn YO, Park HR, Kim M, Kim TM, Kim DW, Heo DS. Inhibition of MEK with trametinib enhances the efficacy of anti-PD-L1 inhibitor by regulating anti-tumor immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology*. 2019;8(1):e1515057.
88. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Lazar V, Leyland-Jones B, Schilsky RL, Mendelsohn J, Kurzrock R. Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1452-9.
89. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, Lazar V, Kurzrock R. Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3817-25.
90. Jardim DL, Schwaederle M, Wei C, Lee JJ, Hong DS, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, Lazar V, Kurzrock R. Impact of a Biomarker-Based Strategy on Oncology Drug Development: A Meta-analysis of Clinical Trials Leading to FDA Approval. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11).
91. Markham A. Alpelisib: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(11):1249-53.
92. Yi M, Jiao D, Xu H, Liu Q, Zhao W, Han X, Wu K. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Mol Cancer*. 2018;17(1):129.
93. Aguiar PN, Jr., De Mello RA, Hall P, Tadokoro H, Lima Lopes G. PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: updated survival data. *Immunotherapy*. 2017;9(6):499-506.
94. Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, Franke FA, Grinsted L, Zazulina V, Smith P, Smith I, Crinò L. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):38-47.

95. Soria JC, Fülöp A, Maciel C, Fischer JR, Girotto G, Lago S, Smit E, Ostoros G, Eberhardt WEE, Lishkovska P, Lovick S, Mariani G, McKeown A, Kilgour E, Smith P, Bowen K, Kohlmann A, Carlile DJ, Jänne PA. SELECT-2: a phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of selumetinib plus docetaxel as a second-line treatment of patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(12):3028-36.
96. Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, Cobo M, Mazieres J, Crinò L, Orlov S, Blackhall F, Wolf J, Garrido P, Poltoratskiy A, Mariani G, Ghiorghiu D, Kilgour E, Smith P, Kohlmann A, Carlile DJ, Lawrence D, Bowen K, Vansteenkiste J. Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017;317(18):1844-53.
97. Logan JE, Mostofizadeh N, Desai AJ, E VONE, Conklin D, Konkankit V, Hamidi H, Eckardt M, Anderson L, Chen HW, Ginther C, Taschereau E, Bui PH, Christensen JG, Belldgrun AS, Slamon DJ, Kabbinavar FF. PD-0332991, a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6, demonstrates inhibition of proliferation in renal cell carcinoma at nanomolar concentrations and molecular markers predict for sensitivity. *Anticancer Res.* 2013;33(8):2997-3004.
98. Konecny GE, Winterhoff B, Kolarova T, Qi J, Manivong K, Dering J, Yang G, Chalukya M, Wang HJ, Anderson L, Kalli KR, Finn RS, Ginther C, Jones S, Velculescu VE, Riehle D, Cliby WA, Randolph S, Koehler M, Hartmann LC, Slamon DJ. Expression of p16 and retinoblastoma determines response to CDK4/6 inhibition in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(6):1591-602.
99. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliegy M, Germa C, O'Shaughnessy J. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541-7.
100. DeMichele A, Clark AS, Tan KS, Heitjan DF, Gramlich K, Gallagher M, Lal P, Feldman M, Zhang P, Colameco C, Lewis D, Langer M, Goodman N, Domchek S, Gogineni K, Rosen M, Fox K, O'Dwyer P. CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res.* 2015;21(5):995-1001.

101. Cognetti F, Malaguti P, Alesini D. Palbociclib: efficacious but predictive biomarkers still needed. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):402-3.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Mario Lamping, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Implementation eines evidenzbasierten Entscheidungsalgorithmus in der interdisziplinären Molekularen Tumorkonferenz des Charité Comprehensive Cancer Centers / Implementation of an evidence-based decision-making algorithm in the interdisciplinary Molecular Tumor Board of the Charité Comprehensive Cancer Center“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift des Doktoranden

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. Publikationsverzeichnis

Mario Lamping hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Vollpublikationen:

Publikation 1: Lamping M, Benary M, Leyvraz S, Messerschmidt C, Blanc E, Kessler T, Schütte M, Lenze D, Jöhrens K, Burock S, Klinghammer K, Ochsenreither S, Sers C, Schäfer R, Tinhofer I, Beule D, Klauschen F, Yaspo ML, Keilholz U, Riteke DT.

