

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

FGFR1-3-Fusionen im nicht-kleinzelligen-Bronchialkarzinom

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

vorgelegt von
Andreas Christoph Stickelmann
aus Bonn

promoviert am 27.05.2026

Dekan:	Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin:	Universitätsprofessorin Dr. rer. nat. S. von Karstedt
2. Gutachterin:	Privatdozentin Dr. med. L. Nogová

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:

Herrn Prof. Dr. Jürgen Wolf
Frau PD Dr. Lucia Nogová
Frau Dr. Heather Scharpenseel

Zusätzlich beteiligt an meiner Unterstützung im Rahmen der Verfassung der Dissertationsschrift waren Mitarbeiter der Lung Cancer Group Cologne (LCGC). Die Verfassung des Manuskriptes erfolgte meinerseits ohne Unterstützungsleistungen.

Weitere Personen waren an der Erstellung 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.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden molekularpathologischen Befunde und die daraus erhobenen Daten zu Patienten mit einem diagnostizierten Lungenkrebs wurden ohne meine Mitarbeit im Labor der Abteilung für molekularpathologische Diagnostik des Instituts für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Universität zu Köln unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Sabine Merkelbach-Bruse im Rahmen der Routinediagnostik des Netzwerks Genomische Medizin (NGM) erhoben.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden epidemiologischen und klinischen Daten wurden von mir selbst erhoben. Die Zieldaten wurden in MS Excel-Tabellen aus der zentralen Datenbank des NGMs und des Institutes für Pathologie des Universitätsklinikums Köln extrahiert und dienten nach Anonymisierung als Grundlage für die weiteren Arbeitsschritte. Anschließend wurden die Datensätze exploriert, bereinigt und mit Hilfe von Python und MS Excel für eine höhere Datenanalyse prozessiert. Die statistische Auswertung der Patientenkohorte sowie entstandenen Abbildungen wurden mittels des Software-Programms SPSS 24 eigenständig erstellt.

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 17.11.2025

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen ganz persönlichen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt vorrangig Frau PD Dr. Lucia Nogová für die ausgezeichnete Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Frau Nogová stellt für mich nicht nur die Betreuerin dieser Promotionsschrift dar, sondern vielmehr auch ein Vorbild als Ärztin, Vorgesetzte und schlussendlich auch als Mensch. Ohne ihr Zutun und die Aufgeschlossenheit gegenüber meinen Fragen und Bedenken hinsichtlich des wissenschaftlichen Arbeitens wäre dieses Promotionsprojekt nicht zustande gekommen.

Auch möchte ich Frau Dr. Heather Scharpenseel meinen Dank aussprechen, die mich auf meinem Weg wesentlich mit wissenschaftlichen Daten und Materialien, mit unzähligen, sinnvollen Anregungen und oftmals auch motivierenden Worten begleitet hat.

Des Weiteren möchte ich Herrn Universitätsprofessor Dr. Jürgen Wolf meinen Dank äußern, der meine Arbeit durch seine persönlichen Bemühungen und seine vorbildliche Leitung der Studiengruppe Lung Cancer Group Cologne wesentlich beeinflusst hat.

Mein besonderer Dank geht an die gesamte Studiengruppe, der Lung Cancer Group Cologne, für die großartige Arbeitsatmosphäre und stete Hilfsbereitschaft, die mich dazu bewegt hat, die Promotion in die Wege zu leiten.

Ein besonderer Dank geht an das Institut für Pathologie der Universitätsklinik Köln für die außerordentlich gute Zusammenarbeit, die Bereitstellung unentbehrlicher Datensätze zu Patienten mit Lungenkrebs sowie die Einführung der benutzen Software FileMaker und PathoPro. Mein Dank gilt insbesondere Herrn Universitätsprofessor Dr. Reinhard Büttner sowie Frau Professorin Dr. Sabine Merkelbach-Bruse. Zwischen den Kollegen der Pathologie und der Studiengruppe ist eine beeindruckende Kooperation entstanden, von denen Wissenschaftler, Ärzte, Studenten und zuletzt auch Patienten in ganz Deutschland profitieren. Diese Arbeit wäre ohne ihre Hilfe nicht möglich gewesen, weshalb ich mich bei allen herzlich bedanken möchte.

Ich möchte mich weiterhin bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben und den Weg mit mir zusammen gegangen sind.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, Britta Schmitz und Stephan Stickelmann, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und mir auch während der Anfertigung

der Promotionsarbeit zu jeder Zeit unterstützend und liebevoll zur Seite gestanden haben. Ihnen habe ich es zu verdanken, dass ich meine eigene Kraft und mein Mitgefühl in Zukunft weiterhin anderen Menschen widmen möchte. Ich konnte immer von der Lebenserfahrung und der Empathie meiner Eltern schöpfen und wurde durch sie in besonderem Maße in meiner ärztlichen Tätigkeit bestärkt.

Zusätzlich darf ich mich besonders glücklich schätzen, einen ganz wichtigen Menschen an meiner Seite zu haben. Daher möchte ich mich in aller Verbundenheit bei meiner Zwillingschwester Elena Stickelmann bedanken, auf deren Unterstützung, Zuneigung und Freundschaft ich zu jeder Zeit bauen darf.

Allen meinen lieben Freunden danke ich besonders für ihre Unterstützung und Geduld sowie ihr Verständnis, welches an manchen Tagen notwendig war, und womit sie mir stets bestärkend zur Seite standen.

Gewidmet meinen Eltern sowie meiner Schwester.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
1. ZUSAMMENFASSUNG	12
2. EINLEITUNG	13
2.1. Grundlagen des Lungenkarzinoms	13
2.1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms	13
2.1.2. Histologie des Lungenkarzinoms	15
2.1.3. Molekulargenetik des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms	15
2.1.4. Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms	16
2.2. Therapiemöglichkeiten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms	18
2.2.1. Überblick und Therapie des lokalen Lungenkarzinoms	18
2.2.2. Therapie des metastasierten Lungenkarzinoms	20
2.2.3. Immuntherapie	21
2.2.4. Zielgerichtete Therapie	22
2.2.5. Targeted Therapy bei Patienten mit ALK (anaplastic lymphoma kinase)- Translokation	23
2.2.6. Targeted Therapy bei Patienten mit EGFR (epidermal growth factor receptor)- Mutationen	24
2.3. FGF-Rezeptor-Grundlagen	26
2.3.1. FGF und FGF-Rezeptoren	26
2.3.2. FGF-Rezeptor Signalwege und physiologische Funktionen	27
2.3.1. FGF-Rezeptor-Alterationen in humanen Neoplasien	28
a) Aktivierende Mutationen	29
b) FGFR-Genamplifikationen	29
c) Chromosomale Translokationen	30
d) FGFR-Aberrationen als Resistenzmechanismen	31
2.3.2. FGF-Rezeptor als Target und Wirkprinzip von FGFR-Inhibitoren	32
2.4. Zielsetzung und Fragestellungen der Arbeit	34
3. MATERIAL UND METHODEN	35
3.1. Form der Datenerhebung	35
3.1.1. Netzwerk Genomische Medizin	35
3.1.2. Datenerfassung und – verarbeitung	36
3.1.3. Erfassungsparameter	37
3.2. Histopathologische und molekulargenetische Aufarbeitung durch die Pathologie der Uniklinik Köln	38

3.2.1.	Tumorproben	38
3.2.2.	NGS und LUN Panel	38
3.2.3.	Archer FusionPlex	39
3.2.4.	PD-L1-Status Bestimmung	40
3.3.	Statistische Analyse	40
4.	ERGEBNISSE	40
4.1.	Demographische und klinische Charakteristika Gesamtkohorte	40
4.1.1.	Geschlechterverteilung, Altersstruktur, ECOG und Raucheranamnese	42
4.1.2.	Histologie, PD-L1 Status, Stadien und Metastasierung bei Erstdiagnose	42
4.1.3.	Therapiestrategien der Gesamtkohorte	43
4.2.	Molekulargenetische Charakteristika Gesamtkohorte	46
4.2.1.	Überblick FGFR-Fusionen	46
4.2.2.	FGFR1-Fusionen	48
4.2.3.	FGFR2-Fusionen	48
4.2.4.	FGFR3-Fusionen	49
4.2.1.	Ko-Mutationen	49
4.3.	Überlebensdaten	50
4.3.1.	Überleben Gesamtkohorte	50
4.3.1.	Überleben nach UICC Stadien	50
4.3.1.	Überleben von Patienten mit TP-53 Mutation	51
4.3.1.	Überleben von Patienten mit FGFR-Inhibitor Therapie	52
5.	DISKUSSION	53
5.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	53
5.2.	Interpretation und Relation zum bisherigen Wissenstand	54
5.2.1.	Demografische und epidemiologische Daten	54
5.2.2.	Histologische und Molekularbiologische Charakteristika	55
5.2.3.	FGFR-spezifische Ergebnisse	56
5.2.4.	Therapien	57
5.2.5.	Überlebensdaten	58
5.3.	Stärken und Schwächen	59
5.4.	Ausblick und Implikationen	61
6.	LITERATURVERZEICHNIS	62
7.	ANHANG	73
7.1.	Abbildungsverzeichnis	73

7.2.	Tabellenverzeichnis	73
7.3.	Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen	73

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ATP	Adenosintriphosphat
BRAF	B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein-4
CTNNB1	Catenin Beta 1
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EML4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HRAS	Harvey Rat sarcoma virus
HER2/ERBB2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HNSCC	Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
KEAP1	Kelch-ähnliches ECH-assoziiertes Protein 1
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Virus
LCGC	Lung Cancer Group Cologne
LIMCH1	LIM And Calponin Homology Domains 1
MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase
MAP2K1	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 1
mAb	Monoklonale Antikörpern
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
mPFS	Medianes progressionsfreies Überleben
NGM	Netzwerk Genomische Medizin
nNGM	Nationales Netzwerk Genomische Medizin
NGS	Next Generation Sequencing
NRG1	Neuregulin 1
NRAS	Neuroblastome RAS Viral (V-Ras) Oncogene Homolog
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
NTRK	Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
NUTM1	NUT midline carcinoma family member 1
PAK	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor-Rezeptor

PFS	Progressionsfreies Überleben
PD1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PI3KCA	Phosphoinositid-3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PR	Partielle Remission
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
RET	Receptor Tyrosinkinase Ret
RNA	Ribonukleinsäure
RKI	Robert-Koch-Institut
ROS1	ROS-Proto-Oncogene 1
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SD	Stable Disease
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
STK11	Serin/Threonin-Kinase 11
TACC2	Transforming Acidic Coiled-coil Containing Protein 2
TACC3	Transforming Acidic Coiled-coil Containing Protein 3
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TP53	Tumor Protein P53
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization
WT	Wildtyp
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Zusammenfassung

Einleitung: Genfusionen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (FGFR) sind selten detektierbare DNA-Alterationen in nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen. Die Prävalenz dieser Veränderung im NSCLC liegt bei etwa 1 - 2 %. Obwohl die molekulare Landschaft des NSCLC dank Next Generation Sequencing (NGS) vielfach analysiert worden ist, fehlt es an profunden Daten, welche eine Aussage über FGF-Rezeptor-Fusionen in Lungenkarzinompatienten erlauben. Die hier vorliegende retrospektive Analyse hatte das Ziel, die klinischen Charakteristika, die begleitende Molekularpathologie und Therapieverläufe von Patienten mit FGF-Rezeptor-Fusionen und fortgeschrittenen NSCLC zu untersuchen. Ein weiteres Ziel der Analyse war es, zu prüfen, ob sich Schlussfolgerungen zum Gesamtüberleben dieser speziellen Subgruppe und unter Berücksichtigung einer zielgerichteten Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie ziehen lassen.

Methoden: Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 27 Patienten mit FGFR-Genfusionen, welche im Zeitraum von Januar 2019 bis Juli 2022 diagnostiziert wurden. Alle Tumorproben von fortgeschrittenen NSCLC wurden zuerst einem Standard NGS-Screening unterzogen (LUN5- und LUN6-Panel). Waren die Proben in allen erfassten Genen als Wildtyp erfasst worden, so wurden diese einem erweiterten RNA-NGS zugeführt. Das verwendete RNA-Panel Archer® FusionPlex® umfasst FGFR1 - 3 Fusionen. Anhand von Patientenakten wurden epidemiologische, tumorspezifische und therapeutische Daten ausgewertet. Aufgrund der kleinen Patientenanzahl erfolgte vornehmlich eine deskriptive Auswertung der Patientendaten.

Ergebnisse: Die vorliegende Promotionsarbeit umfasst eine Patientenkohorte mit einem medianen Erkrankungsalter von 71,6 Jahren, welches geringfügig über dem allgemeinen Erkrankungsalter von Lungenkrebspatienten in Deutschland liegt. FGFR-Genfusionen ließen sich häufiger männlichen Patienten zuordnen (70,4 % männlich vs. 29,6 % weiblich), und eine überwiegende Mehrheit der Kohorte war mit einer positiven Raucheranamnese assoziiert (96,3 %). Zwei Drittel aller Patienten mit positiver Raucheranamnese (66,7 %) wiesen bei Erstdiagnose einen erheblichen Nikotinkonsum von mehr als 20 Packungsjahren auf. Bei vier Patienten (14,8 %) lag ein Stadium IIIA vor. Zwölf Patienten (44,4 %) wiesen ein Stadium IIIB oder IIIC nach UICC auf, bei elf Patienten lag ein Stadium IV nach UICC vor (40,7 %). Histologisch dominierte in der Analyse das Plattenepithelkarzinom in 63 % aller Fälle (versus 33,3% Adenokarzinom). Der FGF-Rezeptor 3 war am häufigsten von einer Genfusion betroffen, wobei vorrangig FGFR3::TACC3 Fusionen detektiert wurden. Zudem konnten neun Fälle von FGFR1-Fusionen (33,3 %) sowie drei Fälle von FGFR2-Fusionen (11,1 %) in dieser Analyse identifiziert werden. Es fiel auf, dass FGFR1 in allen beschriebenen Genfusionen als 3'-Bindungspartner fungierte. In der hier vorliegenden Kohorte waren platinbasierte Chemotherapien die vorherrschende Behandlungsstrategie. In 76,2 % aller Patienten wurden

konventionelle Chemotherapien durch Immun-Checkpoint-Inhibitoren ergänzt, womit die Kombination aus beiden Therapien weiterhin als Standard in dieser Patientengruppe bestätigt werden kann. Fünf Patienten erhielten eine zielgerichtete Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Erdafitinib. Die durchschnittliche Therapiedauer unter der TKI-Therapie betrug 5,36 Monate, jedoch waren entsprechende Patienten stark vorbehandelt.

