

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Treibermutationen im Plattenepithelkarzinom der Lunge

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sophia Koleczko
aus Ilmenau

promoviert am 14. Februar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. Wolf

2. Gutachterin: Professorin Dr. med. M. V. Grosheva

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Privatdozent Dr. med. Matthias Scheffler

Universitätsprofessor Dr. med. Jürgen Wolf

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit im Rahmen der Routinediagnostik am Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie unter der Leitung von Universitätsprofessor Dr. med. Reinhard Büttner erhoben.

Die Dateneingabe der klinischen Daten erfolgte durch das Netzwerk Genomische Medizin (NGM). Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 14.02.2022

Unterschrift:



Danksagung

Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, den am länger als erwartet dauernden Prozess dieser Dissertation beteiligten Personen meinen Dank auszusprechen.

Ich danke Prof. Dr. Jürgen Wolf, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit und die Aufnahme in sein Team. Ich danke den Mitgliedern der Lung Cancer Group für jegliche Unterstützung und die entspannte und hilfsbereite Arbeitsatmosphäre. Dem Team des Netzwerks Genomische Medizin danke ich für die angenehme Zusammenarbeit.

Mein außerordentlicher Dank geht an PD Dr. Matthias Scheffler, der diese Arbeit vom ersten bis zum letzten Moment betreut hat und in dieser Zeit zu einem gutem Freund wurde. Ich danke ihm dafür, dass er mir für alle Fragen zur Seite stand, mir bei allen möglichen Aufgaben und Prozessen uneigennützig geholfen hat und die vielen Tipps zu Software und Quellen. Unsere Gespräche haben mich nicht nur ermutigt, sondern auch in höchstem Maße inspiriert.

Aus tiefstem Herzen danke ich meiner Familie, vor allem meiner Mama, für die uneingeschränkte und bedingungslose Unterstützung auf meinem nicht immer ganz geradlinigen Weg.

Für Mama Koleczko

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Zusammenfassung	7
2 Einleitung	8
2.1 Grundlagen	8
2.1.1 Epidemiologie	8
2.1.2 Histologische Subtypen	8
2.1.3 Molekulare Diagnostik	9
2.2 Therapieoptionen bei Lungenkrebs	10
2.2.1 Chemotherapie und Angiogeneseinhibitoren	11
2.2.2 Immuntherapie	12
2.2.3 Zielgerichtete Therapie	13
2.3 Die Situation im Plattenepithelkarzinom der Lunge	14
3 Material und Methoden	15
3.1 Tumorproben und Mutationsanalyse	15
3.2 Patientendaten	16
3.3 Statistische Auswertung	16
4 Ergebnisse	17
4.1 Klinische Charakteristika	17
4.2 Nicht zielgerichtet therapierbare Mutationen	18
4.3 Zielgerichtet therapierbare Mutationen und Therapie	19
4.4 Translokationen und Amplifikationen	25
4.5 Mutationen der Nieraucher	26
4.6 PD-L1 Expression	26
5 Diskussion	26
6 Literaturverzeichnis	28
7 Anhang	39
7.1 Abbildungsverzeichnis	39
7.2 Tabellenverzeichnis	39
8 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen	39

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic lymphoma kinase
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma murine sarcoma viral oncogene homolog B
CT	Computertomographie
DNA	Deoxyribonucleic acid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FISH	Fluoreszenz in-situ Hybridisierung
ICA	Immun-Checkpoint-Antikörper
IHC	Immunhistochemie
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
METex14	MET Exon 14 Skipping Mutation
MRT	Magnetresonanztomographie
NGM	Netzwerk Genomische Medizin
NGS	Next generation sequencing
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NTRK	Neurotrophe Rezeptor-Tyrosinkinase
PCR	Polymerase chain reaction
PD-L1	Programmed cell death 1 ligand 1
RET	Rearranged during transfection
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS
SCLC	Small cell lung cancer
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WES	Whole Exome Sequencing
WHO	World Health Organization

1 Zusammenfassung

Lungenkrebs ist die häufigste Krebstodesursache weltweit. Die Symptome der Erkrankung sind eher unspezifisch und treten meist erst sehr spät auf, weswegen der größte Teil der Patienten erst im metastasierten Stadium diagnostiziert wird. Eine kurative Therapie in Form einer Operation oder einer „definitiven“ Radiochemotherapie ist dann nicht mehr möglich. Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium wird eine systemische Therapie verabreicht.

Diese systemische Therapie beschränkte sich viele Jahrzehnte auf eine platinbasierte Chemotherapie mit nur geringen Ansprechraten, kurzem Überleben und verhältnismäßig hoher Toxizität. Die Immuntherapie und die zielgerichtete Therapie haben die Behandlung von Lungenkrebs hinsichtlich Therapiemöglichkeiten, Toxizität und Überleben in den letzten Jahren revolutioniert. Die zielgerichtete Therapie ist bisher nur einer relativ kleinen Gruppe von Patienten, bei denen eine Treibermutation vorliegt, vorbehalten. Aufgrund der niedrigeren Frequenz von Treibermutationen beim Plattenepithelkarzinom der Lunge haben diese Patienten bisher nicht gleichermaßen von den neuen Entwicklungen profitieren können wie Patienten mit Adenokarzinom. Grund ist, dass Patienten mit Plattenepithelkarzinom deutlich weniger häufig auf Treibermutationen getestet werden. Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer großen Kohorte die Häufigkeit der zielgerichtet therapierbaren Treibermutationen im Plattenepithelkarzinom zu identifizieren. Die Prävalenz von Treibermutationen ist wie erwartet nicht so hoch wie beim Adenokarzinom. Nichtsdestotrotz gibt es auch hier einen beträchtlichen Anteil an Patienten, die von zielgerichteter Therapie profitieren könnten. So summierten sich *EGFR*-Mutationen (1,2%), *MET*-Mutationen (0,9%), *KRAS* G12C-Mutationen (0,9%) und *BRAF*-Mutationen (1,3%) auf 4,3%. Untersucht man die Subgruppe der Nieraucher, ergeben sich sogar 20%.

Die 16 *EGFR*-mutierten Patienten wurden genauer hinsichtlich Therapie und Gesamtüberleben analysiert. Ein Patient mit typischer Mutation erhielt einen EGFR-TKI. Von den Patienten mit atypischen Mutationen erhielten lediglich vier Patienten einen EGFR-TKI. Eine Überlebensanalyse zeigte einen Überlebensvorteil von fast 33 Monaten für die Patienten, die mit EGFR-TKI behandelt wurden im Vergleich zu denen, die keinen EGFR-TKI erhielten. Einschränkungen dieser Arbeit liegen vor allem in der kleinen Anzahl untersuchter Gene, den retrospektiv erhobenen Daten und der kleinen Anzahl untersuchter Patienten bezogen auf die Translokationen in *ALK*, *MET* und *ROS1*.

Nichtsdestotrotz liegt hier nach unserem Kenntnisstand die größte Kohorte an Plattenepithelkarzinomen der Lunge vor, die auf Treibermutationen mittels NGS in einem „Real-World-Setting“ ohne weitere Präselektion getestet wurden. Es wurde gezeigt, dass bei einem nicht unerheblichen Teil von Patienten eine Treibermutation vorliegt und beispielhaft an

EGFR-Mutationen, dass diese Patienten auch von einer zielgerichteten Therapie profitieren. Eine flächendeckende Testung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom ist deshalb essentiell, um alle möglichen Therapieoptionen auszuschöpfen.

2 Einleitung

2.1 Grundlagen

2.1.1 Epidemiologie

Lungenkrebs ist die häufigste Krebstodesursache weltweit [1]. Ähnlich verhält es sich in der Bundesrepublik Deutschland: Bei Männern handelt es sich um die häufigste Krebstodesursache (24%) und die zweithäufigste Krebserkrankung nach dem Prostatakarzinom [2]. Bei Frauen ist es die zweithäufigste Krebstodesursache (15%) nach Brustkrebs und die dritthäufigste Krebserkrankung nach Brust- und Darmkrebs [2]. Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 57.460 Menschen an Lungenkrebs und 45.805 Menschen verstarben daran [2].

Das mittlere 5-Jahres-Überleben lag in Deutschland 2015-2016 bei 15% für Männer und 21% für Frauen [2]. Die schlechte Prognose hängt vor allem mit dem späten Auftreten von Symptomen zusammen. Deshalb werden über 52% der Patienten erst im metastasierten Stadium diagnostiziert. Für diese Patienten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei <5% [2]. Das Überleben hängt von unterschiedlichen Faktoren, wie Stadium bei der Erstdiagnose, dem histologischen Subtyp sowie den Therapiemöglichkeiten ab [2].

Lungenkrebs betrifft vor allem ältere Menschen, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69-70 Jahren [2]. Hauptursache ist langjähriger und intensiver Tabakkonsum. Weitere Risikofaktoren sind unter vielen anderen die Exposition von Asbest, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen oder auch Radon [2]. Etwa 15% der Lungenkarzinome entstehen bei Nierauchern, hier sind vor allem Frauen und jüngere Patienten betroffen.

2.1.2 Histologische Subtypen

Lungenkrebs wird histologisch nach der WHO Klassifikation von 2015 in die Typen epitheliale Tumore (=Karzinome), neuroendokrine Tumore, mesenchymale Tumore, lymphohistiozytäre Tumore, ektope Tumore und Metastasen eingeteilt [3]. Die häufigsten Subtypen bilden der zu den neuroendokrinen Tumoren zählende kleinzellige Lungenkrebs (englisch small cell lung cancer, SCLC) mit einem Anteil von ca. 20% sowie das Adenokarzinom mit ca. 42% und das Plattenepithelkarzinom mit ca. 25% [2].

Adeno- und Plattenepithelkarzinome werden zur Abgrenzung zum SCLC im klinischen Kontext auch als nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (englisch non-small cell lung cancer, NSCLC) zusammengefasst, da sie sich früher in der Therapie kaum unterschieden haben. Mit Aufkommen der zielgerichteten Therapie und der Immuntherapie (s. u.) wird die

Differenzierung zunehmend wichtiger.