Support of a Molecular Tumor Board by an Evidence Based Decision Management System for Precision Oncology. European Journal of Cancer. Online publiziert im Januar 2020. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.12.017.

Anteile im Einzelnen: Entwicklung der Methodik und Annotation der Profilingergebnisse in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, Datenbankerstellung, klinische Datenerhebung, -aufbereitung, -eingabe und -auswertung, Verfassen des Artikels, Erstellung aller Tabellen, Erstellung aller Abbildungen in Zusammenarbeit mit Dr. rer. nat. Manuela Benary, Artikelrevision.

Publikation 2: Rieke DT, Lamping M, Schuh M, Le Tourneau C, Basté N, Burkard ME, Metzeler KH, Leyvraz S, Keilholz U.

Comparison of Treatment Recommendations by Molecular Tumor Boards Worldwide. JCO Precision Oncology. Online publiziert im Oktober 2016. DOI: 10.1200/PO.18.00098.

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, klinische Datenerhebung, -aufbereitung und -auswertung sowie Mitarbeit bei der Anfertigung des Artikels und dessen Revision.

Publikation 3: Kittner M, Lamping M, Rieke D, Götze J, Bajwa B, Jelas I, Rüter G, Hautow H, Sängler M, Habibil M, Zettwitz M, de Bortoli T, Ostermann L, Seva J, Starlinger J, Kohlbacher O, Malek NP, Keilholz U, Leser U.

Annotation and initial Evaluation of a large annotated German oncological corpus. In Vorbereitung, geplante Einreichung im Journal of the American Medical Informatics Association (JAMIA).

Anteile im Einzelnen: Korpusanonymisierung und -bereitstellung, Mitarbeit in Konzeptualisierung der Annotation, Korpusannotation.

Publikation 4: Pallarz S, Benary M, **Lamping M**, Rieke DT, Starlinger J, Sers C, Wiegandt DL, Seibert M, Seva J, Schäfer R, Keilholz U, Leser U.

Comparative Analysis of Public Knowledge Bases for Precision Oncology. JCO Precision Oncology. Online publiziert im Juli 2019. DOI: 10.1200/PO.18.00371.

Anteile im Einzelnen: Restrukturierung und Normalisierung sämtlicher Gene, Genvarianten, Pharmaka und Gen-Pharmakon-Assoziationen, Datenerhebung und -aufbereitung der bereitgestellten Datensätze des CCCCs, Mitarbeit bei der Erstellung des Artikels.

Publikation 5: Rieke DT, de Bortoli T, Horak P, **Lamping M**, Jelas I, Rüter G, Berger J, Benary M, Zettwitz M, Kagelmann N, Kind A, Falk F, Glimm H, Brors B, Stenzinger A, Fröhling S, Keilholz U.

Feasibility and outcome of reproducible clinical interpretation of high-dimensional molecular data: a comparison of two molecular tumor boards. In Vorbereitung, geplante Einreichung in Annals of Oncology.

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, klinische Datenerhebung, -aufbereitung und -auswertung sowie Mitarbeit bei der Anfertigung des Artikels und dessen Revision.

Publikation 6: Ševa J, Wiegandt DL, Götze J, **Lamping M**, Rieke D, Schäfer R, Jähnichen P, Kittner M, Pallarz S, Starlinger J, Keilholz U, Leser U.

VIST-a Variant-Information Search Tool for precision oncology. BMC Bioinformatics. Online publiziert im August 2019. DOI: 10.1186/s12859-019-2958-3

Anteile im Einzelnen: Datenerhebung, -aufbereitung und -bereitstellung in geteilter Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, Testung der VIST-Applikation, Mitarbeit bei der Erstellung des Artikels, Artikelrevision

Publikation 7: Pichler T, Rohrmoser A, Letsch A, Westphalen CB, Keilholz U, Heinemann V, **Lamping M**, Jost P, Riedmann K, Herschbach P, Goerling U.