Für alle 27 Patienten der Kohorte mit FGFR-Genfusionen im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom konnte ein medianes Gesamtüberleben von 24,8 Monaten veranschaulicht werden (95 %-KI 8,6 - 41,0 Monate). Aufgrund der Seltenheit derartiger Genfusionen in nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen sind valide Überlebensdaten sowohl in der vorliegenden Kohorte als auch in der Vorliteratur nur begrenzt verfügbar, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das Gesamtkollektiv an NSCLC-Patienten stark einschränkt.

Diskussion: Die vorliegende Arbeit liefert eine Reihe an Einblicken in klinische und molekularbiologische Eigenschaften fortgeschrittener nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome mit FGFR-Genfusionen und beleuchtet aktuelle sowie potenzielle neue Behandlungsmöglichkeiten dieser Tumore. Die erhobenen Befunde lassen sich größtenteils in Einklang mit bisherigen Veröffentlichungen zu FGFR-Fusionen in soliden Tumoren bringen. Die Analyse legt nahe, dass FGFR3-Genfusionen, insbesondere FGFR3::TACC3, eine dominierende Rolle auch im NSCLC spielen. FGFR1- und FGFR2-Fusionen bleiben aufgrund ihrer niedrigen Prävalenz und begrenzter Datenlage weniger klar definiert. Darüber hinaus liefert die Untersuchung erstmalig grundlegende Daten zu Therapiestrategien bei Patienten mit einem fortgeschrittenem NSCLC und FGF-Rezeptor-Genfusionen, insbesondere auch zum Einsatz von FGFR-TKI im klinischen Alltag. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass FGFR-Inhibitoren auch bei Patienten mit vorheriger systemischer Therapie vielversprechend sein und eine mögliche Lebenszeitverlängerung bewirken können. Zukünftige Studien mit paneuropäischen Analysen sind erforderlich, um die Ergebnisse zu validieren und die Übertragbarkeit auf das Gesamtkollektiv von Tumorpatienten mit FGFR-Fusionen zu ermöglichen.

2. Einleitung

2.1. Grundlagen des Lungenkarzinoms

2.1.1. Epidemiologie und Ätiologie des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung weltweit. Epidemiologische Daten der World Health Organization (WHO) unterstreichen diesen Aspekt und belegen, dass geschlechtsübergreifend keine anderen Tumorentitäten häufiger diagnostiziert werden als Tumoren der Lunge.¹ Darüber hinaus stellt das Lungenkarzinom die häufigste Todesursache aller Krebserkrankungen auf der ganzen Welt dar. Im Jahr 2020 starben 18% aller Krebspatienten an einem Lungentumor.¹ Die außerordentliche Rolle, die

das Lungenkarzinom unter soliden Tumoren einnimmt, spiegelt sich auch in Westeuropa und damit auch in Deutschland wider. Das Lungenkarzinom stellt hierzulande die dritthäufigste Tumorerkrankung unter Frauen und die zweithäufigste Tumorerkrankung unter Männern dar.

² Obwohl sich die Versorgung von Krebserkrankten in Deutschland im internationalen Vergleich auf einem hohen Niveau befindet, zeigt sich die schlechte Prognose des Lungenkarzinoms im Vergleich zu anderen Tumorentitäten stellvertretend abgebildet im 5-Jahres-Überleben. So leben nach fünf Jahren noch rund 22 % aller Frauen mit Lungenkrebs und rund 17 % aller Männer mit Lungenkrebs.²

Trotz der Unterschiede im 5-Jahres-Überleben des Lungenkarzinoms bei Männern und Frauen, entwickeln sich die Erkrankungs- und Sterberaten der beiden Geschlechter gegenläufig. Bei Frauen wird eine Zunahme der Inzidenzen und auch der Todesfälle an der Gesamtzahl aller Todesfälle beobachtet. So ist der Anteil der Todesfälle, die durch ein Lungenkarzinom bedingt sind, von 0,6 % im Jahr 1952 auf 3,3 % im Jahr 2012 gestiegen.^{2,3} Bei Männern ist ein Rückgang der Erkrankungsinzidenzen und der Todesfälle, die durch ein Lungenkarzinom bedingt sind, festzustellen, der sich auch in den kommenden Jahren fortsetzen wird. Der Anteil, der auf Lungenkrebs zurückzuführenden Todesfälle, ist bei Männern von 2,6 % im Jahr 1952 auf 7,7 % bis zum Jahr 2001 gestiegen. Hierauf zeigte sich in den letzten 20 Jahren ein Rückgang der Todesfälle bei Männern, der bis heute anhält.

³

Risikofaktoren für ein Lungenkarzinom lassen sich grundsätzlich in exogene und endogene Faktoren unterteilen. Erwartungsgemäß stellt der inhalative Konsum von Tabakprodukten den wesentlichen exogenen Risikofaktor dar. In Deutschland sind etwa neun von zehn Lungenkrebserkrankungen bei Männern und etwa sechs von zehn Erkrankungen bei Frauen auf eine aktive Raucheranamnese zurückzuführen.²

Unweigerlich führt auch Passivrauchen zu einem erhöhten Risiko für Tumore der Lunge. Nichtraucher Frauen, die in einer Partnerschaft mit rauchenden Männern leben, haben ein um etwa 20 – 30 % erhöhtes Risiko für ein Lungenkarzinom.⁴ Von den über 90 bekannten, krebserregenden Stoffen, die bei der Verbrennung von Tabak entstehen, nehmen polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), aromatische Amin und N-Nitrosamine eine entscheidende Rolle ein. In den vergangenen beiden Jahrzehnten konnte nachgewiesen werden, dass ein zunehmender Anteil an Lungenkrebspatienten aufgrund einer fallenden Prävalenz des Nikotinabusus eine negative Raucheranamnese aufweisen. Weltweit sind etwa 15 % aller männlichen Lungenkrebspatienten und 53 % aller weiblichen Lungenkrebspatienten Nicht-Raucher, insgesamt machen Nicht-Raucher etwa 25 % aller globalen Lungenkrebsfälle aus.⁵ Nieraucher weisen zudem häufiger ein Adenokarzinom auf als Raucher.⁵

Auch die chronische, zum Teil berufliche Exposition durch bestimmte Schwermetalle wie Arsen, Nickel oder Uran oder die Exposition gegenüber Asbestfasern lässt sich den exogenen Risikofaktoren eines Lungenkarzinoms zuordnen. Ferner ist das ubiquitär auf der Erdoberfläche vorkommende, radioaktive Gas Radon bei dauerhafter Belastung mit einem erhöhten Risiko für Lungenkrebs assoziiert. ⁶ Im Allgemeinen vertreten Lungenkarzinome, deren Ätiogenese auf eine berufliche oder geografisch bedingte Exposition durch krebserregende Umwelteinflüsse zurückzuführen ist, eine untergeordnete und kleine Gruppe.

2.1.2. Histologie des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom lässt sich histologisch anhand des Ausgangsepithels und der vorherrschenden Zellform unterscheiden. Als Grundlagen dieser Einteilung dienen die Klassifikationen der WHO sowie der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). ⁷ Primär erfolgt die therapeutisch relevante Einteilung in die nicht-kleinzelligen (NSCLC) und kleinzelligen Bronchialkarzinome (SCLC). Kleinzellige Bronchialkarzinome machen in Deutschland etwa 12 - 15 % aller Lungenkrebsfälle aus. ² Mittlerweile wird für die Stadieneinteilung des SCLC die Nomenklatur nach IASLC / UICC8 empfohlen, welche ab dem 01.01.2017 gültig ist. ⁸ Das kleinzellige Bronchialkarzinom zählt zu den neuroendokrinen Tumoren, weist eine hohe Zellteilungsrate auf und ist vor allem von einer frühen sowie ausgedehnten Metastasierung gekennzeichnet.

Der weitaus größte Teil von Lungenkrebsdiagnosen lässt sich dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom zuordnen. Zu den Erscheinungsformen des NSCLC werden verschiedene histologische Subtypen gezählt, wovon am häufigsten das Adenokarzinom vorkommt und etwa 43 % aller Lungenkrebsfälle ausmacht. Diese ist vor allem bei Frauen und Nichtrauchern zu finden. Es folgt das Plattenepithelkarzinom mit etwa 22 %, welches häufig mit Männern und Rauchern assoziiert ist. ⁹ Abgrenzen lässt sich auch das großzellige Bronchialkarzinom mit etwa 15 % der Neudiagnosen. Wesentlich seltener finden sich z.B. das adenosquamöse (Mischform aus Plattenepithel- und Adenokarzinom) und das sarkomatoide Karzinom. Die Häufigkeitsverteilung der übrigen Subtypen ist bei beiden Geschlechtern ähnlich. ⁹ In die vorliegende Promotionsarbeit wurden ausschließlich Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom einbezogen.

2.1.3. Molekulargenetik des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Die binäre Einteilung des Lungenkarzinoms in die zwei Entitäten NSCLC und SCLC ist seit Jahrzehnten als Standard etabliert und weiterhin von großer Relevanz. Mit der aufkommenden Möglichkeit, groß angelegte Sequenzierungen von Tumormaterial durchzuführen und damit für jeden individuellen Patienten ein genomisches Profil zu erstellen, kam es auch in der Behandlung des Lungenkarzinoms zu einem Paradigmenwechsel. Bis Mitte der 2000er Jahre waren die „state-of-the-art“ Therapien des fortgeschrittenen oder in Palliation befindlichem Lungenkarzinoms begrenzt auf platinhaltige Chemotherapien kombiniert mit Docetaxel,

Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin oder Irinotecan.¹⁰ Mit Beginn des anschließenden Jahrzehnts wurden auch in Deutschland Strukturen etabliert, welche die molekulare Heterogenität des Lungenkarzinoms weiter entschlüsseln und spezifizieren sollten. Hierdurch erhoffte man sich eine Verbesserung der verfügbaren, zielgerichteten Therapien. Ergebnis dieser Entwicklung war die Implementierung interdisziplinärer Strukturen – zum einem des Netzwerks Genomische Medizin (NGM) und einige Jahre später auf nationaler Ebene des nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM). Erklärtes Ziel dieser beiden interdisziplinären Strukturen ist es, die molekularpathologische Diagnostik fortlaufend weiterzuentwickeln und einen translationalen Wissenstransfer mit Daten zu Lungenkrebs zu generieren, die in eine schnelle Etablierung innovativer Therapien an Patienten mündet.¹¹

Die medizinische Forschung zielt unterdessen darauf ab, die Tumorgenetik eines Patienten mit Lungenkrebs so genau wie möglich zu detektieren und aufzuschlüsseln, um zielgerichtete Therapien oder Immuntherapien einsetzen zu können, welche exakt auf die entsprechende molekulargenetische und pathologische Veränderung zutreffen. Next generation sequencing erlaubt die Detektion von sogenannten Treibermutationen – genetische Veränderungen, die die onkogene Transformation einer menschlichen Zelle um ein Vielfaches beschleunigen und den Tumorzellen einen entscheidenden Wachstumsvorteil verleihen können. Pathologische Veränderungen im Tumorgenom können zum Beispiel Mutationen unterschiedlicher Art, Amplifikationen oder Rearrangements sein. Diese sind für Veränderungen des Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) detailliert unter 3.3.1 dargestellt. Inzwischen sind in vielen Teilen der Welt hochwirksame, zielgerichtete Therapien für Patienten mit Lungenkrebs verfügbar, die erst mit der Möglichkeit der Sequenzierung des Tumorgenoms entwickelt werden konnten.

2.1.4. Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Die Stadieneinteilung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms basiert ähnlich wie bei vielen soliden Tumoren auf der TNM-Klassifikation. Die TNM-Klassifikation sieht eine Einteilung des Tumors anhand der primären Ausbreitung (T), dem Lymphknotenbefall (N) und der gegebenenfalls vorhandenen Fernmetastasierung (M) vor. Jede T-, N- und M-Komponente ist weiterhin in mehrere Kategorien unterteilt (z. B. T1, T2). Auf Grundlage dieser Klassifikation lassen sich wiederum einheitliche Tumorstadien von I bis IV nach der Union internationale contre le cancer (UICC) zuordnen, welche eine entsprechende Diagnostik- und Therapieplanung sowie eine Aussage zur Prognose erlauben. Die vom 01.01.2017 bis 2024 durch die IASLC geltende TNM-Klassifikation Version 8 ist Grundlage dieser Promotionsarbeit. Sie basiert auf einer globalen Auswertung von über 94.000 Lungenkrebspatienten, welche in 16 Ländern der Welt von 1999 bis 2010 behandelt wurden.^{8,12} Das Stadium IIIA nach UICC wird zusätzlich durch eine eigene Klassifikation nach Robinson unterteilt, welche sich nach

dem N2-Lymphknotenbefall richtet und in vier Subgruppen unterteilt wird (IIIA1-IIIA4).¹³ Die vorherige Klassifikation UICC8 ist 2024 durch die IASLC unter Beachtung neuester Patientendaten revidiert und eine nun 9. Version vorgestellt worden.