2.1.3 Molekulare Diagnostik

Für die Diagnosestellung von Lungenkrebs ist eine diagnostische Sicherung mittels Probeentnahme obligat. Dabei wird das entnommene Gewebe nicht nur histologisch zur Unterscheidung der Subtypen, sondern auch molekular untersucht. So wird die PD-L1 Expression (programmed cell death 1 ligand 1) mittels Immunhistochemie (IHC) bestimmt. Hierbei handelt es sich um einen Oberflächenmarker, der im Tumormikromilieu eine Inaktivierung von T-Zellen verursacht [4,5] und so eine Immunantwort auf das Tumorgeschehen verhindert (sogenannter "immune escape") [6] (s. Kapitel 3.2.3). Des Weiteren werden verschiedene genetische Veränderungen, sogenannte Mutationen, mittels "next-generation sequencing" (NGS), Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) oder zum Teil auch noch mit Dideoxy-Sequenzierung („Sanger“-Sequencing) detektiert [7]. Unter den verschiedenen Mutationen spielen vor allem die Fusionen, Translokationen, Punktmutationen und Deletionen eine therapeutisch relevante Rolle. Die Sanger-Sequenzierung als "single-gene" Methode wurde als diagnostische Methode weitgehend vom NGS abgelöst, weil mit NGS mittels multiplex- Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mehrere Mutationen gleichzeitig detektiert werden können [8].

Lungenkrebs gehört zu den Krebsarten mit der höchsten somatischen (das heißt "erworbenen") Mutationslast, hier finden sich also sehr viele verschiedene Mutationen [9,10]. Die Analyse zur Bestimmung der „Tumor-Mutationslast“ (englisch tumor mutational burden, TMB) ist jedoch sehr zeit- und kostenaufwendig. Außerdem sind nicht alle Mutationen gleichbedeutend für Tumorentstehung und Tumorwachstum, und die Bedeutung vieler Mutationen ist noch nicht geklärt [11]. Vielmehr spielen einzelne Mutationen, die deshalb auch als "Treibermutationen" bezeichnet werden, eine bedeutende Rolle. Charakteristisch für diese Mutationen ist, dass die betroffenen Gene unmutiert in die physiologische Signaltransduktion in der Zelle involviert sind, durch die Mutationen aber aktiviert werden und sich so von Proto-Onkogenen (unmutiert) zu Onkogenen (mutiert) verändern. Indem sie in der Zelle einen bestimmten Signaltransduktionsweg aktivieren und unabhängig von möglichen Liganden aktiviert halten, kommt es zur dauerhaften (Wachstums-) Stimulation, die wiederum zur Krebsentstehung und -aufrechterhaltung führt [12,13].

Für die tägliche Routinediagnostik ist eine selektive Suche nach diesen Treibermutationen mit klarer therapeutischer Konsequenz, wie zum Beispiel über NGS, praktikabel. Zu den Treibermutationen im Lungenkrebs gehören insbesondere *EGFR*-Mutationen (epidermal growth factor receptor) [14–16], *ALK*-Translokationen (anaplastic lymphoma kinase) [17], *ROS1*-Translokationen (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS) [18], *KRAS*-Mutationen

(Kirsten Rat Sarcoma) [19,20], *BRAF*-Mutationen (Rapidly accelerated fibrosarcoma murine sarcoma viral oncogene homolog B) [21,22], *RET*-Translokationen (Rearranged during transfection) [23,24], *MET*-Mutationen (Mesenchymal Epithelial Transition) [25] und NTRK-Fusionen (neurotrophe Rezeptor-Tyrosinkinase) [26], wobei diese Liste aktuell jährlich erweitert wird. Diesen Treibermutationen ist gemeinsam, dass sie über die Aktivierung von Kinasen oder Inaktivierung von GTPasen verschiedene Signalkaskaden auslösen und ihre Regulierbarkeit verlieren, was die Zellproliferation fördert. Durch die Entwicklung von Medikamenten, die diese aktivierten Kinasen oder mutierten GTPasen selektiv blockieren, sogenannte Kinaseinhibitoren, konnten deutlich längere Überlebenszeiten bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie erzielt werden (s. Kap. 3.2.3).

Diese onkogenen Treibermutationen kommen auch bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge vor [27], treten bei Patienten mit Adenokarzinom der Lunge jedoch häufiger auf [28]. Deshalb beschränkt sich die Empfehlung zur molekularen Testung in den Leitlinien momentan auf Patienten mit Adenokarzinom der Lunge [29,30]. Die Empfehlung zur molekularen Testung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen beschränkt sich lediglich auf diejenigen, die wenig oder gar keine Raucheranamnese aufweisen.

2.2 Therapieoptionen bei Lungenkrebs

Die Behandlung von Patienten mit Lungenkrebs ist abhängig vom Stadium bei der Erstdiagnose. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation [31] und der UICC-Klassifikation. In den operablen Stadien I bis IIIA ist eine Resektion in kurativer Intention möglich, gegebenenfalls gefolgt von einer adjuvanten Therapie [32] ab Stadium IB. Inoperable lokal ausgedehnte Befunde (Stadium IIIB) erhalten aktuell eine kombinierte Radiochemotherapie, bei positiver PD-L1-Expression gefolgt von einer Therapie mit dem PD-L1 Antikörper Durvalumab [33]. Ab Stadium IV nach UICC 8. Edition ist die Erkrankung nicht mehr auf die Lunge beschränkt und man behandelt bis auf wenige Ausnahmen systemisch in palliativer Intention. Liegen lediglich einzelne Fernmetastasen vor und damit eine sogenannte oligometastatische Erkrankung, kann auch eine operative Metastasenresektion oder Radiatio in kurativer Intention erwogen werden [34]. Die über viele Jahrzehnte lang dominante Chemotherapie wurde in den letzten Jahren um die Immuntherapie und die zielgerichtete Therapie mit den bereits erwähnten Kinaseinhibitoren erweitert und zum Teil ersetzt. Eine alleinige Chemotherapie entspricht nicht mehr den gängigen Leitlinien.

Die Wirksamkeit einer Therapie wird in regelmäßigen Abständen mittels Bildgebung, üblicherweise kontrastmittel-unterstützte Computertomographie (CT), überprüft. Zeigt sich in dieser Bildgebung eine Abnahme der Durchmesser sogenannter Zielläsionen (engl. "target lesions"), auch bezeichnet als partial response (PR) oder Ansprechen, oder ein Gleichbleiben dieser, auch bezeichnet als stable disease (SD), so würde man die Therapie fortführen. Wachsen die Zielläsionen dagegen oder kommt es zu neuen Manifestationen, auch bezeichnet als progressive disease (PD), würde man eine Therapieumstellung planen [35].

2.2.1 Chemotherapie und Angiogeneseinhibitoren

Chemotherapeutika sind Wirkstoffe, die die Zellproliferation hemmen und vor allem auf sich schnell teilende Gewebezellen zielen. Zwar wurde gezeigt, dass Chemotherapie das Gesamtüberleben im Vergleich zu rein supportiver Therapie verlängert [36], die Ansprechrates beschränkte sich allerdings auf 19% mit einem medianen Gesamtüberleben von knapp acht Monaten bei einer platinbasierten Chemotherapie-Doublette unabhängig vom Kombinationspartner [37]. Gängige Regimes hierbei sind bzw. waren Cisplatin oder Carboplatin, kombiniert mit Gemcitabin, Pemetrexed oder Paclitaxel. Die geringe Ansprechrates und das ernüchternd kurze Überleben zeigen, dass sich offensichtlich nicht alle Krebszellen schnell teilen. Zudem ist die Therapie mit hoher Toxizität verbunden, da sie sich gleichermaßen gegen gesunde Zellen richtet.

Anfang des 21. Jahrhunderts kamen Angiogeneseinhibitoren auf, die durch Normalisierung der Gefäßversorgung die Chemotherapiewirkung steigern sollten. Angriffspunkt hierfür ist der vascular endothelial growth factor (VEGF) [38,39]. Der VEGF-Antikörper Bevacizumab ist lediglich für Patienten mit Adenokarzinom zugelassen, weil für Plattenepithelkarzinom-Patienten eine erhöhte Blutungsgefahr bestand [40,41]. Der VEGF-Antikörper Ramucirumab ist für Patienten beider histologischer Subtypen in Kombination mit Chemotherapie in der Zweitlinienbehandlung zugelassen [42]. Der Multikinase-Inhibitor Nintedanib ist ebenfalls nur für Patienten mit Adenokarzinom in Kombination mit Chemotherapie zugelassen wegen fehlender Wirksamkeit im Plattenepithelkarzinom, ebenfalls in der Zweitlinie [43].

2.2.2 Immuntherapie

Einen größeren Durchbruch in der Therapie von Lungenkrebs brachten sogenannte Immun-Checkpoint-Antikörper (ICA). Wie oben bereits beschrieben (Kapitel 3.1.3) ist die Umgehung einer körpereigenen Immunreaktion eine der Schlüsselfaktoren der Krebsentstehung [6]. An

diesen Signalen maßgeblich beteiligt ist der programmed cell death 1-receptor (PD-1), der durch Bindung an seinen Liganden programmed cell death ligand 1 (PD-L1) die zytotoxische T-Zell-Reaktion des Körpers verhindert [5]. Dieser Mechanismus wird therapeutisch genutzt, indem die PD-(L)1-Antikörper an PD-L1 binden und eine T-Zell-Aktivierung ermöglichen. Die so „frei gewordenen“ T-Zellen attackieren im Anschluss den Tumor. Die hierbei entstehende Immunreaktion kann allerdings zu immunvermittelten Nebenwirkungen führen [44].

Die erste zugelassene ICA-Therapie für Patienten mit Lungenkrebs war Nivolumab für das Plattenepithelkarzinom im Jahr 2015. In der Zweitlinientherapie konnte im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie ein um über drei Monate verlängertes Gesamtüberleben nachgewiesen werden [45]. In der Folge wurden zwei weitere ICA, Pembrolizumab und Atezolizumab, für die Zweitlinie auch für Patienten mit Adenokarzinom zugelassen [46,47]. Im Rahmen der verschiedenen Studien konnte anhand der PD-L1-Expression eine Korrelation mit dem Ansprechen auf ICA gezeigt werden. Patienten mit negativer oder geringer Expression sprachen schlechter an als Patienten mit hoher Expression von PD-L1. Für Patienten mit PD-L1-Expression über 50% konnte ein über vier Monate längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zur Chemotherapie unabhängig vom histologischen Subtyp gezeigt werden, insgesamt beläuft sich das mediane Überleben auf über 26 Monate [48,49]. Eine Kombination aus Chemotherapie und ICA in der Erstlinientherapie konnte sowohl im Plattenepithel- als auch im Adenokarzinom einen Überlebensvorteil unabhängig von der PD-L1-Expression zeigen [50–52].