Information, communication and the cancer patients' trust in the physician: What challenges do we have to face in an era of Precision Cancer Medicine? Supportive Care in Cancer. Online publiziert im September 2020. DOI: 10.1007/s00520-020-05692-7.

Anteile im Einzelnen: Mitarbeit bei der Konzeptualisierung des Projektes, Koordinierung des 'Patienteneinschluss' am CCCC, Artikelrevision.

Publikation 8: Frontzek F, Staiger A, Zapukhlyak M, Xu W, Baptista J, Heming J, Hemin P, Wullenkord R, Erdmann T, Lutz M, Veratti P, Ehrenfeld S, Wienand K, Horn H, Goodlad J, Anagnostopoulos I, **Lamping M**, Klapper W, Fend F, Tzankov A, Dirnhofer S, Rosenwald A, Tapia G, Lenz P, Miehting C, Hartmann W, Chapuy B, Ott G, Navarro T, Grau M, Lenz G.

Molecular and functional profiling identifies IRF4 and JAK-STAT3 pathway as therapeutically targetable vulnerabilities in plasmablastic lymphoma. In Vorbereitung, geplante Einreichung in Nature Communications.

Anteile im Einzelnen: Bereitstellung von Biomaterial sowie Nachverfolgung der Patient*innen, Artikelrevision.

Publikation 9: Lier A, Penzel R, Heining C, Horak P, Fröhlich M, Uhrig S, Budczies J, Kirchner M, Volckmar AL, Hutter B, Kreutzfeldt S, Endris V, Richter D, Wolf S, Pfütze K, Neumann O, Buchhalter I, Morais de Oliveira CM, Singer S, Leichsenring J, Herpe E, Klauschen F, Jost PJ, Metzeler KH, Schulze-Osthoff K, Kopp HG, Kindler T, Rieke DT, **Lamping M**, Brandts C, Falkenhorst J, Bauer S, Schröck E, Folprecht G, Boerries M, von Bubnoff N, Weichert W, Brors B, Lichter P, von Kalle C, Schirmacher P, Glimm H, Fröhling S, Stenzinger A.

Validating Comprehensive Next-Generation Sequencing Results for Precision Oncology: The NCT/DKTK Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research Experience. JCO Precision Oncology. Online publiziert im November 2018. DOI: 10.1200/PO.18.00171

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse des CCCCs in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, klinische Datenerhebung, -aufbereitung und -auswertung im Rahmen der Beteiligung des Tumorboards des CCCCs am NCT/DKTK-MASTER Programm, Artikelrevision.

Abstracts und Poster:

Publikation 10: **Lamping M**, Rieke DT, Klauschen F, Jöhrens K, Anagnostopoulos I, Lenze D, Tinhofer I, Benary M, Ochsenreither S, Klinghammer K, Burock S, Jann H, Stüven A, Ditzen D, Beule D, Messerschmidt C, Blanc E, Schäfer R, Keilholz U.

Comparison of clinical implications of targeted panel sequencing platforms versus comprehensive sequencing in precision oncology. Abstract und mündliche Präsentation auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) in Berlin, den 11. Oktober 2019.

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, klinische Datenerhebung -aufbereitung und -auswertung, Verfassen des gesamten Abstracts sowie der Präsentation, mündlicher Vortrag.

Publikation 11: **Lamping M**, Leyvraz S, Kessler T, Schütte M, Burock S, Ochsenreither S, Amstislavskiy V, Risch T, Wierling C, Jöhrens K, Peuker CA, Kiecker F, Schäfer R, Lange B, Lehrach H, Joussen A, Rieke DT, Klinghammer K, Keilholz U, Yaspo ML.

Precision oncology in metastatic uveal melanoma guided by comprehensive molecular tumor analysis. Abstract und mündliche Präsentation auf dem Jahrestreffen der EORTC Melanoma Research Group in Amsterdam, den 12. April 2019.

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, klinische Datenerhebung, -aufbereitung und -auswertung, Verfassen des gesamten Abstracts sowie der Präsentation, mündlicher Vortrag.

Publikation 12: **Lamping M**, Rieke DT, Klauschen F, Jöhrens K, Anagnostopoulos I, Lenze D, Tinhofer I, Benary M, Ochsenreither S, Klinghammer KF, Burock S, Jann H, Stüven AK, Ditzen D, Beule D, Messerschmidt C, Blanc E, Schäfer R, Keilholz U.