Die Beschreibung der TNM-Stadien nach IASLC sowie Klassifikation UICC8 sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt:

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	▪ Carcinoma in situ
	T1	▪ größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt ▪ Minimal invasives Adenokarzinom ▪ größter Durchmesser ≤ 1 cm ▪ größter Durchmesser > 1 und ≤ 2 cm ▪ größter Durchmesser > 2 und ≤ 3 cm
	T2	▪ Durchmesser > 3 und ≤ 5 cm ▪ <u>oder</u> ▪ Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina ▪ Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> ▪ tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	▪ T2a	▪ größter Durchmesser > 3 und ≤ 4 cm
	▪ T2b	▪ größter Durchmesser > 4 und ≤ 5 cm
	T3	▪ größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm <u>oder</u> ▪ Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), N. phrenicus, parietales Perikard <u>oder</u> ▪ zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	▪ größter Durchmesser > 7 cm <u>oder</u> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina <u>oder</u> ▪ zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	▪ keine Lymphknotenmetastasen
	N1	▪ Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	▪ Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	▪ Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	▪ keine Fernmetastasen

	M1	- Fernmetastasen - separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen - Pleura mit knotigem Befall - maligner Pleuraerguss - maligner Perikarderguss
	M1a	
	M1b	isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen

Tabelle 1: Beschreibung der TNM-Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project ^{8,12}

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

Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC8 ^{8,12}

2.2. Therapiemöglichkeiten des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

2.2.1. Überblick und Therapie des lokalen Lungenkarzinoms

Die Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms ist in erster Instanz abhängig vom Stadium nach UICC. ^{14,15} Eine Therapieentscheidung ist weiterhin unter Berücksichtigung des Alters und des Allgemeinzustandes, der lungenfunktionellen Reserve und eventuell vorhandener Komorbiditäten zu treffen. Therapieentscheidungen zu Patienten mit verschiedenen Formen von Lungenkrebs sollen vorrangig durch interdisziplinäre Tumorboards getroffen werden, welche sich aus den unterschiedlichen, behandelnden Fachdisziplinen

zusammensetzt und eine kritische Abwägung aller möglichen Therapieoptionen als Aufgabe innehat.

Die Behandlung des frühen Lungenkarzinoms in den Stadien I und II erfolgt nach Ausschluss von Kontraindikationen primär operativ. Als operative Standardverfahren sind die Lobektomie, die Bilobektomie oder die Pneumonektomie zu nennen. Die Resektionsverfahren sollten durch eine ipsilaterale hiläre und mediastinale Lymphadenektomie, möglichst en bloc, ergänzt werden. Bestehen bei dem Patienten limitierende Komorbiditäten oder eine Lungenfunktionseinschränkung, so sollte als Alternative eine parenchymsparende Resektion oder eine definitive Strahlentherapie empfohlen werden.¹⁶

Patienten in Stadium IA sollen keine adjuvante Chemotherapie erhalten, da diese keinen Benefit im 5-Jahres-Überleben zeigen konnte.¹⁷ Dementgegen steht das Stadium IB, bei dem es keinen einheitlichen Konsens zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie gibt. Weisen Patienten ein hohes Rezidivrisiko und keine Komorbiditäten oder Kontraindikationen für eine Chemotherapie auf, sollte eine adjuvante platinhaltige Chemodoublette in Betracht gezogen werden.¹⁸ Dies gilt zum Beispiel für Tumore mit einer Größe von mehr als 4 cm. Eine adjuvante Bestrahlung ist dann indiziert, wenn Resektionsränder von Tumorpräparaten nicht vollständig tumorfrei sind (R1 / R2). Darüberhinaus kann die Strahlentherapie, hier speziell die stereotaktische Bestrahlung, in den Stadien IA und IB bei inoperablen Patienten als primäre Therapiemodalität in Frage kommen.

Patienten in den Stadien IIA und IIB werden in kurativer Intention behandelt. Es werden verschiedene Ansätze der erweiterten Therapie dieser Stadien angewandt, welche eine möglichst operative Entfernung des Tumors begleiten. Die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit verfügbare Evidenzlage sowie der vorherrschende Expertenkonsens werten die perioperative Systemtherapien – einschließlich neoadjuvanter chemo-immunologischer Kombinationen sowie adjuvanter Immuntherapie (bei PD-L1-Positivität)¹⁹ bzw. platinhaltiger adjuvanter Chemotherapie (bei PD-L1-Negativität) – als zentralen Bestandteil des anzustrebenden Behandlungskonzeptes. Bei Vorhandensein von molekular stratifizierbaren Alterationen (ALK-Translokationen und EGFR-Mutationen)^{20,21} und Eignung der Patienten sollten entsprechende Inhibitoren Teil der Therapiestrategie sein.

Tumore, welche nach UICC in Stadium III einzuordnen sind, bilden eine sehr heterogene Gruppe ab, die unterschiedlichen Behandlungspfaden zugeführt werden. Patienten mit einem Stadium IIIA Lungenkarzinom werden wie bereits erwähnt durch eine gesonderte Klassifikation nach Robinson abgebildet.²²

Patienten in den klinischen Stadien T3 N1, T4 N0 und T4 N0/1 werden ähnlich dem Stadium IIB behandelt und sollen primär reseziert und anschließend durch eine adjuvante, platinhaltige Chemotherapie behandelt werden. Auch bei diesen Patienten bietet sich als Alternative eine

Induktionstherapie oder Induktionsradiochemotherapie an.²³ Auch Patienten in den Stadien IIIA1 und IIIA2 erhalten postoperativ eine adjuvante Chemotherapie. Bei diesen beiden Subgruppen des Stadiums IIIA gilt, dass Lymphknotenmetastasen erst nach einer Operation und einer entsprechenden histologischen Aufarbeitung als N2 klassifiziert werden konnten. Weisen Patienten in diesem Stadium eine hohe Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression und Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)/Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Wildtyp, so sollen diese adjuvant mit dem Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab behandelt werden. Bei nachgewiesener EGFR Mutation soll bei Eignung eine initiale Chemotherapie sowie anschließend eine Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Osimertinib über drei Jahre oder bis zum Auftreten eines Progresses/Rezidivs erhalten.²⁴ Ähnliche Empfehlung gilt für Patienten mit nachgewiesener ALK-Translokation, hier erhalten die Patienten eine adjuvante Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Alectinib über zwei Jahre oder bis zum Auftreten eines Progresses/Rezidivs.²¹

Patienten der Stadien IIIA3 und IIIA4 werden einer definitiven, kurativ intendierten Radiochemotherapie zugeführt.²⁵ Bei PD-L1-positiven NSCLC beinhaltet der Behandlungsplan eine konsolidierende Immuntherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Durvalumab. Die definitive Radiochemotherapie wird häufig platinbasiert mit Cisplatin und Vinorelbin oder Etoposid durchgeführt. Bei inoperablen Patienten mit Stadium IIIA oder höheren Stadien wie IIIB oder IIIC gilt die definitive Radiochemotherapie vor allem bei fitten und in ihrer Lungenfunktion nicht eingeschränkten Patienten als Standard. Radio- und Chemotherapie sollten simultan durchgeführt werden, da ein höheres 5-Jahres-Überleben im Vergleich zu einer sequenziellen Therapie beobachtet wurde.²⁵ Hiervon kann bei älteren oder nicht fitten Patienten im Rahmen einer sequenziellen Therapie abgesehen werden.

2.2.2. Therapie des metastasierten Lungenkarzinoms

Die Diagnose von Fernmetastasen beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom erfolgt nach aktuellen Erkenntnissen bei etwa der Hälfte aller Patienten mit dieser Tumorentität. Ungeachtet der Fortschritte in der Behandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms und verschiedenster möglicher Behandlungsstrategien, gilt diese Situation weiterhin als eine unheilbare Erkrankung.²⁶ Entsprechend der Einteilung des kolorektalen Karzinoms in verschiedene Untergruppen des Stadiums IV ist im vergangenen Jahrzehnt eine ähnlich geartete Unterscheidung in oligometastatische und multipel metastasierte NSCLCs entstanden.²⁷ Die Diagnose des oligometastatischen NSCLC ist fortwährend Gegenstand intensiver Diskussionen. Bei solitären Nebennieren-, Lungen-, Zentralem Nervensystem (ZNS) -, Leber- oder Knochenmetastasen kann die Diagnose des Stadiums IVa gestellt werden, womit sich für den Patienten ein potenziell kurativer Therapieansatz eröffnet.^{12,15} Dabei gilt unweigerlich eine enge Abstimmung durch ein

interdisziplinäres Tumorboard und eine effektive systemische Therapie als Grundlage für den Erfolg einer längeren Remission in dieser besonderen Patientengruppe.

Bei der Diagnose von multiplen Metastasen und Lokalisationen wird das NSCLC dem Stadium IVb zugeordnet. Die sich anschließende Therapie ist abhängig vom Alter, dem Allgemeinzustand, der Vorbehandlung, der klinischen Symptomatik, den Komorbiditäten und dem Patientenwunsch. Des Weiteren soll bei allen Patienten im Stadium IVb eine immunhistochemische Bestimmung der PD-L1 Expression sowie die Bestimmung Therapie-relevanter Mutationen vor Einleitung einer medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen. Bei einem positiven PD-L1 Befund kann die Gabe einer Immuntherapie gegebenenfalls mit anderen systemischen Therapien erfolgen. Wird in einer molekularpathologischen Analyse des Tumormaterials eine oben bereits beschriebene Treibermutation detektiert, kann eine entsprechend stratifizierte Therapie erwogen werden. In Deutschland sollen Tumorproben auf folgende genetische Aberrationen überprüft werden (in alphabetischer Reihenfolge) ^{14,28,29}:

- Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Translokationen
- B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase (BRAF)-V600E Mutationen
- Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 18-21 Mutationen
- Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Mutationen
- Kirsten Rat Sarcoma Virus (KRAS)-G12C Mutationen
- c-Mesenchymal Epithelial Transition (c-MET) Exon 14 Skipping Mutationen
- Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) Translokationen
- Receptor Tyrosinkinase Ret (RET) Translokationen
- ROS-Proto-Oncogene 1 (ROS1) Translokationen

Werden pathologische Veränderungen in diesen Genen gefunden, so stehen verschiedenste medikamentöse Optionen zur Verfügung. Für einige der Treibermutationen oben beschrieben, wie zum Beispiel EGFR ³⁰ oder ALK ³¹, stehen bereits Zweit- und Drittlinientherapien bereit, die in unterschiedlichen Behandlungssituationen zum Einsatz kommen können.

2.2.3. Immuntherapie

Die moderne Immuntherapie, welche heutzutage bei zahlreichen soliden Neoplasien und dem klassischen Hodgkin-Lymphom zugelassen ist, basiert auf der grundlegenden Erkenntnis einer Interaktion zwischen Tumorzellen und T-Helfer- sowie zytotoxischen T-Zellen, welche einen entscheidenden Einfluss auf das Tumormikromilieu und das Wachstum von malignen Zellen nehmen kann. Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) ist ein inhibitorischer Rezeptor auf T-Zellen, der nach Bindung an seinen Liganden PD-L1 zu einer Deaktivierung („Anergisierung“) der T-Zelle führt und somit verhindert, dass sie ihre zytotoxische Wirkung auf etwaige Tumorzellen entfalten kann. Der Ligand PD-L1 wird zum einen in vielen humanen Geweben (etwa im Herzmuskelgewebe, in der Plazenta oder den Tonsillen), zum anderen auch durch Tumorzellen exprimiert, womit maligne Zellen einer entsprechenden Immunantwort durch T-

Zellen entgehen können („Immune-Escape“). Immuncheckpointinhibitoren, die sich sowohl gegen den Rezeptor PD-1, den Liganden PD-L1 sowie gegen Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein-4 (CTLA-4) richten, können die Hemmung von T-Zellen und damit den Immune-Escape von Tumorzellen aufheben.^{32–34}

In der Folge findet die zytotoxische T-Zellantwort, welche sich gegen die Tumorzelle richtet, wieder statt. Der Einsatz von immuntherapeutischen Medikamenten in der Onkologie wurde durch die Entwicklung jener monoklonalen Antikörper gegen PD-1 oder PD-L1 entscheidend vorangebracht. Im Jahr 2015 erhielten die beiden Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab ihre Zulassung als PD-1-Inhibitoren in Europa, kurze Zeit später folgte Atezolizumab als erster PD-L1-Inhibitor im Jahr 2017. Darüber hinaus sind Cemiplimab und Ipilimumab - letzterer als CTLA-4-Inhibitor – für die Therapie des NSCLCs in Deutschland zugelassen. Die einzelnen Antikörper werden vor allem abhängig von der Expression von PD-L1 auf Tumorzellen sowie der jeweiligen Histologie des Tumors eingesetzt: Wenn die Expression von PD-L1 des Tumors über 50 % beträgt, so kann die Immuntherapie sowohl in Kombination mit einer Chemotherapie als auch als Monotherapie eingesetzt werden.^{35,36} Eine kombinierte Immunchemotherapie kann dabei insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Symptomatik, einer hohen Tumorlast oder einem schnellen Voranschreiten der Erkrankung zum Einsatz kommen. Liegt die Expression des Tumors unter 50 %, so ist die Immunchemokombinationstherapie obligat.

2.2.4. Zielgerichtete Therapie

Die Therapie des Lungenkarzinoms konnte in den vergangenen beiden Jahrzehnten außerordentliche Fortschritte verzeichnen. Diese begründen sich in erster Linie in der Möglichkeit, Tumorproben so genau wie möglich zu untersuchen und damit den molekularen Genotypen jedes einzelnen Lungenkrebspatienten festzustellen. Die Informationen, welche durch Next Generation Sequencing (NGS) generiert werden können, fließen in die Therapieentscheidung mit ein und kommen dem individuellen Patienten zugute. Insbesondere die Entdeckung der bereits unter 3.1.3 beschriebenen Treibermutationen führte in der Folge sowohl beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom als auch bei anderen Tumorentitäten zur Entwicklung sogenannter zielgerichteter Medikamente. Grundlegend wird angenommen, dass auf dem Weg zum Lungenkarzinom verschiedene Mechanismen eine Rolle in der Entartung des humanen Gewebes spielen. Die Hauptmechanismen sind zum einen die aktivierende Mutation von sogenannten Onkogenen (oder auch Treibermutationen), zum anderen die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen. Die Tumorzelle wird abhängig von der Überaktivierung der Treibermutationen, erhält dadurch einen entscheidenden Wachstumsvorteil gegenüber gesundem Gewebe und kann sich rasch ausbreiten. Zielgerichtete Therapeutika versuchen genau an dieser Stelle einzugreifen, um den Wachstumsanreiz, den die Zelle durch die Überaktivierung von Onkogenen erhält, zu unterbinden. Die Therapie, welche sich gegen überaktivierte FGFR-Rezeptoren richtet,

funktioniert nach einem sehr ähnlichen Prinzip. Daher möchte ich in den zwei folgenden Absätzen anhand von zwei erprobten Therapeutika den Hintergrund und das Konzept der zielgerichteten Therapie erklären.