2.2.3 Zielgerichtete Therapie

Die „zielgerichtete Therapie“ (engl. targeted therapy oder precision medicine) bildet die dritte Säule in der systemischen Therapie von Patienten mit Lungenkrebs. Der Wirkmechanismus besteht zumeist in einer Inhibition der Kinasedomäne der jeweiligen Treibermutationen (s. Kap. 3.1.3). Für Patienten mit *EGFR*-Mutationen waren zunächst die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) der ersten und zweiten Generation Erlotinib, Gefitinib, Afatinib und Dacomitinib [53–57] im Einsatz, bei denen sich im Therapieverlauf früher oder später Resistenzen entwickelten, häufig die *EGFR* T790M Mutation. Sie wurden mittlerweile durch Drittgenerations-TKI wie Osimertinib [58] ergänzt bzw. ersetzt, die ursprünglich gegen die T790M Mutation entwickelt wurden. Das Gesamtüberleben dieses Patientenkollektivs erreicht bei relativ geringem Nebenwirkungsprofil mehr als drei Jahre [59]. Wirksamkeit wurde dabei vor allem für die „typischen“ *EGFR*-Mutationen wie Deletionen im Exon 19 (meist E746_A750del) und L858R nachgewiesen. Es gibt jedoch auch andere „atypische“ Mutationen in den Exonen 18 und 21, bei denen ebenfalls TKI wirksam sein können [60].

Für *ALK*-Translokationen gibt es ebenfalls verschiedene TKI mit deutlicher Wirksamkeitssteigerung gegenüber Chemotherapie. Neben Crizotinib [61] stehen mittlerweile die deutlich stärker zentral (also bei Hirnmetastasen) wirksamen Inhibitoren wie Alectinib, Brigatinib, Ceritinib oder Lorlatinib zur Verfügung [62–66]. *ROS1*-Translokationen werden seit mittlerweile mehreren Jahren mit Crizotinib behandelt [67,68], weitere TKI wie Entrectinib, Lorlatinib oder Repotrectinib sind hinzugekommen [69,70]. Für die *BRAF*-Mutation V600E stehen der *BRAF*-Inhibitor Dabrafenib und der MEK-Inhibitor Trametinib zur Verfügung [71]. Erst kürzlich wurden Capmatinib für *MET*-Mutationen [72] und Selpercatinib für *RET*-Fusionen [73] sowie Entrectinib für *NTRK*-Fusionen [74] zugelassen.

Für *KRAS*-Mutationen befinden sich sowohl direkte Inhibitoren gegen G12C und G12D als auch Inhibitoren der Guanine-exchange factors (GEFs, z.B. SOS1-Inhibitoren) aktuell in der klinischen Prüfung [75].

2.3 Die Situation im Plattenepithelkarzinom der Lunge

Die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom der Lunge waren jahrzehntelang auf Chemotherapie begrenzt, weil die Treibermutationen im Adenokarzinom häufiger als im Plattenepithelkarzinom auftreten, was sich auch in der diagnostischen Praxis widerspiegelt. So wurden laut einer deutschen Studie lediglich 15-23% der Plattenepithelkarzinome auf Treibermutationen getestet [76]. Dementsprechend konnten Patienten mit Plattenepithelkarzinom nicht gleichermaßen von den Vorteilen der zielgerichteten Therapie profitieren. Erst die Immuntherapie brachte eine Verlängerung des Überlebens im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (s. Kapitel 3.2.2).

Der genetische Hintergrund des Plattenepithelkarzinoms wurde bereits umfassend untersucht. So brachte eine Analyse mittels Whole Exome Sequencing (WES) des Cancer Genome Atlas Netzwerks den Nachweis vor allem von *NFE2L2*, *PTEN*, *NOTCH* und *Rb1* [27]. Die bekannten Treibermutationen wurden hier nur anekdotisch nachgewiesen. Die Proben stammten vor allem aus resezierten Tumoren, d. h. hier wurden vorwiegend frühe Stadien I und II untersucht. Diverse Untersuchungen und Fallberichte bestätigten das Auftreten von Treibermutationen wie *ALK*, *ROS1* und *RET* auch bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge [77–79].

Das Ansprechen von Patienten mit Plattenepithelkarzinom und *EGFR*-Mutation auf EGFR-TKI wurde kontrovers diskutiert. In einer japanischen Kohorte hatten Patienten mit den typischen *EGFR*-Mutationen unter zielgerichteter Therapie ein schlechteres Ansprechen und kürzeres Überleben im Vergleich zu den Adenokarzinom-Patienten [80]. Auf andere

zielgerichtete Therapien, wie *ALK*-Translokationen [78,81,82] und *MET*-Amplifikationen [83] wurde ein Ansprechen beschrieben.

Zusätzlich sind in den letzten Jahren weitere zielgerichtete Tyrosin- und Seronin-Threonin-Kinase-Inhibitoren entwickelt und zum Teil bereits zugelassen worden: gegen *FGFR* Aberrationen Rogaratinib oder Erdafitinib [84,85], gegen *MET* Aberrationen Capmatinib [72], gegen *KRAS* G12C Mutationen Sotorasib [86], und gegen *EGFR* Exon 20 Insertionen Poziotinib, Mobocertinib oder Amivantamab [87–89].

3 Material und Methoden

3.1 Tumorproben und Mutationsanalyse

Das deutsche Netzwerk Genomische Medizin (NGM), mittlerweile zum nationalen Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) erweitert, bietet die molekulare Diagnostik für Patienten mit Lungenkrebs an, die von über 250 Kooperationspartnern deutschlandweit genutzt wird, indem sie Tumorproben von Patienten zur molekularen Testung senden. Die Tumorproben für die Analyse dieser Arbeit wurden im Rahmen der Routinediagnostik auf 14 verschiedene Gene mittels NGS untersucht. Folgende Gene waren enthalten: *KRAS*, *PIK3CA*, *BRAF*, *EGFR*, *ERBB2*, *NRAS*, *DDR2*, *TP53*, *ALK*, *CTNNB1*, *MET*, *AKT1*, *PTEN* und *MAP2K1*. Teilgruppen der Patientenproben wurden mittels FISH auf *FGFR1*- und *MET*-Amplifikationen sowie auf *ALK*-, *RET*- und *ROS1*-Translokationen getestet. PD-L1 wurde mit Immunhistochemie (IHC) untersucht. Die Histologie wurde entsprechend der WHO Klassifikation von 2015 anhand der IHC-Marker p40, p63 und Cytokeratin 5/6 bestimmt [3]. Patienten mit adenosquamöser Differenzierung, d.h. bei denen zusätzlich für das Adenokarzinom übliche Marker positiv waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, die in der Vorgeschichte bereits ein Adenokarzinom der Lunge hatten.

Folgende Gene wurden als zielgerichtet therapierbar eingestuft: *EGFR* Exon 19 Deletionen (del19), *EGFR* L858R, *EGFR* T790M (diese Mutationen gelten als typische *EGFR*-Mutationen), *EGFR* G719X, *EGFR* L861Q, *EGFR* Exon 20 insertions, *ALK*- und *ROS1*-Translokationen, *BRAF* V600E, *MET* Exon 14 Skipping Mutationen, *MET* high-level Amplifikationen mit einer Genkopiezahl (englisch gene copy number (GCN)) von größer gleich 10 oder eine *MET*/Zentromer7 Ratio von größer gleich 2. *KRAS* und non-V600E *BRAF*-Mutationen wurden als potentiell zielgerichtet therapierbar eingestuft, da hierzu klinische Studien laufen.

3.2 Patientendaten

Für die klinischen Daten wurden Alter, Geschlecht, Tumorstadium entsprechend der UICC Klassifikation (8. Edition) bei Erstdiagnose, der Raucherstatus sowie der ECOG-Status erhoben (Eastern Cooperative Oncology Group). Der Raucherstatus wurde eingeteilt in aktive, ehemalige und Nieraucher, wobei Nierauchen mit weniger als 100 Zigaretten im Leben definiert wurde. Die Therapiedaten wurden aus der Patientenakte bzw. mithilfe des behandelnden Arztes erhoben.

3.3 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse erfolgte mit Microsoft Excel, der Statistiksoftware R und Graphpad Prism. Die Abbildungen wurden mit Microsoft Powerpoint und Graphpad Prism erstellt. Die Überlebensanalyse wurde mit dem Kaplan-Meier-Schätzer und dem Log Rank Test durchgeführt. Zudem wurde für die Überlebensanalyse der Zeitpunkt ab UICC-Stadium IV verwendet. Der Lollipop-Chart wurde mithilfe des MutationMapper der *cBioPortal for Cancer Genomics* erstellt [90].

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika

Insgesamt wurden zwischen 2012 und 2015 6957 Patienten mit dem beschriebenen Panel molekular untersucht (Abbildung 1). Hiervon hatten 1287 Patienten ein Plattenepithelkarzinom der Lunge, was 18,5% entspricht.

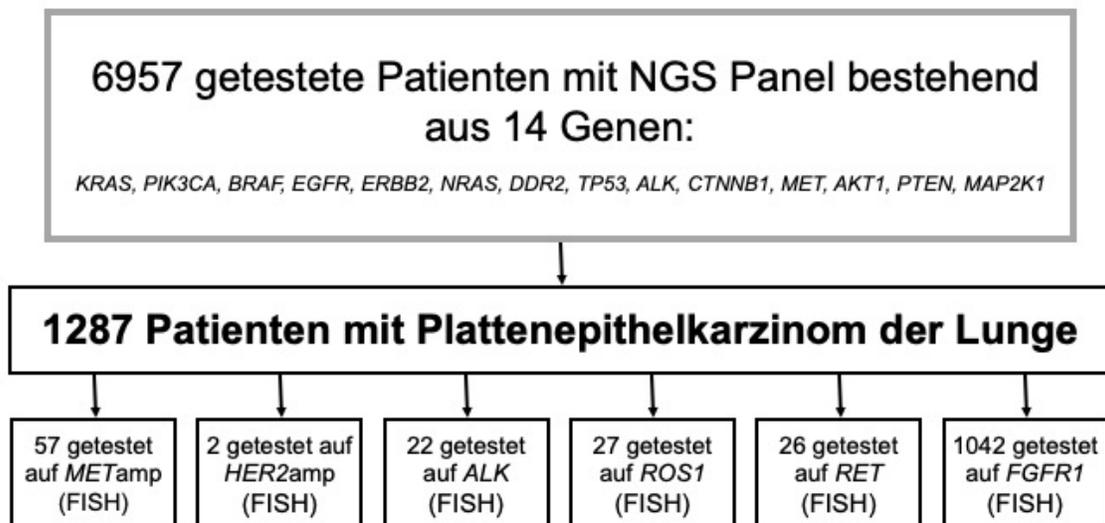


Abbildung 1.