Clinical impact of comprehensive versus targeted genomic analysis for precision oncology. Journal of Clinical Oncology. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Abstract e13033. Online publiziert im Mai 2019. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e13033

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, klinische Datenerhebung, -aufbereitung und -auswertung, Verfassen des gesamten Abstracts.

Publikation 13: Rieke DT, **Lamping M**, Leyvraz S, Kim TD, Brinkmann L, Tessmer A, Fischer L, Busse A, Horak P, Mock A, Tinhofer I, Messerschmidt C, Blanc E, Beule D, Klauschen F, Klinghammer KF, Froehling S, Ochsenreither S, Keilholz U.

Precision oncology for the treatment of salivary gland tumors. Journal of Clinical Oncology. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Abstract e17577. Online publiziert im Mai 2019. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e17577

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, klinische Datenerhebung, -aufbereitung und -auswertung, Mitarbeit beim Verfassen des Abstracts.

Publikation 14: Leyvraz S, Kessler T, Schütte M, **Lamping M**, Burock S, Ochsenreither S, Amstislavskiy V, Wierling C, Jöhrens K, Klauschen F, Peuker CA, Kiecker F, Schäfer R, Lange B, Lehrach H, Joussen A, Rieke DT, Klinghammer KF, Keilholz U, Yaspo ML.

Treatment of metastatic uveal melanoma (mUM) directed by a comprehensive molecular tumour analysis program (CMTA). Journal of Clinical Oncology. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Abstract 9566. Online publiziert im Mai 2018. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9566

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, klinische Datenerhebung, -aufbereitung und -auswertung, Mitarbeit beim Verfassen des Abstracts, Abstractrevision.

Publikation 15: Rieke DT, de Bortoli T, Horak P, **Lamping M**, Jelas I, Rüter G, Berger J, Glimm H, Brors B, Stenzinger A, Fröhling S, Keilholz U.

Comparison of the clinical interpretation of high-dimensional molecular data by two molecular tumor boards. Journal of Clinical Oncology. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Abstract 3564, Poster 294. Online publiziert im Mai 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3564

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, klinische Datenerhebung und -auswertung, Abstractrevision.

Publikation 16: Kreutzfeldt S, Apostolidis L, Oles M, Horak P, Heilig CE, Heining C, Hutter B, Geldon L, Klink B, **Lamping M**, Rieke DT, Uhrig S, Jann H, Pape UF, Stenzinger A, Winkler EC, Wiedenmann B, Jäger D, Brors B, Schröck E, Keilholz U, Pavel M, Glimm H, Fröhling S.

Clinical relevance of comprehensive genomic analysis in patients with advanced-stage neuroendocrine neoplasms: Results from the MASTER trial of the German Cancer Consortium. Cancer Research. Jahrestagung der American Association of Cancer Research (AACR), Abstract 119. Online publiziert im Juli 2019. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-919

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse des CCCCs in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, klinische Datenerhebung und -aufbereitung im Rahmen der Beteiligung des Tumorboards des CCCCs am NCT/DKTK-MASTER Programm, Abstractrevision.

Publikation 17: Apostolidis L, Kreutzfeldt S, Oles M, Geldon L, Heining C, Horak P, Hutter B, Fröhlich M, Klink B, **Lamping M**, Uhrig S, Stenzinger A, Winkler EC, Wiedenmann B, Jäger D, Schröck E, Keilholz U, Pavel ME, Glimm H, Fröhling S.

Prospective genome and transcriptome sequencing in advanced-stage neuroendocrine neoplasms. Annals of Oncology. Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO), Poster Präsentation im Oktober 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy293

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse des CCCCs, klinische Datenerhebung und -aufbereitung im Rahmen der Beteiligung des Tumorboards des CCCCs, Abstract- und Posterrevision.

Publikation 18: Leyvraz S, Schuette M, Dörpholz G, Kessler T, Ochsenreither S, Rieke D, Amtislavskiy V, Risch T, Wierling C, Klauschen F, Peuker CA, **Lamping M**, Jelas I, Burock S, Schaefer R, Lange B, Ulrich C, Jousen A, Keilholz U, Yaspo ML.