2.2.5.Targeted Therapy bei Patienten mit ALK (anaplastic lymphoma kinase)-Translokation

Als wichtiges Beispiel für den Einsatz von zielgerichteten Medikamenten bei selten vorkommenden genetischen Alterationen kann die Therapie mit ALK-Inhibitoren genannt werden. Von besonderer Bedeutung für die Onkologie sind insbesondere Translokationen des ALK-Gens, welche häufig in Folge einer Inversion auf dem kurzen Arm des humanen Chromosoms zwei entstehen. Dieser als genomisches Rearrangement bezeichnete Vorgang verlagert die Kinasedomäne von ALK an einen Promotorbereich von Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4 (EML4).^{37,38} Das entstandene Fusionsprotein EML4-ALK neigt dazu, Dimere zu bilden, ohne dass ein Ligand gebunden ist. Rezeptortyrosinkinasen, ebenso wie ALK, werden normalerweise durch Dimerisierung aktiviert. Die pathogenen Fusionsproteine vermitteln somit über die Dimerisierung eine dauerhafte Kinaseaktivität und überstimulieren nachfolgende Signalwege – betroffene Zellen mit dieser genetischen Veränderung erhalten einen andauernden Wachstumsreiz. ALK-Translokationen dieser Art treten beim NSCLC in etwa 4 - 5 % der Fälle auf und stellen damit eine weniger häufig auftretende wenngleich therapierbare genetische Alteration dar.^{39,40} ALK-Inhibitoren binden in der Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche der Rezeptortyrosinkinase, verhindern die übermäßige Aktivierung von nachfolgenden Signalwegen und induzieren in ALK-positiven Zellen die Apoptose. In den vergangenen Jahren wurden mehrere ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zugelassen, darunter Inhibitoren der ersten (Crizotinib)^{41,42}, zweiten (Alectinib, Ceritinib, Brigatinib)⁴³⁻⁴⁵ und dritten Generation (Lorlatinib, Ensartinib, Entrectinib).^{46,31} Einzelne Wirkstoffe (wie z.B. Crizotinib, Lorlatinib oder Entrectinib) hemmen dabei nicht nur die Tyrosinkinase-Domäne des ALK-Rezeptors sondern inhibieren auch ROS1- oder NTRK-Tyrosinkinase-Domänen, womit auch für Patienten mit genetischen Alterationen dieser Art zielgerichtete Therapien zur Verfügung stehen.^{47,48}

Für ALK-Inhibitoren lässt sich grundsätzlich zusammenfassen, dass sie gegenüber einer platin- und pemetrexed-haltigen Chemotherapie zu signifikanten Verlängerungen der progressionsfreien Überlebenszeit führen.⁴² Der aktuelle Standard in der Erstlinientherapie des ALK-positiven, metastasierten NSCLC ist Lorlatinib, ein ALK-TKI der dritten Generation. In der Phase-III-Studie CROWN wurde Lorlatinib mit dem Erstgenerations-TKI Crizotinib verglichen. Nach einem Follow-up von über fünf Jahren war das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) unter Lorlatinib weiterhin nicht erreicht, während es unter Crizotinib 9,1 Monate betrug.⁴⁹ Dies stellt das bislang längste bekannte progressionsfreie Überleben unter zielgerichteter Therapie beim NSCLC dar. Derzeit wird Neladalkib, ein ALK-TKI der vierten

Generation, als neuer Wirkstoff in laufenden klinischen Studien (Phase I/II, NCT05384626; Phase III, NCT06765109) untersucht.

2.2.6. Targeted Therapy bei Patienten mit EGFR (epidermal growth factor receptor)-Mutationen

Die Entdeckung von EGFR-Mutationen im Jahr 2004 und die Implementation von Tyrosinkinaseinhibitoren, welche sich gegen eben diese Rezeptoren richtet, gilt als Paradebeispiel der modernen Medizin und molekular stratifizierter Therapien.^{50,51} EGF-Rezeptoren sind Transmembranproteine, welche eine intrinsische Tyrosinkinaseaktivität aufweisen und nachgeschaltete Signalwege innerhalb von humanen Zellen aktivieren können.⁵² Wenn der Ligand Epidermal Growth Factor (EGF) an seinen an der Zelloberfläche liegenden Rezeptor bindet, geht dieser aus seiner inaktiven monomeren Form in ein aktives Homodimer oder – in Kombination mit anderen intrazellulären Signalproteinen – in ein Heterodimer über. Ähnlich wie bereits unter 3.2.5 für ALK-Alterationen beschrieben, führt die Dimerisierung der EGF-Rezeptorproteine zur Stimulation der intrinsischen Tyrosin-Kinase-Aktivität.⁵³ Die wichtigsten nachfolgend aktivierten Signalwege sind der Ras-Raf-MEK-ERK- sowie der PI3K-AKT-mTOR-Signalweg. Über den Ras-Raf-MEK-ERK-Signalweg wird insbesondere die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Synthese und Zellteilung gefördert. Der PI3K-AKT-mTOR-Signalweg generiert ein anti-apoptotisches Signal in der Zelle, welches den programmierten Zelluntergang verhindern kann.^{54,55} Genetische Alterationen des EGF-Rezeptors finden sich vorzugsweise in Adenokarzinomen, wobei die Frequenz dieser Veränderungen in unterschiedlichen Ethnizitäten und einigen Teilen der Welt stark variieren kann. In Kohortenanalysen deutscher Lungenkrebspatienten konnte eine Frequenz von 10 – 15 % EGFR-mutierten Tumoren nachgewiesen werden.⁵⁶ Diese Zahl findet sich auch in anderen westlichen kaukasischen Populationen wie den USA wieder.⁵⁷ In ostasiatischen Studien konnten hingegen Frequenzen weit über 50 % nachgewiesen werden, womit EGFR-mutierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinome in Ländern wie China, Korea oder Japan maßgebende Subgruppen darstellen.^{58,59} Die beiden häufigsten, aktivierenden EGFR-Alterationen, welche die Tyrosin-Kinase-Domäne des Rezeptors betreffen, sind Deletionen in Exon 19 oder Punktmutationen in Exon 21. Letzte führen dazu, dass es zu einer Aminosäuren-Substitution in Exon 21 kommt (Leucin zu Arginin am Codon 858 (L858R)). Diese beiden als klassisch bezeichneten EGFR-Mutationen bilden über 90 % aller Alterationen des EGF-Rezeptors ab.⁶⁰ Die oben bereits beschriebenen Signalwege werden durch entsprechende Mutationen konstitutiv aktiviert. Die Folge ist eine vom Liganden EGF unabhängige sowie überaktive DNA-Synthese, Zellproliferation und Anti-Apoptose.

Für den behandelnden Onkologen ist es von besonderer Bedeutung, welche Art der EGFR-Mutation bei Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen vorliegt. Bereits 2009 konnte

in der IPASS-Studie (Iressa Pan-Asia Study) eine Sensitivität von EGFR-mutierten NSCLCs gegenüber EGFR-TKI belegt werden. Hier verglich man den 1. Generations-TKI Gefitinib mit der Chemotherapie Dublette Carboplatin plus Paclitaxel.^{61,62} Wenige Monate später konnten die Ergebnisse bestätigt und insbesondere für die Subgruppen der Exon 19 Deletionen und Exon 21 Punktmutationen signifikante Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt werden.⁶³ Mittlerweile stehen mehrere Generationen von wirksamen EGFR-TKI zur Behandlung von mutationspositiven NSCLCs zur Verfügung: Die Therapie mit dem 3. Generations-TKI Osimertinib stellt die erste und am häufigsten verwendete Therapieoption dar. Osimertinib konnte insbesondere bei Exon 19 Deletionen ein verbessertes, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nachgewiesen werden.⁶⁴ Auch für T790M-Resistenzmutationen wird in deutschen Leitlinien der Einsatz von Osimertinib befürwortet. Die Empfehlungen basieren auf den Daten der AURA3-Studie, welche 2017 für Osimertinib im Resistenz-Setting ebenfalls ein verlängertes progressionsfreies Überleben nachweisen konnte.⁶⁵ Erwähnenswert sei hier noch die Möglichkeit der zielgerichteten Therapie von EGFR Exon 20 Insertionen – früher auch als „TKI-resistente“ Tumore bezeichnet. Patienten mit diesen seltenen EGFR-Mutationen können mit dem gegen den EGFR- und MET-Rezeptor gerichteten Antikörper Amivantamab therapiert werden.^{66,67} Amivantab findet seit Januar 2025 ebenfalls Anwendung in Kombination mit Lazertinib, einem Drittgenerations-TKI, als Erstlinientherapie bei nachgewiesenen EGFR-Alterationen.⁶⁸ Als dritte zugelassene Option in der Erstlinientherapie steht die Kombination aus Osimertinib und platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung, welche in der Subgruppenanalyse der FLAURA2-Studie ein deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben für Patienten mit Hirnmetastasen nachweisen konnte (mPFS 24,9 vs. 13,8 Monate).⁶⁹ Welches der aktuell empfohlenen Therapieregime eingesetzt werden soll, ist von verschiedenen Faktoren wie zum Beispiel dem Befallsmuster, dem klinischen Zustand des Erkrankten und dem Nebenwirkungsspektrum abhängig.

Zielgerichtete Therapien wie die oben genannten ALK- oder EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren konnten ihren Nutzen in den vergangenen Jahren unter Beweis stellen und stellen für das fortgeschrittene nicht-kleinzellige Lungenkarzinom eine essenzielle Säule des modernen Therapiealgorithmus dar. Einige dieser targeted therapies haben mittlerweile ihren Einzug in internationale Empfehlungen zur Erstlinientherapie bei Patienten mit entsprechenden genetischen Veränderungen gefunden. Die Personalisierung onkologischer Therapien wird sich auch in den kommenden Jahren weiter verstärken. Sie ist ein wesentlicher Grund für die Erforschung von potenziellen neuen targets und die anschließende Entwicklung neuartiger Therapeutika. Voraussetzung für diese beiden Schritte, ist die Analyse von Patienten, die von jenen neuartigen Therapien profitieren könnten. Das vorliegende Promotionsprojekt bezieht

sich auf genetische Veränderungen des Fibroblast Growth Factor Receptor, im speziellen um Genfusionen, welchen sowohl als target als auch als potenzieller Resistenzmechanismus unter anderen zielgerichteten Therapien eine Bedeutung zukommen könnte. Die Grundlagen der FGF-Rezeptorfamilien, des FGFR-Signalwegs sowie dessen Bedeutung bei der Entwicklung von malignen Tumoren sollen in den folgenden Kapiteln erläutert werden.

2.3. FGF-Rezeptor-Grundlagen

2.3.1. FGF und FGF-Rezeptoren

Fibroblasten-Wachstumsfaktoren-Rezeptoren sind Rezeptor-Tyrosinkinasen, die an Zelloberflächen exprimiert werden und durch ihre natürlichen Liganden, die Fibroblasten-Wachstumsfaktoren aktiviert werden können. Zu der FGF-Rezeptorfamilie zählen verschiedene Mitglieder, von denen FGFR1 – 4 die größte Bedeutung zukommt. FGFR sind stark konservierte Tyrosinkinaserezeptoren. Sie werden von vier verschiedenen Genen auf unterschiedlichen Chromosomen kodiert: FGFR1 auf Chromosom 8, FGFR2 auf Chromosom 10, FGFR3 auf Chromosom 4 und FGFR4 auf Chromosom 5. Die Rezeptoren der FGF-Rezeptorfamilie zeigen einen ähnlichen strukturellen Aufbau: Sie bestehen aus einer extrazellulären Bindungsstelle für ihre Liganden, einer juxtamembranären Domäne und einer intrazellulären Domäne, welche eine intrinsische Tyrosinkinaseaktivität aufweist.^{70,71} In der FGF-Rezeptorfamilie bestehen weitere Rezeptoren, wie FGFR5 und FGFR6, die allerdings weniger detailliert erforscht sind und deren Rolle den oben genannten Rezeptoren untergeordnet werden kann. Bei FGFR5 (auch FGFR1L genannt) fehlt die intrazelluläre Tyrosinkinasedomäne, dennoch konnte auch diesem Rezeptor die Möglichkeit der hochaffinen Bindung von FGF-Molekülen und der Einfluss auf die Signaltransduktion der Zelle nachgewiesen werden.^{72,73} FGFR6 (auch als FGFR3P1 bezeichnet) konnte in humanen Geweben nachgewiesen werden. Es handelt sich um ein dem FGF-Rezeptor 3 ähnliches Protein, allerdings ohne bisher geklärte Funktion.