Der überwiegende Teil der Patienten war männlich (74,6%). Die meisten Patienten waren außerdem aktive (53,3%) oder ehemalige Raucher (40,7%). Ihre Packungsjahre (berechnet aus Anzahl der Zigarettenpackungen pro Tag multipliziert mit den Jahren des Konsums) beliefen sich im Median auf 40 bei einer Spannweite von 1 bis 200. Nieraucher waren 6,0% der Patienten. Das mediane Alter der Patienten bei Erstdiagnose betrug 68 Jahre bei einer Spannweite von 27 bis 89 Jahre. Die meisten Patienten hatten UICC-Stadium III (271 Patienten) oder IV (343 Patienten) und einen ECOG Status von 0 (145 Patienten) oder 1 (265 Patienten). Die klinischen Charakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Klinische Charakteristika	Patienten	Jahre	Häufigkeit (%)
<i>Geschlecht</i>			
Männlich	960		74,6
Weiblich	327		25,4
<i>Alter bei Erstdiagnose</i>			
Median		68	
Spannbreite		27-89	
<i>Raucherstatus</i>			
Nie	40		6,0
Aufgehört	269		40,7
Aktiv	352		53,3
<i>Packungsjahre</i>			
Mittel		46,0	
Median		40,0	
Spannbreite		1-200	
<i>UICC Stadium</i>			
0	2		0,3
I	65		8,6
II	76		10,0
III	271		35,8
IV	343		45,3
<i>ECOG Status</i>			
0	145		27,5
1	265		50,3
2	92		17,5
3	22		4,2
4	1		0,2
5	2		0,3

Tabelle 1.

4.2 Nicht zielgerichtet therapierbare Mutationen

Die mittels NGS detektierten Mutationen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die häufigste Mutation war *TP53*, die bei 73,2% der Patienten vorkam. *PTEN* war bei 10,3%, *PIK3CA* bei 8,9% und *DDR2* bei 3,9% der Patienten mutiert. Mutationen in den Genen *NRAS*, *ERBB2*, *AKT1*, *ALK*, *CTNNB1* und *MAP2K1* kamen jeweils mit einer Häufigkeit von unter 1% der Patienten vor. 220 Patienten hatten einen sogenannten Wildtyp in allen untersuchten Genen, d. h. es konnte keine Mutation nachgewiesen werden.

Mutation	Anzahl der Mutationen (getestete Patienten)	% (95% CI)
<i>TP53</i>	941 (1285)	73,2 (70,7-75,6)
<i>PTEN</i>	126 (1223)	10,3 (8,6-12,2)
<i>PIK3CA</i>	113 (1272)	8,9 (7,4-10,6)
<i>DDR2</i>	49 (1247)	3,9 (2,9-5,2)
<i>KRAS</i> G12C	40 (1287) 11	3,1 (2,3-4,2) 0,9
<i>EGFR</i> typisch atypisch	16 (1287) 3 13	1,2 (0,7-2,1) 0,2 1,0
<i>BRAF</i> Klasse I (V600X) Klasse II Klasse III	17 (1286) 0 8 9	1,3 (0,8-2,2) 0 0,6 0,7
<i>MET</i>	12 (1273)	0,9 (0,5-1,7)
<i>NRAS</i>	10 (1280)	0,8 (0,4-1,5)
<i>AKT1</i>	9 (1264)	0,7 (0,3-1,4)
<i>ALK</i>	6 (1279)	0,5 (0,2-1,1)
<i>CTNNB1</i>	6 (1268)	0,5 (0,2-1,1)
<i>ERBB2/HER2</i>	3 (1286)	0,2 (0,1 -0,7)
<i>MAP2K1</i>	2 (1266)	0,2 (0,03-0,6)
Wildtyp	220 (1287)	17,1 (15,1-19,3)

Tabelle 2.

4.3 Zielgerichtet therapierbare Mutationen und Therapie

Bei 16 Patienten wurde eine *EGFR*-Mutation nachgewiesen (1,2%). Hierbei waren drei typische del19 und T790M sowie 13 atypische Mutationen vertreten. Die atypischen Mutationen befanden sich alle auf den Exonen 18-21 in oder nahe der Kinasedomäne (Abbildung 2). Zwei Patienten hatten Exon 20 Duplikationen.

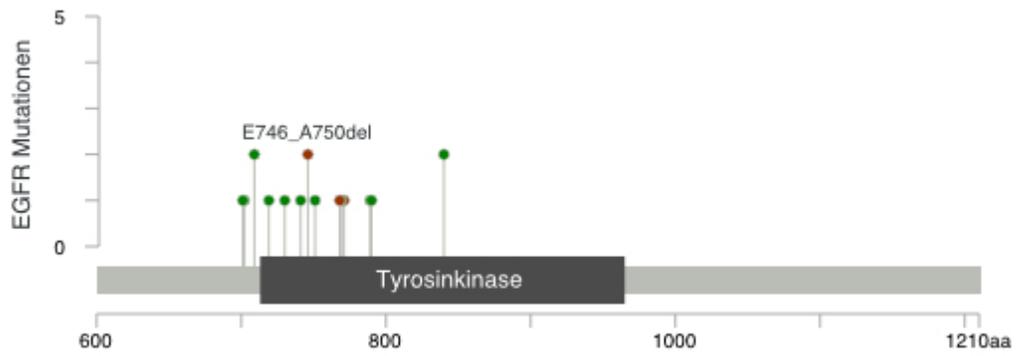


Abbildung 2.

Die Geschlechterverteilung der *EGFR*-mutierten Patienten war ausgeglichen. 85,7% waren aktive oder ehemalige Raucher (Abbildung 3).

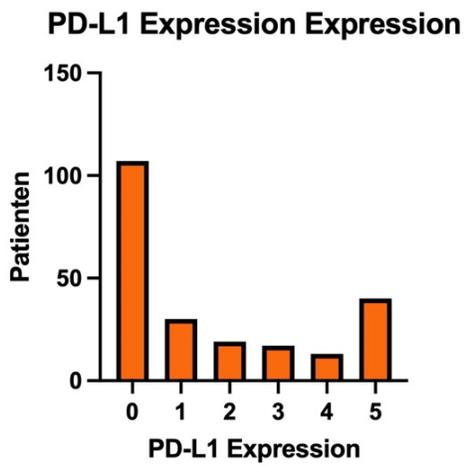
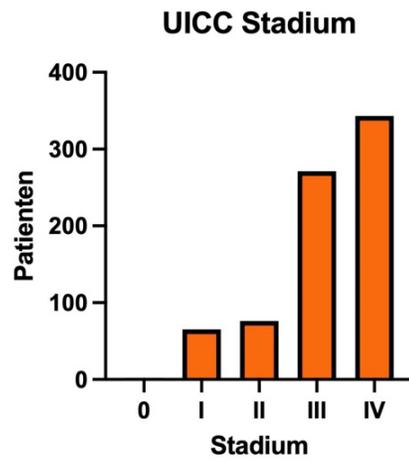
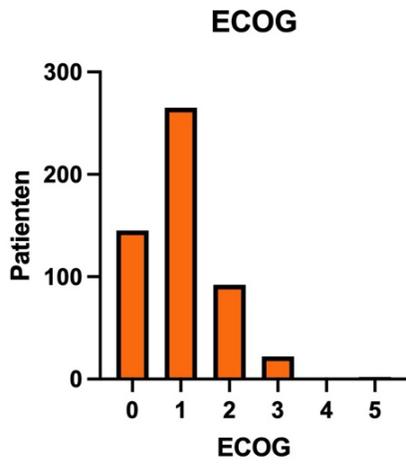
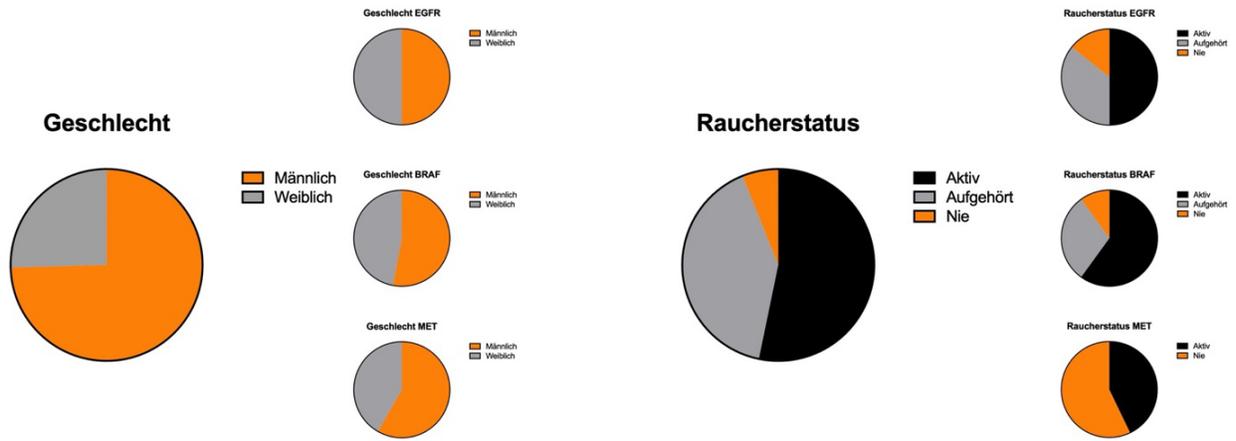


Abbildung 3.

Der Therapieverlauf und das Überleben dieser Patientengruppe sind in Abbildung 4 dargestellt. Stadium bei Erstdiagnose war bei neun Patienten Stadium I-IIIa, zwei davon waren inoperabel. Bei sieben Patienten lag ein Stadium IIIb oder IV vor, sie erhielten systemische Therapie. Das molekulare Testergebnis lag entweder bei Erstdiagnose oder spätestens zum Rezidivzeitpunkt vor. Der Großteil der *EGFR*-mutierten Patienten erhielt zuerst Chemotherapie, was zum Teil mit der adjuvanten Therapie bzw. Radiochemotherapie im lokalisierten Stadium zusammenhängt. Insgesamt fünf Patienten erhielten eine zielgerichtete Therapie mit einem *EGFR*-TKI (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib). Von den zielgerichtet therapierten Patienten hatte ein Patient eine typische Mutation (E746_A750del) und vier Patienten hatten atypische Mutationen (V769L, G719A/E709K, I789V, Ex20dup).