Treatment of metastatic uveal melanoma (mUM) through genomic profiling. Annals of Oncology. Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO), Abstract 3377. Virtuelle Poster Präsentation im September 2020.

Anteile im Einzelnen: Annotation der Profilingergebnisse in Zusammenarbeit mit Dr. med. Damian T. Rieke, klinische Datenerhebung, -aufbereitung und -auswertung, Posterrevision.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

12. Danksagung

Mein allerherzlichster Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz. Ihm danke ich insbesondere für die Überlassung des Forschungsthemas sowie für das in mich gesetzte Vertrauen, die Koordination der Molekularen Tumorkonferenz zu übernehmen und diese eigenständig zu gestalten. Neben seiner fachlich exzellenten Kompetenz und unermüdlichen Unterstützung möchte ich insbesondere die herzliche und motivierende Art der Betreuung hervorheben, welche zu jeder Zeit eine große Unterstützung war. Ebenso möchte ich Herrn PD Dr. med. Sebastian Ochsenreither für die Zweitbetreuung meiner Arbeit danken. Er begleitete meine Arbeit zu jeder Zeit mit fachlich differenzierten Anregungen und motivierenden Diskussionen.

An dieser Stelle möchte ich insbesondere die herausragende fachliche und freundschaftliche Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Damian Tobias Rieke und Frau Dr. rer. nat. Manuela Benary erwähnen.

Ebenso möchte ich meiner langjährigen Freundin und Kollegin Frau Alice Braun danken, die mir jederzeit mit Anregungen zur Seite stand und mich auch durch schwierige Abschnitte meiner Forschungstätigkeit begleitete. Ihnen allen gilt mein besonderer und allerherzlichster Dank.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Teilnehmer*innen der Molekularen Tumorkonferenz bedanken. Erst der fachlich hochqualifizierte Diskurs, die interdisziplinäre Expertise und die professionelle und stets rege Zusammenarbeit ermöglichen die kontinuierliche Weiterentwicklung der Molekularen Tumorkonferenz und damit der klinischen Präzisionsonkologie an der Charité Universitätsmedizin Berlin insgesamt. Mein besonderer Dank gilt ebenso meinen Kolleginnen und Kollegen des Studienbüros des CCCCs.

Darüber hinaus möchte ich mich selbstverständlich ganz besonders bei allen Patient*innen der Molekularen Tumorkonferenz bedanken, die trotz der teilweise erheblichen Krankheitsbelastung die Durchführung des molekularen Profilings und die Entwicklung der Molekularen Tumormedizin durch ihre Teilnahmebereitschaft und Geduld überhaupt erst möglich machen.

Abschließend möchte ich besonders meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung danken. Sie alle haben mich durch mein Studium begleitet und während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit großartige Motivationsarbeit geleistet.



Name, Vorname: Lamping, Mario

Emailadresse: mario.lamping@charite.de

Matrikelnummer: 215432

PromotionsbetreuerIn:

Promotionsinstitution / Klinik: Charité Comprehensive

Cancer Center / Klinik für Onkologie CBF

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Mario Lamping innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgender Beratungstermin wurde wahrgenommen:

- Termin 1: 03.07.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Durch das sehr explorative Studiendesign ist eine konfirmatorische Statistik eventuell nicht angeraten. Da weder randomisiert noch kontrolliert vorgegangen werden konnte, ist die Verallgemeinerung der Ergebnisse sehr schwierig und die Möglichkeit von Selektionsbias durch verschiedene Mechanismen nicht auszuschließen.
- Der Fokus sollten daher deskriptive Darstellungen sein (Lage- und Streuungsparameter, grafische Darstellungen von Verteilungen zB Histogramm / Balkendiagramm, von Ereigniszeiten zB Kaplan-Meier Kurven), sowie ausführliche Falldiskussionen.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 4.7.2020

Name des Beraters/ der Beraterin: Annette Aigner

Annette Aigner
Digital unterschrieben von Annette Aigner
Datum: 2020.07.04 13:24:21 +02'00'

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