Insbesondere die FGF-Rezeptoren 1 – 3 können durch den Prozess des alternativen Splicings bei der Translation verschiedene Isoformen aufweisen. Folge ist beispielsweise eine unterschiedliche Affinität zur Bindung von Liganden, welche vor allem gewebespezifisch variieren kann.⁷⁴

Die natürlichen Liganden der Rezeptorfamilie, die Fibroblasten-Wachstumsfaktoren, weisen eine größere Heterogenität auf und umfassen 22 unterschiedliche Moleküle (FGF1 – 14 und FGF16 – 23), welche nach ihrer Funktion und ihrem Sekretionsmodus in weitere Untergruppen eingeteilt werden können: FGF1 – 10, 16 – 18 sowie FGF20 und 22 wirken auto- oder parakrin. FGF19, 21 und 23 wirken endokrin und bilden damit eine eigene Subgruppe. Vier weitere Vertreter (FGF11 – 14) werden nicht von Zellen sezerniert, sondern verbleiben intrazellulär und haben keine bisher identifizierte Interaktion mit FGF-Rezeptoren.^{75,76}

2.3.2. FGF-Rezeptor Signalwege und physiologische Funktionen

Die Signaltransduktion des FGF-Rezeptors verhält sich ähnlich zu anderen in humanem Gewebe vorkommenden Tyrosinkinasefamilien.⁷⁷ Nach Bindung der FGF an die extrazelluläre Komponente des Rezeptors kommt es zu einer Veränderung der Konformation der intrazellulären Rezeptortyrosinkinase. Die Bindung induziert zudem eine Rezeptordimerisierung und Transautophosphorylierung der Kinasedomäne.^{74,76,78}

Der aktivierte FGF-Rezeptor ist nun selbst in der Lage Adapterproteine zu phosphorylieren, die weitere Signalkaskaden aktivieren. Durch den FGF-Rezeptor werden vier wichtige intrazelluläre Signalwege induziert, der RAS-abhängige mitogen-activated protein kinase (MAPK) sowie der RAS-unabhängige phosphoinositide 3-kinase (PI3K)–AKT Signalweg, und Phospholipase C γ (PLC γ). Auch der signal transducers and activators of transcription (STAT) Signalweg wird durch die FGFR-Kaskade induziert.^{79,80} Der FGF-Rezeptor und dessen nachgeschaltete Signalwege sind schematisch unter Abbildung 1 dargestellt.

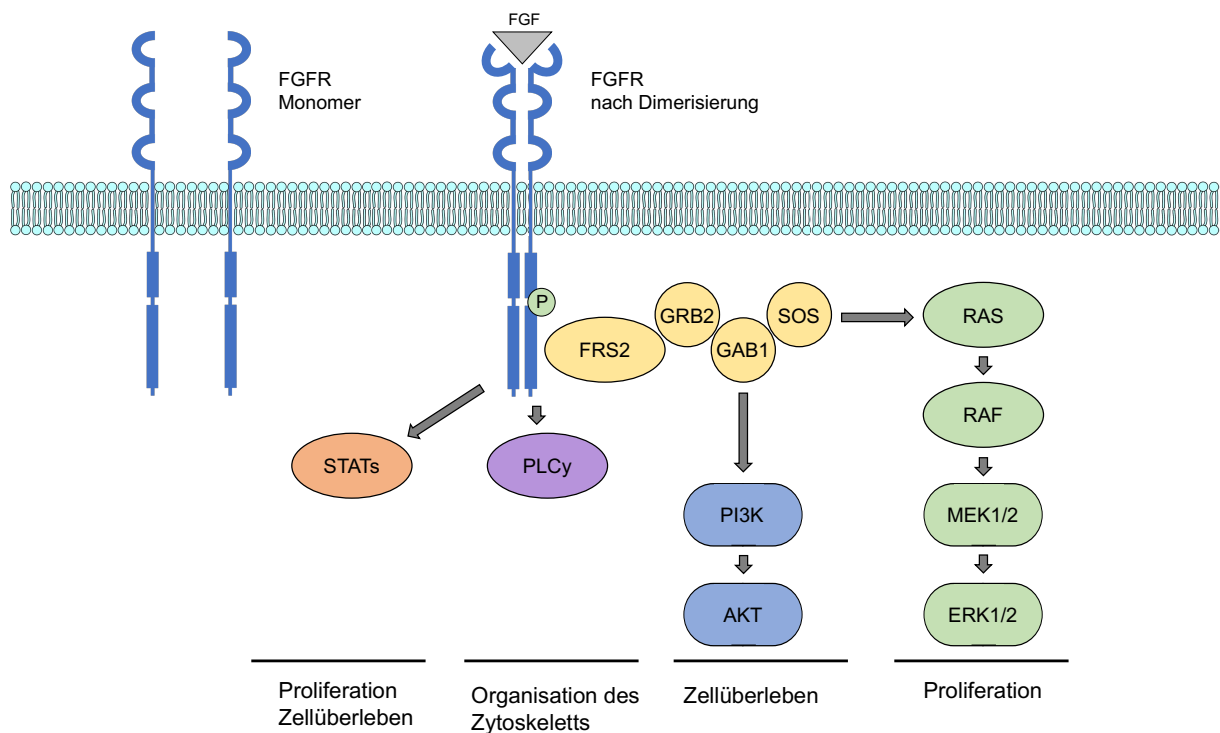


Abbildung 1: FGF-Rezeptor und nachgeschaltete Signalwege nach Gött⁸¹

Fibroblasten-Wachstumsfaktoren und ihre Rezeptoren regulieren ein breites Spektrum physiologischer zellulärer Prozesse und werden ubiquitär im menschlichen Körper exprimiert. FGF, die parakrin wirken, sind besonders in der Embryogenese aktiv und nehmen an der Zelldifferenzierung und der Entwicklung von Organen teil. FGF10 kommt beispielsweise eine besondere Bedeutung in der Entwicklung der Lunge zu. Tierversuche zeigten, dass Knock-Out Mäuse ohne das FGF10 Gen keine Lungen entwickelten und nicht lebensfähig waren.^{82,83} Es sind weiterhin mehrere Erkrankungen des Stützgewebes bekannt, die sich durch das Fehlen oder der pathologischen Veränderung von FGF-Rezeptoren oder deren Liganden

begründen. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist die Achondroplasie, die häufigste Form des Kleinwuchses, die durch eine Punktmutation im FGF-Rezeptor 3 Gen auf Chromosom 4 entsteht.⁸⁴ Auch Kraniosynostose-Syndrome wie das Pfeiffer-Syndrom beruhen auf Gain-of-function-Mutationen im FGF-Rezeptor 1 Gen.⁸⁵

Überdies sind FGF, zum Beispiel aus der unter 3.3.1 beschriebenen FGF19 Subgruppe an unterschiedlichen Stoffwechselvorgängen beteiligt. FGF23 spielt eine wichtige Rolle im Phosphathaushalt und kann im frühen Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz als Vorbote einer Hyperphosphatämie betrachtet werden.⁸⁶

Auf zellulärer Ebene nehmen FGF-Rezeptoren, ihre Liganden sowie nachfolgend aktivierte Signalwege an vielfältigen und zum Überleben der Zelle wichtigen Prozessen teil. Sie haben Einfluss auf die Differenzierung, das Wachstum sowie die Migration der Zelle und sind zusätzlich am programmierten Zelltod beteiligt.

Es ist bereits seit einigen Jahren bekannt, dass Komponenten der FGFR-Signalkaskade bei Krebserkrankungen pathologisch verändert sein können. Das onkogene Potenzial einer aberranten FGFR-Signalübertragung konnte für verschiedene Tumorentitäten bewiesen werden. Genomische Aberrationen des Signalweges können sowohl zu Beginn der Onkogenese stehen und in humanen Zellen als Treiberereignis dienen, aber auch als Escape-Mechanismus für eine sekundär erworbene Resistenz gegen andere Krebsmittel dienen. Der FGFR-Signalweg stellt folglich ein vielversprechendes Ziel in der modernen zielgerichteten Krebstherapie dar und ist Gegenstand von mehreren internationalen Studien.

2.3.1. FGF-Rezeptor-Alterationen in humanen Neoplasien

Dysregulationen FGFR-kontrollierter Signalwege konnten in hämatologischen als auch soliden Neoplasien nachgewiesen werden. Hierbei können diverse FGF-Rezeptor Aberrationen auftreten, die zu einem deregulierten und häufig überaktivem Signalweg führen:

a) FGF-Rezeptor Mutationen, die in der Transkription eines permanent aktiven Rezeptors münden oder in einer verminderten Abhängigkeit gegenüber dem Liganden FGF resultieren; b) Amplifikationen mit konsekutiver Überexpression des Rezeptors; c) Translokationen, welche eine Expression von FGFR-Fusionsproteinen begünstigen, die eine dauerhafte FGFR-Kinase Aktivität aufweisen.^{87–89} Darüber hinaus könnten FGF-Rezeptor Aberrationen als Mechanismus für sekundär erworbene Resistenzen in anderen zielgerichteten Arzneimitteln wie den EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren dienen. d) FGFR-Aberrationen als Resistenzmechanismen sollen daher in diesem Abschnitt mitbetrachtet werden.

Im Folgenden werden die Mechanismen der Dysregulation kurz zusammengefasst und aktuelle Bezüge zur verschiedenen Tumorentitäten hergestellt. Ferner sind die genetischen Alterationen, welche als Dysregulation des FGF-Rezeptors vorkommen können, unter Abbildung 2 schematisch dargestellt.

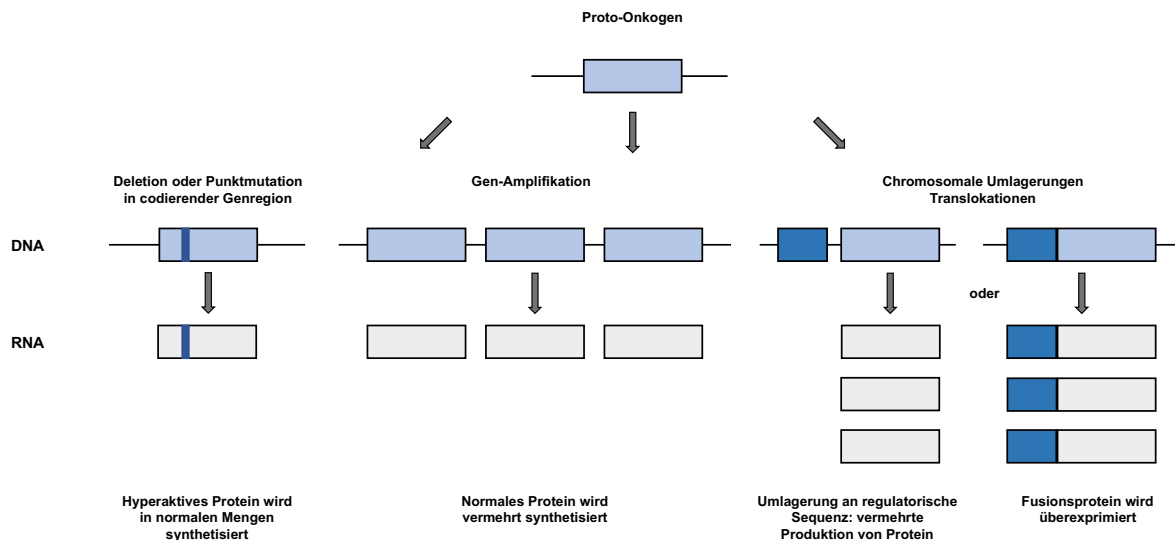


Abbildung 2: Schematische Darstellung möglicher genetischer Alterationen in der Tumorentstehung nach Barillot⁹⁰

a) Aktivierende Mutationen

Mutationen der FGF-Rezeptoren sind häufig vorkommende genetische Aberrationen in der Superfamilie der Tyrosinkinassen.^{91,92} FGFR2 und FGFR3 sind als Genloci etwas häufiger von Mutationen betroffen als FGFR1 oder FGFR4. FGFR-Mutationen können die extrazelluläre Domäne (bspw. R248C, S249C, S252W), die transmembranäre Domäne (bspw. G370C, S371C, Y373C, G380R) oder die intrazelluläre Kinasedomäne (bspw. N540S, K650E, K650M) betreffen. Für Endometriumkarzinome konnten gehäuft aktivierende FGFR2-Mutationen beobachtet werden, die die extrazelluläre Domäne oder die Kinasedomäne des Rezeptors betreffen.^{93,94} Ferner schienen FGFR2-Mutationen die Sensitivität gegenüber FGFR-Inhibitoren zu erhöhen. Betrachtet man FGFR3, so fällt ein wesentlicher Teil aller FGFR3-mutierten Tumore auf Urothelkarzinome. Die beobachteten Prävalenzen variieren in der Literatur allerdings erheblich von 10 – 36 %.^{95,96} Bemüht man internationale Datenbanken mit Informationen zu einer Vielzahl von Krebspatienten, lassen sich Frequenzen von etwa 20 % FGFR3-mutierten Urothelkarzinomen finden.^{97,98}

Für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ist bisher nur eine geringe Anzahl an umfassenden Analysen zur Frequenz von aktivierenden FGFR-Mutationen verfügbar. In Pan-Tumor-Studien des vergangenen Jahrzehnts wiesen etwa 3 % aller plattenepithelialen NSCLC eine Mutation in den Genen für FGFR2 oder FGFR3 auf.^{99–101}

b) FGFR-Genamplifikationen

Amplifikationen des FGFR-Gens können in Tumorzellen eine veränderte, meist überaktive Expression des Rezeptors hervorrufen. Als Folge der Überexpression des Rezeptors können die nachgeschalteten Signalwege von FGFR ligandenunabhängig aktiviert sein und einen unbegrenzten Wachstumsreiz in der Zelle hervorrufen. FGFR-Amplifikationen konnten

besonders im FGFR1-Gen nachgewiesen werden, wobei sich die für einzelne Entitäten beobachtete Prävalenz deutlich unterscheiden kann. Etwa 15 % von Patientinnen mit Brustkrebs weisen eine Amplifikation im FGFR1-Gen auf; Unterschiede der Prävalenz lassen sich vor allem bei Betrachtung der unterschiedlichen Subformen eines Mammakarzinoms erkennen.^{102–104} Für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom sind Amplifikationen des FGFR1-Gens vorwiegend für den plattenepithelialen Subtyp beschrieben, bei dem sich Häufigkeiten von etwa 10 – 20 % zeigen.^{105,99,106} Es konnte gezeigt werden, dass FGFR1-amplifizierte NSCLC eine höhere Sensitivität gegenüber FGFR-Inhibitoren aufwiesen.

FGFR1-Amplifikationen konnten weiterhin in plattenepithelialen Kopf-Hals-Tumoren (HNSCC), FGFR2-Amplifikationen in Magen- und Urothelkarzinomen nachgewiesen werden.