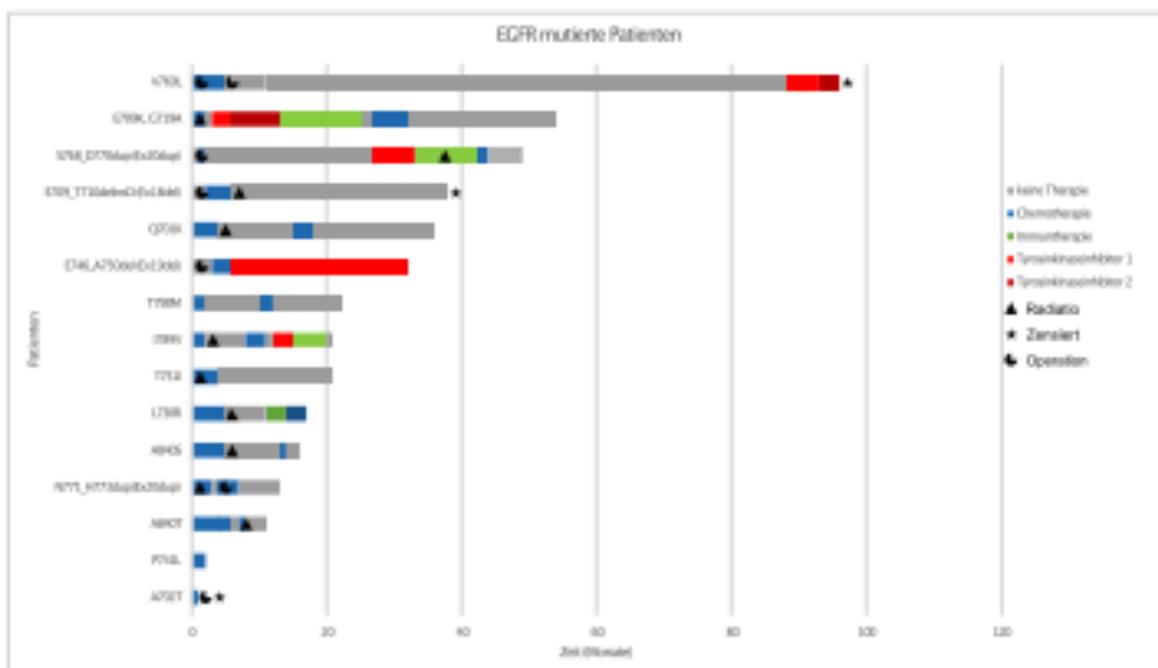


Abbildung 4.

Ein Vergleich der Überlebenszeiten der *EGFR*-mutierten Patienten im Stadium IV (n=13) mit Patienten ohne *EGFR*-Mutation im Stadium IV (n=163) zeigte einen Vorteil für die *EGFR*-mutierten Patienten (mOS=20,5 Monate versus 9,1 Monate [Hazard Ratio 0,57, 95% CI 0,34-0,94]) (Abbildung 5). Der Überlebensvorteil ist hier nicht signifikant (p=0,06, Hazard Ratio 0.57 [95% CI 0,34-0,94]). Vergleicht man die Überlebenszeiten der *EGFR*-mutierten Patienten, die

einen EGFR-TKI erhalten haben, mit *EGFR*-mutierten Patienten, die keinen EGFR-TKI erhalten haben, zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit zielgerichteter Therapie (mOS 47,9 Monate versus 15,3 Monate [Ratio 0,27, 95% CI 0,08-0,95], $p=0,02$, Hazard Ratio 0,27 [95% CI 0,08-0,95]). Der Patient mit der typischen *EGFR*-Mutation (del19) erhielt den EGFR-TKI für 26 Monate. Vier Patienten mit atypischer *EGFR*-Mutation (V769L, G719A/E709K, Ex20dup, L861Q) erhielten die zielgerichtete Therapie für drei bis sechs Monate.

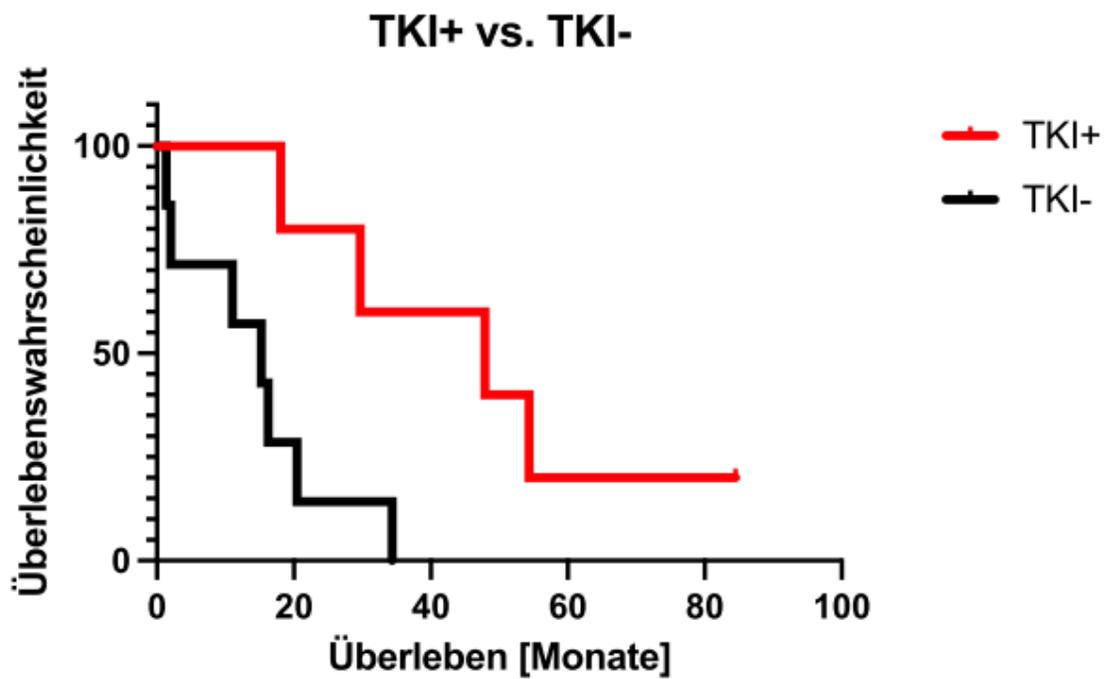
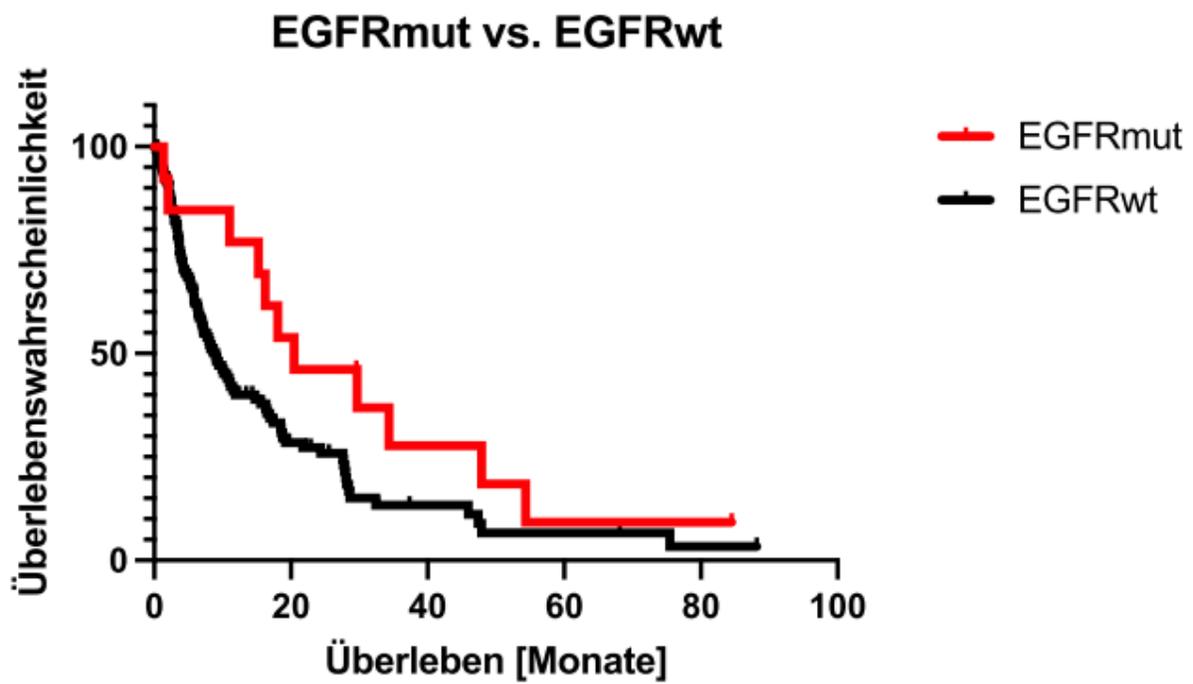


Abbildung 5.

MET-Mutationen traten bei 12 Patienten auf (0,9%), 10 davon waren *MET* Exon 14 skipping Mutationen. Diese Subgruppe wies im Verhältnis zur Gesamtkohorte signifikant mehr Nieraucher auf (57%, $p < 0,001$).

KRAS-Mutationen wurden bei 40 Patienten nachgewiesen (3,1%), davon lag bei 11 Patienten (27,5%) eine G12C-Mutation vor.

BRAF-Mutationen traten bei 17 Patienten auf. Es gab keine Klasse I-Mutation (V600X), acht Mutationen der Klasse II und neun Mutationen der Klasse III.

Drei Patienten hatten eine *ERBB2*-Mutation, davon alle Punktmutationen im Exon 20.

4.4 Translokationen und Amplifikationen

Alle mittels FISH getesteten Translokationen und Amplifikationen sind in Tabelle 3 aufgelistet. *FGFR1*-Amplifikationen wurden bei 1042 Patienten getestet und waren bei 212 Patienten positiv (20,3%). 57 Patienten wurden auf *MET*-Amplifikationen getestet. Hiervon hatten acht Patienten eine *MET*-Amplifikation, jedoch im niedrigschwelligem Bereich. Kein Patient hatte Aberrationen in *ALK*, *RET*, *ROS1* oder *HER2*.

Rearrangements und Amplifikationen	Anzahl (getestete Patienten)	% (95% CI)
<i>FGFR1 amp</i>	212 (1042)	20,3 (18,0-23,0)
<i>MET amp</i>	8 (57)	14,0 (6,7-26,3)
GCN <10	8 (57)	
GCN ≥10	0 (57)	
<i>ALK rearr</i>	0 (22)	0 (0-18,5)
<i>RET rearr</i>	0 (26)	0 (0-16,0)
<i>ROS1 rearr</i>	0 (27)	0 (0-15,5)
<i>HER2 amp</i>	0 (2)	0 (0-80)

Tabelle 3.

4.5 Mutationen der Nieraucher

Der Raucherstatus konnte bei 661 Patienten ermittelt werden, 40 Patienten hiervon waren Nieraucher (6,0%). In dieser Subgruppe kamen zwei *EGFR*-Mutationen (5,0%), eine typische und eine atypische Mutation, vor. Vier Patienten hatten eine *MET*-Mutation (10,0%), alle *MET* Exon 14 skipping Mutationen. Bei vier Patienten konnte eine *PIK3CA*-Mutation, bei vier Patienten eine *PTEN*-Mutation und bei vier Patienten eine *FGFR1*-Amplifikation nachgewiesen werden. Des Weiteren traten 22 *TP53*-Mutationen, zwei *DDR2*-Mutationen, eine *BRAF*-Mutation, eine *NRAS*-Mutation und eine *KRAS*-Mutation auf. Rechnet man die Mutationen zusammen, für die Kinaseinhibitoren existieren, könnten 20% der Patienten zielgerichtet therapiert werden.

4.6 PD-L1 Expression

Die PD-L1 Expression wurde bei 226 Patienten untersucht, die Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt. 119 Patienten hatten eine Expression von mindestens 1% (52,7%) und 107 Patienten waren negativ (47,3%). Von den PD-L1 positiven Fällen hatten 17,7% eine Expression von über 50% (40 Patienten). Zwischen der PD-L1 Expression und dem Mutationsstatus konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.

5 Diskussion

Die hier vorliegende Analyse ist nach unserer Kenntnis die größte „Real-World“ Kohorte an europäischen Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge, die mittels NGS auf Treibermutationen untersucht wurde.

Die Prävalenz des Plattenepithelkarzinoms liegt hier mit 18,5% etwas unter dem erwarteten Wert, da Plattenepithelkarzinome seltener getestet werden als Adenokarzinome [76].

Die häufigsten Mutationen betrafen die Gene *TP53*, *PTEN* und *PIK3CA*, die entweder aufgrund ihrer inaktivierenden Funktion (*TP53*, *PTEN*) oder, im Falle von *PIK3CA*, noch nicht als zielgerichtete Therapie für Lungenkrebs verfügbar sind. Im Falle von *PIK3CA* gibt es zwar zielgerichtete Therapien, diese sind jedoch bisher nur für andere Tumorarten zugelassen und haben im Lungenkrebs bisher keine vielversprechenden Ergebnisse gezeigt [91]. Für *PIK3CA*-Mutationen und *PTEN*-Mutationen gab es außerdem den therapeutischen Ansatz der mTOR-Inhibierung, auch hier haben sich bisher jedoch keine therapeutischen Konsequenzen ergeben [92].

Bei 1,2% der Patienten konnte eine *EGFR*-Mutation nachgewiesen werden, deren Inzidenz damit wie erwartet geringer als bei Adenokarzinom-Patienten mit ca. 10% in den westeuropäischen Ländern ausfällt. Im Gegensatz zu Patienten mit Adenokarzinom, wo vor allem weibliche Nieraucherinnen betroffen sind, war hier der Anteil an Männern und Frauen annähernd gleich und der Großteil der Patienten hatte eine positive Raucheranamnese. Alle Patienten erhielten Chemotherapie als erste systemische Therapie, was bei den meisten leitlinienkonform im Rahmen einer adjuvanten Therapie eines lokalisierten Stadiums (I-IIIb) erfolgte. Insgesamt fünf Patienten erhielten eine zielgerichtete Therapie mit EGFR-TKI im Verlauf, was lediglich etwa einem Drittel der Patienten entspricht. Zwar lagen hier vor allem atypische Mutationen vor, für die jedoch zumindest teilweise eine Wirksamkeit nachgewiesen wurde [93]. Zwischen Patienten mit *EGFR*-Mutation und Patienten ohne *EGFR*-Mutation hatte sich ein nicht signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit *EGFR*-Mutation gezeigt. Bei den *EGFR*-mutierten Patienten, die mit und ohne zielgerichtete Therapie mit EGFR-TKI behandelt wurden, zeigte sich ebenfalls ein Überlebensunterschied zugunsten der TKI-Behandlung. Die *EGFR*-mutierten Patienten, die mit EGFR-TKI behandelt wurden, hatten einen signifikanten Überlebensvorteil von fast 32 Monaten gegenüber den *EGFR*-mutierten Patienten, die keinen EGFR-TKI erhalten hatten. Auch wenn die Zahlen gering sind, weisen diese Daten doch eindrucksvoll auf die mögliche klinische Relevanz einer Mutationstestung auch bei Plattenepithelkarzinomen hin.

Genetische Veränderungen im *MET*-Gen waren bei 1,6% nachweisbar. Die *MET*-Amplifikationen sind bereits bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge beschrieben

[94], *MET*-Mutationen bisher jedoch vor allem bei Patienten mit Adenokarzinom [95]. Eine aktivierende *MET*-Exon 14-skipping Mutation war bei 0,9% der Patienten nachweisbar, was weniger häufig als bei Adenokarzinom-Patienten ist. In der Patientengruppe mit dieser Mutation traten deutlich mehr Nieraucher im Vergleich zur Gesamtkohorte auf. Bei 3,1% der Patienten lag eine *KRAS*-Mutation vor, davon 27,5% (0,9% der Gesamtkohorte) G12C-Mutationen, für die vor kurzem GTPase-Inhibitoren von der FDA zugelassen wurden. *BRAF*-Mutationen lagen bei 1,3% der Patienten vor, allerdings ohne die *BRAF* V600E Klasse I Mutation, bei denen zielgerichtete Therapien zur Verfügung stehen.

Kumulativ liegt bei 4,3% der Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge eine Treibermutation vor, für die spezifische Inhibitoren bei Patienten mit Adenokarzinom-Histologie und entsprechenden Mutationen bereits zum standard-of-care (SoC) gerechnet werden dürfen. Fokussiert man sich den Leitlinien-Empfehlungen folgend auf die Nieraucher, kommt man sogar auf 20%. Daraus ergibt sich ein beachtlicher Teil an Patienten, die von den bereits zugängigen Therapiemöglichkeiten profitieren könnten, wenn sie erstens getestet werden (NGS) und zweitens die richtige Konsequenz aus dem Ergebnis der Testung gezogen wird, ergo eine Behandlung mit zielgerichteter Therapie in Erwägung gezogen wird.

Diese Arbeit unterliegt einer Reihe an Einschränkungen. So ist das verwendete Panel an untersuchten Genen verhältnismäßig klein. Das Panel wurde 2012 anhand der damals bekannten und als therapeutisch wichtig erachteten Gene aufgelegt. Wichtige Gene bzw. Mutationen, die sich im Nachgang als relevant herausstellten, wie z. B. *NFE2L2*-, *KEAP1*- oder *STK11*-Mutationen, sind in dem Panel wegen fehlender therapeutischer Konsequenz nicht berücksichtigt. Zudem wurden die *ALK*-, *MET*- und *ROS1*-Translokationen bei sehr wenigen bis gar keinen Patienten getestet aufgrund eines lokalen Test-Algorithmus, der ausschließlich Patienten mit Adenokarzinom für diese Testungen vorsah. Hier ist wichtig zu betonen, dass die Etablierung des Panels in erster Linie der Versorgung der Patienten diene und nicht primär für wissenschaftliche Auswertungen erfolgte. Die Daten dieser Arbeit sind retrospektiv erhoben worden, eine prospektive Analyse war nicht vorgesehen.

Nichtsdestotrotz zeigen wir, dass bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge eine Treibermutation vorliegen kann und beispielhaft an *EGFR*-Mutationen, dass diese Patienten von einer zielgerichteten Therapie profitieren. Eine flächendeckende Testung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom ist deshalb essentiell, um alle möglichen Therapieoptionen auszuschöpfen.

6 Literaturverzeichnis

- ADDIN ZOTERO_BIBL {"uncited":[],"omitted":[],"custom":[]} CSL_BIBLIOGRAPHY 1.
Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30.
2. Koch-Institut R, Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland E.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019 [cited 2021 Jul 20]; Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/6012>
 3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I, WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1243–60.
 4. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002 Aug;8(8):793–800.
 5. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000 Oct 2;192(7):1027–34.
 6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646–74.
 7. Paolillo C, Londin E, Fortina P. Next generation sequencing in cancer: opportunities and challenges for precision cancer medicine. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2016;245:S84-91.
 8. König K, Peifer M, Fassunke J, Ihle MA, Künstlinger H, Heydt C, Stamm K, Ueckerth F, Vollbrecht C, Bos M, Gardizi M, Scheffler M, Nogova L, Leenders F, Albus K, Meder L, Becker K, Florin A, Rommerscheidt-Fuss U, Altmüller J, Kloth M, Nürnberg P, Henkel T, Bikár S-E, Sos ML, Geese WJ, Strauss L, Ko Y-D, Gerigk U, Odenthal M, Zander T, Wolf J, Merkelbach-Bruse S, Buettner R, Heukamp LC. Implementation of Amplicon Parallel Sequencing Leads to Improvement of Diagnosis and Therapy of Lung Cancer Patients. *J Thorac Oncol.* 2015 Jul;10(7):1049–57.
 9. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, Carter SL, Stewart C, Mermel CH, Roberts SA, Kiezun A, Hammerman PS, McKenna A, Drier Y, Zou L, Ramos AH, Pugh TJ, Stransky N, Helman E, Kim J, Sougnez C, Ambrogio L, Nickerson E, Shefler E, Cortés ML, Auclair D, Saksena G, Voet D, Noble M, DiCara D, Lin P, Lichtenstein L, Heiman DI, Fennell T, Imielinski M, Hernandez B, Hodis E, Baca S, Dulak AM, Lohr J, Landau D-A, Wu CJ, Melendez-Zajgla J, Hidalgo-Miranda A, Koren A, McCarroll SA, Mora J, Crompton B, Onofrio R, Parkin M, Winckler W, Ardlie K, Gabriel SB, Roberts CWM, Biegel JA, Stegmaier K, Bass AJ, Garraway LA, Meyerson M, Golub TR, Gordenin DA, Sunyaev S, Lander ES, Getz G. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013 Jul 11;499(7457):214–8.
 10. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013 Mar 29;339(6127):1546–58.

11. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM). A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*. 2013 Oct 30;5(209):209ra153.
12. Pon JR, Marra MA. Driver and passenger mutations in cancer. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:25–50.
13. Roy DM, Walsh LA, Chan TA. Driver mutations of cancer epigenomes. *Protein Cell*. 2014 Apr;5(4):265–96.
14. Ji H, Li D, Chen L, Shimamura T, Kobayashi S, McNamara K, Mahmood U, Mitchell A, Sun Y, Al-Hashem R, Chirieac LR, Padera R, Bronson RT, Kim W, Jänne PA, Shapiro GI, Tenen D, Johnson BE, Weissleder R, Sharpless NE, Wong K-K. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. *Cancer Cell*. 2006 Jun;9(6):485–95.
15. Jänne PA, Johnson BE. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2006 Jul 15;12(14 Pt 2):4416s–20s.
16. Greulich H, Chen T-H, Feng W, Jänne PA, Alvarez JV, Zappaterra M, Bulmer SE, Frank DA, Hahn WC, Sellers WR, Meyerson M. Oncogenic transformation by inhibitor-sensitive and -resistant EGFR mutants. *PLoS Med*. 2005 Nov;2(11):e313.
17. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2;448(7153):561–6.
18. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, Nardone J, Lee K, Reeves C, Li Y, Hu Y, Tan Z, Stokes M, Sullivan L, Mitchell J, Wetzell R, Macneill J, Ren JM, Yuan J, Bakalarski CE, Villen J, Kornhauser JM, Smith B, Li D, Zhou X, Gygi SP, Gu T-L, Polakiewicz RD, Rush J, Comb MJ. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007 Dec 14;131(6):1190–203.
19. Mills NE, Fishman CL, Rom WN, Dubin N, Jacobson DR. Increased prevalence of K-ras oncogene mutations in lung adenocarcinoma. *Cancer Res*. 1995 Apr 1;55(7):1444–7.
20. Karnoub AE, Weinberg RA. Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008 Jul;9(7):517–31.
21. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JWC, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun 27;417(6892):949–54.
22. Wan PTC, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, Jones CM, Marshall CJ, Springer CJ, Barford D, Marais R, Cancer Genome Project. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004 Mar 19;116(6):855–67.

23. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985 Sep;42(2):581–8.
24. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, Luo X, Wang L, Li H, Zhang Y, Li F, Lu Y, Lu Q, Xu J, Garfield D, Shen L, Ji H, Pao W, Sun Y, Chen H. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4352–9.
25. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, Akimov M, Bufill JA, Lee C, Jentz D, Hoover R, Ou S-HI, Salgia R, Brennan T, Chalmers ZR, Jaeger S, Huang A, Elvin JA, Erlich R, Fichtenholtz A, Gowen KA, Greenbowe J, Johnson A, Khaira D, McMahon C, Sanford EM, Roels S, White J, Greshock J, Schlegel R, Lipson D, Yelensky R, Morosini D, Ross JS, Collisson E, Peters M, Stephens PJ, Miller VA. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov*. 2015 Aug;5(8):850–9.
26. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzutilo EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(Suppl_8):viii5–15.
27. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012 Sep 27;489(7417):519–25.
28. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Jul 31;511(7511):543–50.
29. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192–237.
30. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, Colasacco C, Dacic S, Hirsch FR, Kerr K, Kwiatkowski DJ, Ladanyi M, Nowak JA, Sholl L, Temple-Smolkin R, Solomon B, Souter LH, Thunnissen E, Tsao MS, Ventura CB, Wynes MW, Yatabe Y. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Mar;142(3):321–46.
31. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Treat Res*. 2016;170:47–75.
32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0 [Internet]. AWMF-Registernummer: 020/007OL; 2018 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>
33. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim Y-C, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M, PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 16;377(20):1919–29.

34. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Griffioen G, Senthil S, Swaminath A, Kopeck N, Liu M, Moore K, Currie S, Bauman GS, Warner A, Senan S. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019 May 18;393(10185):2051–8.
35. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
36. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995 Oct 7;311(7010):899–909.
37. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH, Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):92–8.
38. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*. 1990 Jan 3;82(1):4–6.
39. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun;9(6):669–76.
40. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, Langer CJ, DeVore RF, Gaudreault J, Damico LA, Holmgren E, Kabbinavar F. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2184–91.
41. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2542–50.
42. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Gorbunova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Czyzewicz G, Orlov SV, Lewanski CR, Thomas M, Bidoli P, Dakhil S, Gans S, Kim J-H, Grigorescu A, Karaseva N, Reck M, Cappuzzo F, Alexandris E, Sashegyi A, Yurasov S, Pérol M. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 23;384(9944):665–73.
43. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann C-N, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S, LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):143–55.
44. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leigh NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA, National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint

Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 10;36(17):1714–68.

45. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
46. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
47. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinarav F, Frontera OA, De Marinis F, Turna H, Lee J-S, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR, OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 21;389(10066):255–65.
48. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR, KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 10;375(19):1823–33.
49. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leal TA, Riess JW, Jensen E, Zhao B, Pietanza MC, Brahmer JR. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50 . *J Clin Oncol*. 2021 Apr 19;JCO2100174.
50. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC, KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
51. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csőszi T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM, KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2040–51.
52. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G, KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 May 4;393(10183):1819–30.
53. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa

- A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L, Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239–46.
54. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang J-J, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):947–57.
 55. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai C-M, Boyer M, Su W-C, Bannouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327–34.
 56. Park K, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC-H, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim S-W, Laskin J, Kim D-W, Arvis CD, Kölbeck K, Laurie SA, Tsai C-M, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577–89.
 57. Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1454–66.
 58. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su W-C, Gray JE, Lee S-M, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS, FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 11;378(2):113–25.
 59. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin M-C, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenzov Y, Soria J-C, FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020 02;382(1):41–50.
 60. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu C-P, O'Byrne K, Feng J, Lu S, Huang Y, Geater SL, Lee KY, Tsai C-M, Gorbunova V, Hirsh V, Bannouna J, Orlov S, Mok T, Boyer M, Su W-C, Lee KH, Kato T, Massey D, Shahidi M, Zazulina V, Sequist LV. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):141–51.

61. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F, PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167–77.
62. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, Ou S-HI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T, ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 31;377(9):829–38.
63. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, Novello S, Bearz A, Gautschi O, Mok T, Nishio M, Scagliotti G, Spigel DR, Deudon S, Zheng C, Pantano S, Urban P, Massacesi C, Viraswami-Appanna K, Felip E. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):874–86.
64. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, Gainor JF, Johnson M, Dietrich J, James LP, Clancy JS, Chen J, Martini J-F, Abbattista A, Solomon BJ. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590–9.
65. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Bearz A, Lin C-C, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Seto T, James LP, Clancy JS, Abbattista A, Martini J-F, Chen J, Peltz G, Thurm H, Ou S-HI, Shaw AT. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1654–67.
66. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, Hochmair MJ, Li JY-C, Chang G-C, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim D-W, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Popat S. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 22;379(21):2027–39.
67. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW, Iafrate AJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963–71.
68. Michels S, Massutí B, Schildhaus H-U, Franklin J, Sebastian M, Felip E, Grohé C, Rodriguez-Abreu D, Abdulla DSY, Bischoff H, Brandts C, Carcereny E, Corral J, Dingemans A-MC, Pereira E, Fassunke J, Fischer RN, Gardizi M, Heukamp L, Insa A, Kron A, Menon R, Persigehl T, Reck M, Riedel R, Rothschild SI, Scheel AH, Scheffler M, Schmalz P, Smit EF, Limburg M, Provencio M, Karachaliou N, Merkelbach-Bruse S, Hellmich M, Nogova L, Büttner R, Rosell R, Wolf J. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol*. 2019 Jul;14(7):1266–76.
69. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, de Braud F, Rolfo C, Ahn M-J, Wolf J, Seto T, Cho BC, Patel MR, Chiu C-H, John T, Goto K, Karapetis CS, Arkenau H-T, Kim S-W, Ohe Y, Li Y-C, Chae YK, Chung CH, Otterson GA, Murakami H, Lin C-C, Tan DSW, Prenen H, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Doebele RC, trial investigators. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*.

2020 Feb;21(2):261–70.

70. Yun MR, Kim DH, Kim S-Y, Joo H-S, Lee YW, Choi HM, Park CW, Heo SG, Kang HN, Lee SS, Schoenfeld AJ, Drilon A, Kang S-G, Shim HS, Hong MH, Cui JJ, Kim HR, Cho BC. Repotrectinib Exhibits Potent Antitumor Activity in Treatment-Naïve and Solvent-Front-Mutant ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020 Jul 1;26(13):3287–95.
71. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, Giannone V, D'Amelio AM, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1307–16.
72. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet P-J, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim T-M, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS, GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 03;383(10):944–57.
73. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, McCoach CE, Gautschi O, Besse B, Cho BC, Peled N, Weiss J, Kim Y-J, Ohe Y, Nishio M, Park K, Patel J, Seto T, Sakamoto T, Rosen E, Shah MH, Barlesi F, Cassier PA, Bazhenova L, De Braud F, Garralda E, Velcheti V, Satouchi M, Ohashi K, Pennell NA, Reckamp KL, Dy GK, Wolf J, Solomon B, Falchook G, Ebata K, Nguyen M, Nair B, Zhu EY, Yang L, Huang X, Olek E, Rothenberg SM, Goto K, Subbiah V. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 27;383(9):813–24.
74. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchsacher GL, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD, trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):271–82.
75. Canon J, Rex K, Saiki AY, Mohr C, Cooke K, Bagal D, Gaida K, Holt T, Knutson CG, Koppada N, Lanman BA, Werner J, Rapaport AS, San Miguel T, Ortiz R, Osgood T, Sun J-R, Zhu X, McCarter JD, Volak LP, Houk BE, Fakih MG, O'Neil BH, Price TJ, Falchook GS, Desai J, Kuo J, Govindan R, Hong DS, Ouyang W, Henary H, Arvedson T, Cee VJ, Lipford JR. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*. 2019;575(7781):217–23.
76. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C, Bernhardt C, Losem C, Stenzinger A, Heukamp LC, Büttner R, Marschner N, Jänicke M, Fleitz A, Spring L, Sahlmann J, Karatas A, Hipper A, Weichert W, Heilmann M, Sadjadian P, Gleiber W, Grah C, Waller CF, Reck M, Rittmeyer A, Christopoulos P, Sebastian M, Thomas M, CRISP Registry Group. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*. 2021 Feb;152:174–84.
77. Mikes RE, Jordan F, Hutarew G, Studnicka M. First line crizotinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearranged squamous cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015 Dec;90(3):614–6.