^{107–109,104}

c) Chromosomale Translokationen

Chromosomale Umlagerungen an den verschiedenen Genloci der FGF-Rezeptoren können dazu führen, dass bestimmte Proteine mit der Kinasedomäne eines FGFR fusionieren. Die Folge dieses auch als Translokation oder Rearrangement bezeichneten Prozesses ist ein Fusionsprodukt zweier Gene, die onkogene Eigenschaften besitzen können. Die Gene von FGF-Rezeptoren können an Rearrangements mit verschiedenen Genen beteiligt sein, es konnten bereits zahlreiche Partner beschrieben werden. Größere Gruppen mit demselben Fusionspartner sind dabei nur schwer auszumachen, da es sich bei Genfusionen des FGF-Rezeptors um rare Ereignisse handelt.

Das Fusionsprotein kann auf unterschiedliche Art und Weise Einfluss auf intrazelluläre Signalwege nehmen: Es kann zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung der Kinasedomäne des FGF-Rezeptors kommen, wodurch nachgeschaltete Signalwege ungehemmt stimuliert werden. Weiterhin kann das Gen durch die Umlagerung in den regulatorischen Einfluss eines starken Promotors geraten. Es kommt zu einer Überexpression des Fusionsproteins, in der Folge zu einer permanenten Dimerisierung des Fusionsprotein-FGFR-Komplexes und letztendlich ebenfalls zu einer kontinuierlichen Signalübertragung. Der Mechanismus der ungehemmten Signalübertragung ist abhängig vom betroffenen FGF-Rezeptor Gen und der Art des Fusionsproteins.

FGFR-Fusionen wurden erstmalig in high-grade Glioblastomen beschrieben, wo man das Fusionsprodukt FGFR3-TACC3 entdeckte.^{110,111} Wenig später entdeckte man die Genfusion auch in anderen soliden Tumoren, wie dem Urothelkarzinom und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom.^{112–114} Die beiden Gene liegen auf dem humanen Chromosom 4 sehr nahe beieinander, sodass eine Umlagerung zwischen ihnen typisch ist. Das Fusionsgen umfasst häufig die ersten 18 Exons von FGFR3, welche häufig mit einem kleineren Teil, nämlich den letzten sieben Exons von TACC3 zusammengelagert sind und die sogenannte Coiled-Coil Domäne von TACC3 enthalten. Dabei können variable Bruchpunkte sowohl auf Seiten von

FGFR3 als auch TACC3 entstehen. Es gibt Hinweise, dass sowohl FGFR3-TACC3-fusionierte Blasenkarzinome als auch Glioblastome in vivo möglicherweise sensibel gegenüber spezifischen FGFR-Inhibitoren sein können.^{111,113} Dies lässt den Schluss zu, dass eine onkogene Abhängigkeit von Fusionsproteinen dieser Art für bestimmte Subgruppen besteht. Unter Abbildung 3 ist die Entstehung des FGFR3-TACC3 Fusionsproteins schematisch dargestellt.

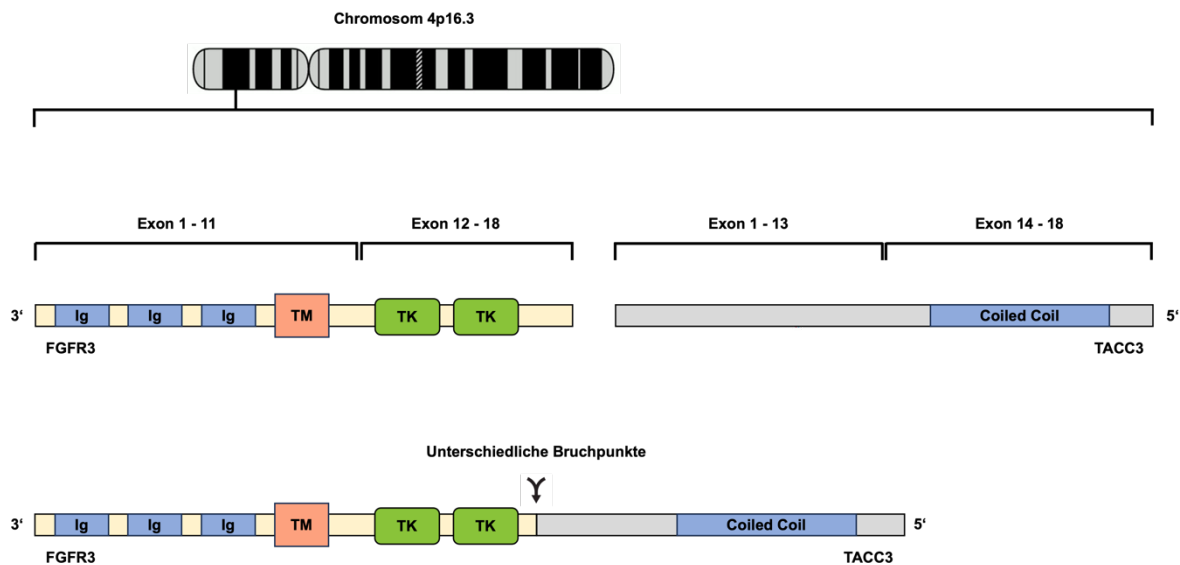


Abbildung 3: Entstehung der FGFR3-TACC3 Fusion auf Chromosom 4 nach Gött⁸¹

d) FGFR-Aberrationen als Resistenzmechanismen

Zielgerichtete Therapeutika stellen für einen Teil der Patienten mit fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen eine Option zur Verlängerung ihrer Überlebenszeit dar und bieten darüber hinaus eine meist weniger toxische Behandlung gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie. Unter der Therapie mit zielgerichteten Medikamenten treten nach einiger Zeit klinische oder bildgebende Progressse auf, die sich in verschiedenen Resistenzmechanismen begründen können. Als anschauliches Beispiel und aufgrund der bisherigen Datenlage lässt sich die Therapie mit EGFR-TKI und die damit verbundenen sekundären Resistenzen heranziehen. Unter einer laufenden EGFR-TKI-Therapie können verschiedene Mechanismen zu einer erworbenen Resistenz führen. Es können klassische und bereits intensiv erforschte EGFR-Resistenzmutationen (z. B. T790M, C797S) entstehen, die bedingt durch eine Punktmutation verhindern, dass TKI an die jeweilige Bindungstasche der Kinase anhaften. Eine weitere Möglichkeit der Resistenz gegenüber EGFR-TKI ist die potenzielle histologische Transformation eines Lungenkarzinoms, mit Beibehaltung auch ursprünglicher Resistenzmutationen wie T790M. Es ist beschrieben, dass etwa 4 – 15 % nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome unter Therapie mit gegen EGFR gerichteten

Tyrosinkinaseinhibitoren in kleinzellige Lungenkarzinome transformieren.^{115,116} Bisher wurde das Prinzip dieser Art der Resistenzentwicklung allerdings noch nicht eingehend erforscht. Als weiterer Mechanismus einer erworbenen Resistenz gilt die Aktivierung von sogenannten Bypass-Signalwegen. Als jene sind zum Beispiel MET- oder HER2-Amplifikationen beschrieben – beide genetische Aberrationen rufen die Aktivierung der nachgeschalteten MAPK- und PI3K/AKT-Signalwege hervor und umgehen die über den EGF-Rezeptor bestehende TKI-Inhibition.^{117,118} FGFR1-Amplifikationen kommen in etwa 10 % aller Brustkrebsfälle vor und konnten als mögliche Bypass-Signalwege unter einer endokrinen Therapie des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms identifiziert werden. Weiterhin konnten FGFR-Genfusionen, die ebenfalls Aktivatoren der MAPK- und PI3K/AKT-Signalwege sind, als mutmaßlich sekundär erworbene genetische Aberrationen ausgemacht werden, welche malignen Zellen einen Mechanismus zum Entkommen einer zielgerichteten Therapie mit EGFR-TKI verleihen. Es muss an dieser Stelle konstatiert werden, dass FGFR-Genfusionen seltene Veränderungen des FGFR-Gens sind. Homogene Daten zu dieser speziellen Subgruppe von soliden Tumoren existieren nur bedingt und lassen Unterschiede in den beobachteten Prävalenzen erkennen. Beispielsweise wurden im nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom Frequenzen von 0,2 – 1 % beobachtet, in denen FGFR3 mit TACC3 fusioniert war.^{114,119,120} Die Daten suggerieren, dass Fusionen dieser Art sowohl in Adeno- als auch Plattenepithelkarzinomen vorkommen – mit einer geringfügig erhöhten Frequenz in sqNSCLC.

2.3.2. FGF-Rezeptor als Target und Wirkprinzip von FGFR-Inhibitoren

Es haben sich verschiedene Konzepte zur therapeutischen Behandlung von Tumoren mit genetischen Alterationen im FGF-Rezeptor-Signalweg entwickelt: Die größte Bedeutung kommt Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zu, welche als kleine Moleküle in der Lage sind, die Kinaseaktivität des FGF-Rezeptors zu hemmen. Daneben existieren mit gegen FGF-Rezeptoren gerichteten monoklonalen Antikörpern (mAb) und der sogenannten Ligandenfalle zwei weitere bisher in geringerem Maße im klinischen Kontext untersuchte, therapeutische Ansätze, deren Erforschung in den kommenden Jahren eine Rolle spielen könnte. Ligandenfallen wirken über eine Bindung des natürlichen Bindungspartners FGF, welcher anschließend neutralisiert und an der Vermittlung der intrazellulären Signalkaskade gehindert wird. Monoklonale Antikörper wirken meist auf Ebene der Rezeptor/Ligand-Interaktion, indem sie mit hoher Affinität entweder direkt an den FGF-Rezeptor oder ebenfalls an den Liganden binden und den nachfolgenden Signalweg blockieren. Therapeutische mAbs können über eine hochaffine Bindung an spezifische FGF-Liganden oder FGFR-Isoformen binden, wovon man sich potenziell einen geringeren Toxizitätsbereich im Vergleich zu Pan-FGFR-Inhibitoren erhofft.

Tyrosinkinaseinhibitoren können im Allgemeinen in zwei Gruppen aufgeteilt werden. Die erste stellt die Gruppe der "Multitarget"-TKI dar, die die Hemmung des FGF-Rezeptors in ihr Wirkspektrum einschließen (z. B. Dovitinib oder Nintedanib). Nintedanib ist als Angiogenese-Inhibitor einzuordnen und konnte in der Zweitlinientherapie in Kombination mit Docetaxel eines fortgeschrittenen Adenokarzinoms der Lunge, geringfügig verlängerte Überlebenszeiten erzielen.^{121,122} "Multitarget"-Inhibitoren umfassen neben FGFR auch andere Rezeptortyrosinkinasen wie zum Beispiel Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR), Platelet-Derived Growth Factor-Rezeptor (PDGFR) oder auch RET, womit ein breites Wirkspektrum und eine vielfältige Anwendbarkeit in humanen Neoplasien ermöglicht wird. Durch das breitere Spektrum an zu hemmenden Rezeptortyrosinkinasen, ergibt sich zweifelsohne eine höhere Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen der zielgerichteten Therapie, während die Spezifität und damit die Effektivität der FGFR-Inhibition eher abzunehmen scheint.

Dieser Umstand führte zu der Entwicklung von hoch selektiven FGFR-Inhibitoren, deren Aktivität sich im Vergleich zu "Multitarget"-TKI auf FGF-Rezeptoren beschränkt. Ein Beispiel für diese spezifischen Wirkstoffe ist Pemigatinib, welches in Deutschland für Biliäre Karzinome und den Nachweis einer FGFR2-Genfusion nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie zugelassen ist. Andere medikamentöse Behandlungsoptionen der fortgeschrittenen biliären Karzinome sind neben zytotoxischen Chemotherapien rar, weshalb Pemigatinib bei guter klinischer Wirksamkeit in dieser Indikation ein besonderer Nutzen zukommt.¹²³

Als weiteres Beispiel aus der Gruppe der FGFR-selektiven TKI lässt sich Erdaftinib nennen, welches in den USA in der Zweitlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms mit nachgewiesener FGFR2- oder FGFR3-Alteration zugelassen ist. Es bindet als pan-FGFR-Inhibitor an die Rezeptoren FGFR1 – 4 und konnte in der oben genannten Indikation Ansprechraten von bis zu 45 % aufzeigen.^{124,125} In einer Basket-Studie, in der eine genetische Alteration im FGF-Rezeptor in Kombination mit der Diagnose eines soliden Tumors als Einschlusskriterium galt, konnte bei rund 30% der Behandelten und insgesamt 16 verschiedenen Tumorarten ein Ansprechen auf eine Therapie mit Erdaftinib erzielt werden.¹²⁶ Auch in der Indikation des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, speziell dem plattenepitheliale Subtyp, war und ist Erdaftinib Gegenstand von Studien.¹²⁷

Die Ergebnisse der oben dargestellten Studien geben Hinweise auf eine erhöhte Empfindlichkeit FGF-Rezeptor-aberranter Zelllinien in verschiedenen Tumorentitäten gegenüber FGFR-Inhibitoren. Die Entwicklung und Implementierung dieser Therapeutika im klinischen Alltag zeichnet sich als eine aussichtsreiche Möglichkeit ab, Patienten mit

fortgeschrittenen, soliden Tumoren eine neuartige Therapieoption bieten zu können. Arzneimittelstudien der vergangenen Jahre untermauern die Hypothese, dass auch Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, deren Tumorgenom eine Veränderung im FGF-Rezeptor-Signalweg aufweist, von dieser Entwicklung profitieren können. Sie liefern damit eine Begründung für die Verwendung von FGFR-Inhibitoren bei derartigen Patienten. Genetische Alterationen im FGFR-Signalweg sind selten und profunde Daten, die das Abschätzen der Häufigkeit der Veränderung bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen erlauben, fehlen.

Die vorliegende Promotionsarbeit und die damit verbundene Analyse von chromosomalen Translokationen im FGF-Rezeptor soll zu einem besseren Verständnis dieser genetischen Veränderung in nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen beitragen und den klinischen Phänotyp dieser Patienten beschreiben.

2.4. Zielsetzung und Fragestellungen der Arbeit

Genfusionen im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor sind seltene, potenziell therapierbare genetische Alterationen in soliden und hämatologischen Neoplasien.

Aufgrund der häufig noch limitierten Therapieoptionen des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, speziell des plattenepithelialen NSCLC eröffnet die Therapie mit gegen FGF-Rezeptoren gerichteten TKI eine vielversprechende Alternative bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung und eingeschränkten Therapieoptionen. Obwohl die molekulare Landschaft des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms anhand von Next Generation Sequencing für zahlreiche genomische Veränderungen eingehend analysiert werden konnte, fehlen Daten, die eine Aussage über FGF-Rezeptor Fusionen in nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen möglich machen.

Die vorliegende Untersuchung und das damit verbundene Promotionsprojekt hat das Ziel, das genetische Profil von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen mit FGF-Rezeptor-Fusionen zu analysieren. Hierbei sollen insbesondere auch die Varianten von FGFR1 - 3 Fusionen annotiert werden, erweitert durch eine Analyse zu den molekularen Eigenschaften FGFR-fusionierter Bronchialkarzinome wie zum Beispiel der Ko-Mutationen, der genauen Bruchpunkte auf DNA-Ebene sowie der entsprechenden Fusionspartner.

Ferner soll das von genetischen Veränderungen dieser Art betroffene Patientengut hinsichtlich seiner klinischen Merkmale und Eigenschaften sowie der eingesetzten Therapiemodalitäten untersucht werden.

Es soll ebenfalls untersucht werden, ob eine Aussage zum Gesamtüberleben von Patienten mit nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen und Genfusionen des FGF-Rezeptors möglich ist. Vor dem bis hierhin dargestellten Hintergrund des Promotionsprojekts sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Welche Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom weisen eine FGF-Rezeptor-Fusion auf? Welche demographischen Eigenschaften und klinischen Charakteristika lassen sich aus den erhobenen Daten für Patienten mit diesen genetischen Veränderungen ableiten?
- Welchen genetischen Hintergrund und welche Ko-Mutationen weisen Patienten mit FGFR-fusionierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen auf?
- Was sind die Manifestationen der Metastasierung bei FGFR-fusionierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen?
- Wie stellt sich das Gesamtüberleben dieser Patientenkohorte dar? Welche therapeutischen Behandlungsschritte (Chemotherapie, Immuntherapie, gezielte Therapie, Strahlentherapie) könnten einen Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit einer FGFR-Rezeptor-Fusion haben? Wie verhält sich das Überleben unter Berücksichtigung einer begleitenden FGFR-Inhibitor Therapie?

3. Material und Methoden

3.1. Form der Datenerhebung

3.1.1. Netzwerk Genomische Medizin

Das vorliegende Promotionsprojekt stützt sich auf eine retrospektive Analyse von Daten des Netzwerkes Genomische Medizin und des nationalen Netzwerkes Genomische Medizin Lungenkrebs, welche seit dem Jahr 2010 auf regionaler Ebene in Nordrhein-Westfalen (NGM) und seit 2018 auf nationaler Ebene (nNGM) genetische Daten von Lungenkrebspatienten sammeln. Das NGM wurde 2010 durch das Universitätsklinikum Köln, des dort ansässigen Institutes für Pathologie und der Lung Cancer Group Cologne (LCGC) im Zusammenschluss mit Netzwerkpartnern (niedergelassenen Onkologen und peripheren Krankenhäusern) gegründet. Wenig später folgte im Jahr 2018 mit dem nNGM die Weiterentwicklung des NGM mit Einbezug von mittlerweile 23 universitären Zentren in ganz Deutschland. Das NGM sowie auch das nNGM sammeln Daten zu molekulargenetischen und klinischen Eigenschaften sowie entsprechender diagnostischer und therapeutischer Versorgung von Patienten, die die Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms erhalten haben. Ausgangspunkt für die Implementierung des NGM und später des nNGM war der Bedarf nach einer qualitätsgesicherten und standardisierten Diagnostik innerhalb der Institute für Pathologie der Zentren in Nordrhein-Westfalen (NGM) sowie der deutschlandweiten, akademischen Zentren (nNGM). Erklärtes Ziel dieser interdisziplinären Struktur ist es, die molekularpathologische Diagnostik fortlaufend weiterzuentwickeln und einen translationalen Wissenstransfer mit Daten zu Lungenkrebs zu generieren, die in eine schnelle Etablierung moderner molekularer Testung sowie nach Möglichkeit innovativer Therapien am individuellen Patienten mündet.¹²⁸ Zu Beginn jeder Tumordiagnostik steht die Aufklärung des betroffenen Patienten.

Voraussetzung für die wissenschaftliche Nutzung der Daten des Patienten und genetischer Informationen aus der Tumorprobe ist die schriftliche Einwilligung. Liegt eine therapierelevante genetische Alteration vor, kann der behandelnde Arzt auf passende, klinische Studien und entsprechende Therapien hingewiesen werden.

3.1.2. Datenerfassung und –verarbeitung

Grundlage der retrospektiven Analyse war die Extraktion von insgesamt 4240 Patientendatensätzen aus den Datenbanken des NGM und des nNGM, die von Januar 2019 bis Juli 2022 aufgrund eines fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms und einer Genfusion im FGFR-Rezeptor (FGFR1 / FGFR2 / FGFR3) eine Diagnostik und gegebenenfalls Therapie erhalten hatten. Zuvor hatten alle Patienten im Rahmen der Routine-Diagnostik von fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen eine Sequenzierung mittels NGS auf therapierbare genetische Alterationen erhalten. Die verwendeten Panels der NGS-Routinediagnostik werden unter 4.2.2 beschrieben. Waren die Patienten in allen miterfassten Genen als Wildtyp erfasst, so konnten sie einer erweiterten Genanalyse mittels Ribonukleinsäure (RNA)-NGS zugeführt werden, in der insbesondere chromosomale Umlagerungen oder Genfusionen untersucht wurden. Das verwendete RNA-NGS Panel wird eingehend unter 4.2.3 beschrieben. Alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Erhebung und Verarbeitung von persönlichen Daten für wissenschaftliche Zwecke ab. Zusätzlich wird von Patienten, die eine molekulare Diagnostik im Rahmen des NGM erhalten, ein Einverständnis auch für begleitende Evaluationsvorhaben eingefordert, wozu alle Patienten dieser Analyse einwilligten. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand von Patientenakten, die entweder der Zentraldatenbank des NGM oder auf Nachforderung und insbesondere bei fehlendem Follow-Up bei behandelnden Ärzten, Praxen oder Krankenhäusern angefordert wurden. Bei Behandlung in der Universitätsklinik Köln konnten zusätzlich Patientenakten durch das Krankenhaus-Informationssystem Orbis abgerufen und eingesehen werden. Das entsprechende Datenflussdiagramm ist unter Abbildung 4 dargestellt.

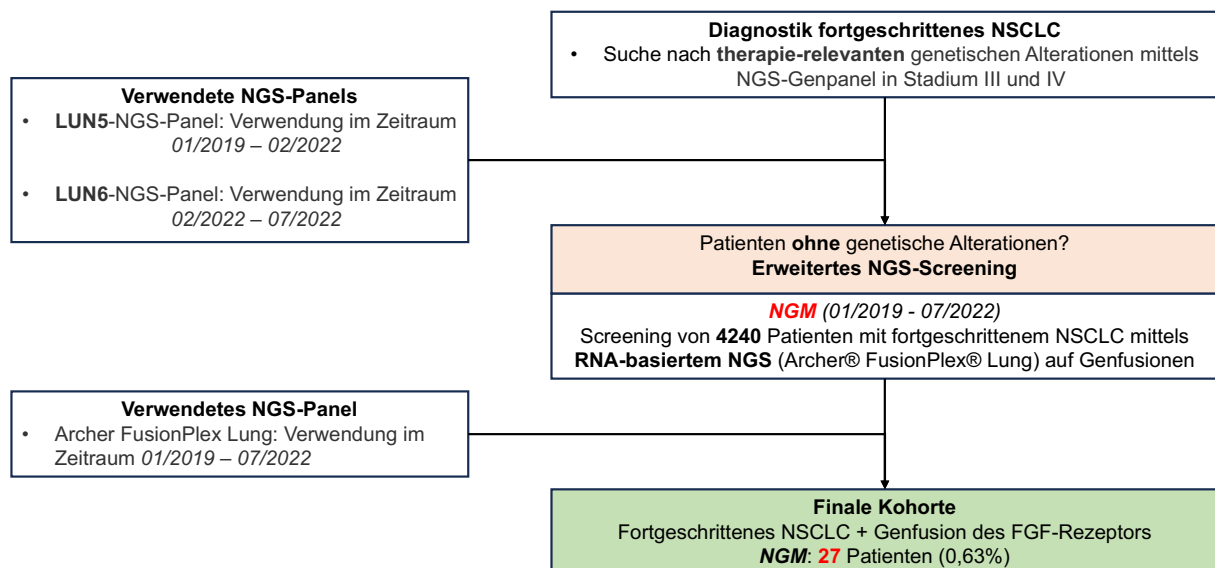


Abbildung 4: NGS-Workflow der Kohorte
Die eingesetzten NGS-Panels sind unter 4.2.2 und 4.2.3 eingehend beschrieben.

3.1.3. Erfassungsparameter

Mithilfe von Excel 2021 wird eine Liste mit den anonymisierten Informationen der selektionierten Patienten erstellt. Für die Auswertung wurden die folgenden Daten erfasst:

- Allgemeine Informationen: Datum der Erstdiagnose, Sterbedatum bzw. Datum des letzten Follow-ups
- Patientenspezifische Informationen: Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, ECOG bei Diagnosestellung
- Tumorspezifische Informationen: Histologie, TNM-Klassifikation mit Einteilung in Stadien nach UICC8 (2017), Metastasierungsorte in Stadium IIIB oder IV, FGF-Rezeptor-Genfusion mit Bindungspartner, 5' oder 3'-Bindung der FGF-Rezeptor-Genfusion, erfasste Ko-Mutationen im Beobachtungszeitraum, PD-L1 Status, Datum einer Krankheitsprogression und erfasster Re-Biopsien
- Ätiologische Faktoren: Nichtraucher, ehemaliger Raucher oder aktiver Raucher mit Angabe der pack years
- Informationen über Therapieverfahren: Art der Chemotherapie mit Zyklenanzahl (Erstlinien-, Zweitlinien-, Dritt- oder Viertlinientherapie), Immuntherapie, zielgerichtete Therapien
- Behandelndes Zentrum, Krankenhaus oder Praxis

Die Zieldaten wurden in MS Excel-Tabellen aus der zentralen Datenbank des NGM extrahiert und dienten nach Anonymisierung als Grundlage für die weiteren Arbeitsschritte. Anschließend werden die Datensätze exploriert, bereinigt und mit Hilfe von Python Version 3.11 und MS Excel für eine höhere Datenanalyse prozessiert.

3.2. Histopathologische und molekulargenetische Aufarbeitung durch die Pathologie der Uniklinik Köln

3.2.1. Tumorproben

Die molekulare Diagnostik erfolgte an Formalin-fixierten, Paraffin-gebundenen Tumorproben, die von kooperierenden Einrichtungen und dem am Universitätsklinikum Köln ansässigen Institut für Pathologie zur Verfügung gestellt wurden. Alle Tumorproben wurden zuerst histopathologisch untersucht. Die gestellte Diagnose wurde histomorphologisch durch H&E-Färbung und Immunhistochemie bestätigt. Zusätzlich wurden diese Tumorproben von mindestens zwei unabhängigen Pathologen begutachtet, um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen. Der diagnostische Workflow ist unter Abbildung 4 dargestellt.

3.2.2. NGS und LUN Panel

Alle Patienten der analysierten Kohorte wurden den nationalen und internationalen Empfehlungen auf molekulare Veränderungen untersucht.^{14,16,28} Im Rahmen des molekularen Diagnostik-Workflows für fortgeschrittene NSCLC wurden die Patienten routinemäßig mit standardisierten Next Generations Sequencing Panels (NGS) auf genetische Alterationen untersucht. In der vorliegenden Kohorte kamen dabei über den Zeitraum 2019 bis 2022 zwei verschiedene validierte Genpanels zum Einsatz: LUN5 und LUN6. Alle molekularpathologischen Untersuchungen, welche bis Anfang Februar 2022 stattfanden, wurden mit dem NGS Panel LUN5 (Qiagen, Hilden, Germany). Dieses Panel umfasst 19 Gene. Ab Februar 2022 wurde das LUN6 verwendet, welches insgesamt 26 mögliche Target-Gene umfasst. Beide Panels sind unter Tabelle 3 dargestellt.