78. Huang T, Engelmann BJ, Morgan RM, Absher KJ, Kolesar JM, Villano JL. EML4-ALK rearrangement in squamous cell carcinoma shows significant response to anti-ALK inhibitor drugs crizotinib and alectinib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 May;81(5):965–8.
79. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, Camidge R, Narayanan V, Doebele RC, Besse B, Remon-Masip J, Janne PA, Awad MM, Peled N, Byoung C-C, Karp DD, Van Den Heuvel M, Wakelee HA, Neal JW, Mok TSK, Yang JCH, Ou S-HI, Pall G, Froesch P, Zalcman G, Gandara DR, Riess JW, Velcheti V, Zeidler K, Diebold J, Früh M, Michels S, Monnet I, Popat S, Rosell R, Karachaliou N, Rothschild SI, Shih J-Y, Warth A, Muley T, Cabillic F, Mazières J, Drilon A. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol*. 2017 May 1;35(13):1403–10.
80. Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Kunimasa K, Fujita S, Kaji R, Notohara K, Imai Y, Tachikawa R, Tomii K, Korogi Y, Iwasaku M, Nishiyama A, Ishida T. How sensitive are epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for squamous cell carcinoma of the lung harboring EGFR gene-sensitive mutations? *J Thorac Oncol*. 2013 Jan;8(1):89–95.
81. Mamesaya N, Nakashima K, Naito T, Nakajima T, Endo M, Takahashi T. ALK-rearranged lung squamous cell carcinoma responding to alectinib: a case report and review of the literature. *BMC Cancer*. 2017 Jul 6;17(1):471.
82. Li Q, Wu J, Yan L-X, Huang J-W, Zhang Z, Zhang J-E, Gao X-L, Luo Z-R, Liu J, Yang S-F, Liu Y-H. ALK and ROS1 Double-Rearranged Lung Squamous Cell Carcinoma Responding to Crizotinib Treatment: A Case Report. *J Thorac Oncol*. 2017 Dec;12(12):e193–7.
83. Schwab R, Petak I, Kollar M, Pinter F, Varkondi E, Kohanka A, Barti-Juhasz H, Schönleber J, Brauswetter D, Kopper L, Urban L. Major partial response to crizotinib, a dual MET/ALK inhibitor, in a squamous cell lung (SCC) carcinoma patient with de novo c-MET amplification in the absence of ALK rearrangement. *Lung Cancer*. 2014 Jan;83(1):109–11.
84. Nogova L, Sequist LV, Perez Garcia JM, Andre F, Delord J-P, Hidalgo M, Schellens JHM, Cassier PA, Camidge DR, Schuler M, Vaishampayan U, Burris H, Tian GG, Campone M, Wainberg ZA, Lim W-T, LoRusso P, Shapiro GI, Parker K, Chen X, Choudhury S, Ringeisen F, Graus-Porta D, Porter D, Isaacs R, Buettner R, Wolf J. Evaluation of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Genetic Alterations in Fibroblast Growth Factor Receptors: Results of a Global Phase I, Dose-Escalation and Dose-Expansion Study. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 10;35(2):157–65.
85. Schuler M, Cho BC, Sayehli CM, Navarro A, Soo RA, Richly H, Cassier PA, Tai D, Penel N, Nogova L, Park SH, Schostak M, Gajate P, Cathomas R, Rajagopalan P, Grevel J, Bender S, Boix O, Nogai H, Ocker M, Ellinghaus P, Joerger M. Rogaratinib in patients with advanced cancers selected by FGFR mRNA expression: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):1454–66.
86. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, Falchook GS, Price TJ, Sacher A, Denlinger CS, Bang Y-J, Dy GK, Krauss JC, Kuboki Y, Kuo JC, Coveler AL, Park K, Kim TW, Barlesi F, Munster PN, Ramalingam SS, Burns TF, Meric-Bernstam F, Henary H, Ngang J, Ngarmchamnanrith G, Kim J, Houk BE, Canon J, Lipford JR, Friberg G, Lito P, Govindan R, Li BT. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1207–17.

87. Riely GJ, Neal JW, Camidge DR, Spira AI, Piotrowska Z, Costa DB, Tsao AS, Patel JD, Gadgeel SM, Bazhenova L, Zhu VW, West HL, Mekhail T, Gentzler RD, Nguyen D, Vincent S, Zhang S, Lin J, Bunn V, Jin S, Li S, Janne PA. Activity and Safety of Mobocertinib (TAK-788) in Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations From a Phase 1/2 Trial. *Cancer Discov.* 2021 Feb 25;
88. Heymach J, Negrao M, Robichaux J, Carter B, Patel A, Altan M, Gibbons D, Fossella F, Simon G, Lam V, Blumenschein G, Tsao A, Kurie J, Mott F, Jenkins D, Mack D, Feng L, Roeck B, Yang Z, Papadimitrakopoulou V, Elamin Y. OA02.06 A Phase II Trial of Poziotinib in EGFR and HER2 exon 20 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology.* 2018 Oct 1;13(10):S323–4.
89. Yun J, Lee S-H, Kim S-Y, Jeong S-Y, Kim J-H, Pyo K-H, Park C-W, Heo SG, Yun MR, Lim S, Lim SM, Hong MH, Kim HR, Thayu M, Curtin JC, Knoblauch RE, Lorenzi MV, Roshak A, Cho BC. Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC. *Cancer Discov.* 2020 Aug;10(8):1194–209.
90. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, Kundra R, Zhang H, Wang J, Rudolph JE, Yaeger R, Soumerai T, Nissan MH, Chang MT, Chandarlapaty S, Traina TA, Paik PK, Ho AL, Hantash FM, Grupe A, Baxi SS, Callahan MK, Snyder A, Chi P, Danila D, Gounder M, Harding JJ, Hellmann MD, Iyer G, Janjigian Y, Kaley T, Levine DA, Lowery M, Omuro A, Postow MA, Rathkopf D, Shoushtari AN, Shukla N, Voss M, Paraiso E, Zehir A, Berger MF, Taylor BS, Saltz LB, Riely GJ, Ladanyi M, Hyman DM, Baselga J, Sabbatini P, Solit DB, Schultz N. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol.* 2017 Jul;2017.
91. Janku F, Wheler JJ, Naing A, Stepanek VM, Falchook GS, Fu S, Garrido-Laguna I, Tsimberidou AM, Piha-Paul SA, Moulder SL, Lee JJ, Luthra R, Hong DS, Kurzrock R. PIK3CA mutations in advanced cancers: characteristics and outcomes. *Oncotarget.* 2012 Dec;3(12):1566–75.
92. Janku F, Hong DS, Fu S, Piha-Paul SA, Naing A, Falchook GS, Tsimberidou AM, Stepanek VM, Moulder SL, Lee JJ, Luthra R, Zinner RG, Broaddus RR, Wheler JJ, Kurzrock R. Assessing PIK3CA and PTEN in early-phase trials with PI3K/AKT/mTOR inhibitors. *Cell Rep.* 2014 Jan 30;6(2):377–87.
93. Heigener DF, Schumann C, Sebastian M, Sadjadian P, Stehle I, Märten A, Lüers A, Griesinger F, Scheffler M, Afatinib Compassionate Use Consortium (ACUC). Afatinib in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations Pretreated With Reversible EGFR Inhibitors. *Oncologist.* 2015 Oct;20(10):1167–74.
94. Schildhaus H-U, Schultheis AM, Rüschoff J, Binot E, Merkelbach-Bruse S, Fassunke J, Schulte W, Ko Y-D, Schlesinger A, Bos M, Gardizi M, Engel-Riedel W, Brockmann M, Serke M, Gerigk U, Hekmat K, Frank KF, Reiser M, Schulz H, Krüger S, Stoelben E, Zander T, Wolf J, Buettner R. MET amplification status in therapy-naïve adeno- and squamous cell carcinomas of the lung. *Clin Cancer Res.* 2015 Feb 15;21(4):907–15.
95. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, Heng JC, Dahlberg SE, Jänne PA, Verma S, Christensen J, Hammerman PS, Sholl LM. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 1;34(7):721–30.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Diagnostisches Diagramm der Lungenkrebspatienten.

Abbildung 2 Lokalisation der *EGFR*-Mutationen in der DNA.

Abbildung 3 Klinische Charakteristika der Plattenepithelkarzinompatienten.

Abbildung 4 Therapieverlauf der *EGFR*-mutierten Plattenepithelkarzinompatienten.

Abbildung 5 Überlebensanalyse.

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinische Charakteristika der Plattenepithelkarzinompatienten.

Tabelle 2 Mutationen der Plattenepithelkarzinompatienten.

Tabelle 3 Translokationen und Amplifikationen der Plattenepithelkarzinompatienten.

8 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2016 in Leipzig: Vortrag (V134) „Genomische und klinische Charakteristika von 821 Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge – ein Vergleich von NGM- und TCGA LUSC-Daten“

World Conference on Lung Cancer (WCLC) der International Association for Lung Cancer 2016 in Wien: “Analysis of Potentially Targetable Mutations in 821 Patients with Squamous cell Lung Cancer Undergoing Routine NGS-Based Molecular Diagnostics”

European Society for Medical Oncology (ESMO) Kongress 2016 in Kopenhagen: Poster Discussion Session (1213PD): „A comprehensive analysis of potentially targetable genetic aberrations and clinical findings in 821 patients with squamous-cell NSCLC – a comparison of NGM and TCGA LUSC data“