LUN5	Exone	LUN6	Exone
Gene (n = 19)		Gene (n = 26)	
ALK	22 - 25	ALK	21-25
BRAF	11. 15	BRAF	11. 15
CTNNB1	3	CTNNB1	3
EGFR	18 - 21	EGFR	18 - 21
ERBB2	8. 19. 20	ERBB2	9. 19. 20
FGFR1	4 - 7. 10. 12 - 15	FGFR1	4-7. 10. 12-15
FGFR2	6 - 15. 18	FGFR2	6-15, 18
FGFR3	3. 7. 9. 10 (codon 429 - 471). 12 (codon 512 - 529). 14. 16. 18 (codon 769 - 807)	FGFR3	3, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 16, 18
FGFR4	3. 6. 9. 12. 13	FGFR4	3, 6, 9, 12, 13, 15, 16 (Codon 672-712)
IDH1	4	HRAS	2-4
IDH2	4	IDH1	4
KRAS	2 - 4	IDH2	4
MAP2K1	2. 3	KEAP1	2 - 6

MET	14. 16 - 19	KRAS	2 - 4
NRAS	2 - 4	MAP2K1	2. 3
PIK3CA	10. 21	MET	14. 16 - 19
PTEN	1 - 8	NRAS	2 - 4
ROS1	34 - 41	NTRK1	13-17
TP53	4 (codon 97 - 125). 5. 6. 7. 8	NTRK2	16-19
		NTRK3	15-20
		PIK3CA	8. 10. 21
		PTEN	1 - 8
		RET	10-18
		ROS1	34-41
		STK11	1-9
		TP53	2-11

Tabelle 3: Verwendete Gen-Panels in der NGS-Diagnostik

3.2.3.Archer FusionPlex

NSCLC-Tumorproben, bei denen keine klassischen Treibermutationen oder andere relevante Gene nachgewiesen werden konnten, wurden unter Verwendung von Archer® FusionPlex® (ArcherDX, Boulder, CO, USA), einem Multiplex-PCR-basierten Target-Anreicherungsverfahren, auf FGFR-Fusionsgene untersucht. Bei Archer FusionPlex handelt es sich um ein RNA-basiertes Verfahren. Für Bronchialkarzinome ist das FusionPlex Lung Panel verfügbar, welches insgesamt 17 Gene umfasst, die durch eine Genfusion alteriert sein können. Es wird an der Universitätsklinik Köln regelhaft gemäß den Anweisungen des Herstellers verwendet. ¹²⁹

Archer FusionPlex Lung
Gene (n = 17)
ALK
BRAF
EGFR
ERBB2
FGFR1
FGFR2
FGFR3
KRAS
MET
NRG1
NTRK1
NTRK2
NTRK3
NUTM1
PIK3CA
RET
ROS1

Tabelle 4: Verwendetes RNA-Panel für Fusionsdiagnostik

3.2.4. PD-L1-Status Bestimmung

Der PD-L1-Status der Tumore wurde immunhistochemisch bestimmt. Zum Einsatz kam dabei als primärer Antikörper E1L3N11 (Cell Signaling Technology, Cambridge, UK) sowie ein automatisches Färbesystem mit einem polymerbasierten Detektionskit und DAB-Chromogen (Leica Bond Polymer Refine; Leica Biosystems, Wetzlar, Deutschland).

Der PD-L1-Status wurde anhand des Tumor Proportion Score quantifiziert und objektiviert.

3.3. Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Software-Programms SPSS 29 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt und dargestellt. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven geschätzt. Als Beginn für die Berechnung des medianen Überlebens wurde das Datum der histologisch bestätigten Erstdiagnose verwendet. Als Endpunkt wurde entweder das Sterbedatum oder das letzte Follow-up gewertet. Zum Vergleich der einzelnen Kaplan-Meier-Kurven wurde der Log-Rank Test herangezogen. In dieser Analyse wurde ein Signifikanzniveau α von 0,05 bzw. 5 % gewählt. Zur Testung einer Signifikanz kamen t-Test, Chi-Quadrat-Test und der exakte Fischer-Test zum Einsatz. Als ergänzend deskriptives Maß wurde die Hazard – Ratio (HR) mit einem 95%igen Konfidenzintervall (CI) genutzt.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische und klinische Charakteristika Gesamtkohorte

	Anzahl der Patienten	%
Total (n)	27	
Alter bei Diagnose (Jahre)		
Durchschnitt	68.1	
Median	71.6	
Standardabweichung	12.7	
Intervall	36.6 - 91.6	
Geschlecht		
männlich	19	70.4
weiblich	8	29.6

Raucherstatus Erstdiagnose	bei		
nie		1	3.7
ehemalig		19	70.4
aktiv		7	25.9
Histologie			
Adenokarzinom		9	33.3
Plattenepithelkarzinom		17	63.0
Sarkomatoides Karzinom		1	3.7
PD-L1 Status			
1-49%		10	37
≥ 50%		8	29.6
negativ		9	33.3
UICC Tumorstadium			
IIIA		4	14.8
IIIB/C		12	44.4
IV		11	40.7
Metastasierung Erstdiagnose	bei		
(n = 11)			
pulmonal		4	36.6
pleural		2	18.3
hepatisch		3	27.3
zerebral		4	36.6
andere		1	0.9
nicht bekannt		4	36.6

Tabelle 5: Klinische Charakteristika Gesamtkohorte

Abk.: PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1, UICC: Union internationale contre le cancer

4.1.1. Geschlechterverteilung, Altersstruktur, ECOG und Raucheranamnese

Die für diese Promotionsarbeit vorliegende Kohorte umfasste insgesamt 27 Patienten. Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung und der demografischen Daten der Kohorte wird eine Prädominanz des männlichen Geschlechtes (70,4 %, n = 19) und des höheren Lebensalters deutlich. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 71,6 Jahren und umfasste einen Bereich von 36 bis 91 Jahre. Fünf Patienten (18,5 %) wiesen einen ECOG Performance Status von 0 auf. Weitere 13 (48,1 %) wurden als ECOG 1 eingestuft. Für die Mehrheit der Kohorte (66,6 %) konnte damit ein normaler Allgemeinzustand belegt werden.

Bei allen Patienten konnten Informationen über das Rauchverhalten gewonnen werden. Sieben Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt aktive Raucher (25,9 %). Neunzehn Patienten wurden als ehemalige Raucher (70,4 %) eingestuft und nur ein einziger Patient (3,7 %) konnte eine negative Raucheranamnese aufweisen. In 22 Fällen (81,1 % des Kollektivs) lagen Angaben über die Intensität des Nikotinkonsums vor. Dies wurde in Pack Years (PY) angegeben. Der Großteil der Raucher (66,7 %, n = 18) in der Kohorte wies mehr als 20 Pack Years (PY) auf. Vier Patienten (14,8 %) wiesen weniger als 20 PY auf. Für fünf Patienten (18,5 %) konnten keine Informationen zur Intensität des Zigarettenkonsums festgehalten werden.

4.1.2. Histologie, PD-L1 Status, Stadien und Metastasierung bei Erstdiagnose

Für alle Patienten konnte der histologische Subtyp des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bestimmt werden. Der vorherrschende histologische Subtyp war das Plattenepithelkarzinom mit insgesamt 17 Patienten (63 %). Es wurden neun Patienten (33,3 %) als Adenokarzinom diagnostiziert. Überdies gab es ein einziges sarkomatoides nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (3,7 %). Für alle Patienten lag die immunhistochemische Bestimmung der PD-L1 Expression vor. Wir teilten die Patienten in drei Untergruppen auf (PD-L1 negativ, PD-L1 1 – 49 % sowie PD-L1 $\geq$ 50 %): Als PD-L1 negativ erwiesen sich neun Patienten (33,3 %), acht Patienten (29,6 %) wiesen eine PD-L1 Expression von 1 – 49 % auf. Weitere zehn (37 %) wiesen eine PD-L1 Expression von $\geq$ 50 % auf.

Bei Erstdiagnose wiesen vier Patienten (14,8 %) ein Stadium IIIA auf, zwölf Patienten ein IIIB oder IIIC (44,4 %) und bei elf Patienten wurde ein Stadium IV Tumor (40,7 %) diagnostiziert. Der größte Teil der Kohorte (n = 23, 85,2 %) wies somit ein fortgeschrittenes Tumorleiden (UICC-Stadium $\geq$ IIIB) auf. Neun der primär metastasierten Lungenkarzinome der Kohorte (33,3 %) wiesen bei Erstdiagnose nur einzelne Organmanifestationen als Metastasen auf, wohingegen bei zwei Patienten multiple Organmanifestationen festgestellt werden mussten (7,4 %). Am häufigsten fanden sich in dieser Kohorte Metastasen im zentralen Nervensystem und der kontralateralen Lunge (jeweils 14,8 %, n = 4). Die häufigsten Metastasierungsorte sind unter Abbildung 5 aufgeführt.

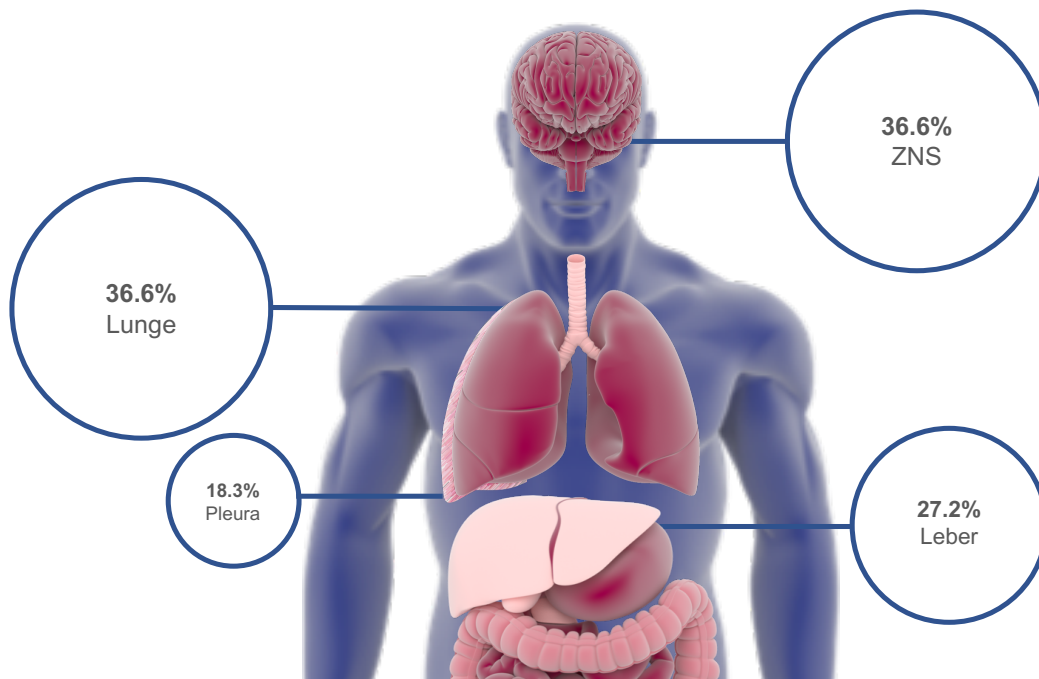


Abbildung 5: Metastasierungsmuster von Patienten im Stadium IV
Die Prozentzahlen geben den Anteil der Patienten im Stadium IV mit Metastasen an den jeweiligen Lokalisierungen an.

4.1.3. Therapiestrategien der Gesamtkohorte

	Anzahl der Patienten	%
Total (n)	27	
Platinbasierte CTx erhalten		
ja	19	70.4
nein	5	18.5
nicht bekannt	3	11.1
Immuntherapie (ICI) erhalten		
ja	21	77.8
nein	3	11.1
nicht bekannt	3	11.1
In welcher Therapielinie ICI erhalten?		
First line	16	76.2
Second line oder später	5	23.8
FGFRi-Therapie erhalten		
ja	5	18.5

nein	22	81.5
Erhaltene Therapielinien		
0 oder BSC	2	2.7
1	13	48.1
2 oder mehr	11	40.7
nicht bekannt	1	3.7

Tabelle 6: Therapieinformationen Kohorte

Abk.: BSC: Best Supportive Care, CTx: Chemotherapie, FGFRi: FGFR-Inhibitor, ICI: Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Für 26 Patienten aus der Kohorte standen Informationen zur jeweiligen Therapiestrategie zur Verfügung, für einen Patienten waren keine Informationen hinsichtlich der Therapie verfügbar. Zwei Patienten (2,7 %) erhielten nach ihrer Erstdiagnose entweder keine Therapie oder ein Best Supportive Care Konzept. Dreizehn Patienten (48, 1%) erhielten eine Therapielinie im Rahmen ihrer Erkrankung. Elf Patienten der Kohorte erhielten mindestens zwei oder mehr Therapielinien. Auch für die hier vorliegende Kohorte bestätigte sich, dass zytotoxische platinbasierte Chemotherapien weiterhin der Standard in der Behandlungsstrategie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms sind. So erhielten 19 Patienten (70,4 %) eine platinbasierte Chemotherapie, während fünf Patienten (18,5 %) andere antineoplastische Therapien erhielten.

77,8 % (n = 21) der Patienten aus dem Gesamtkollektiv haben eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) erhalten. Von diesen erhielten mehr als ¾ der Patienten (16/21; 76,2 %) die Therapie im Rahmen der Erstlinie. Fünf Patienten (5/21; 23,8 %) erhielten die Immun-Checkpoint-Blockade im Rahmen ihrer Zweitlinien- oder einer späteren Therapie. Hiervon erhielten 15 Patienten (15/21; 71,4 %) eine Therapie mit einem PD-1 Inhibitor (Pembrolizumab oder Nivolumab), während fünf Patienten (5/21; 23,8 %) mit einem PD-L1 Inhibitor behandelt wurden (Atezolizumab oder Durvalumab). Ein einziger Patient wurde mit beiden Varianten der Immun-Checkpoint-Blockade therapiert (1/21; 4,8 %).

In der analysierten Kohorte fanden sich insgesamt fünf Patienten (18,5 %), die im Rahmen der FIND-Studie (NCT03827850) eine Studientherapie mit dem selektiven FGFR-Inhibitor Erdafitinib erhielten.¹²⁷ Insgesamt waren die Patienten der Kohorte, die eine FGFR-Inhibition erhielten, stark vorthapiert, sodass die zielgerichtete Therapie meist als letzte oder vorletzte Therapiemodalität eingesetzt wurde. Drei Patienten erhielten die Studientherapie nach einem Progress unter platinbasierter Chemotherapie als Zweitlinientherapie. Zwei weitere Patienten wurden im Rahmen einer Drittlinientherapie mit Erdafitinib behandelt. Des Weiteren Patient 1 nach initialer Therapie mit dem selektiven FGFR-Inhibitor Erdafitinib eine Studienmedikation

im Rahmen der ROCOCO Studie. In dieser wurde die Kombination aus dem FGFR-Inhibitor Rogaratinib mit dem Multikinasen-Inhibitor Copanlisib bei Patienten mit Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (FGFR)-positiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren untersucht.

Für die weitere Veranschaulichung der zielgerichteten Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Erdafitinib wurde ein Swimmerplot gewählt, welcher die Behandlung der entsprechenden Patienten auf einer Zeitachse darstellt. Auf jeder Zeitachse wurde das objektive Ansprechen mit dargestellt, sofern Informationen hierzu verfügbar waren. Die Zeit in Monaten ist auf der X-Achse dargestellt. Die einzelnen Patienten wurden auf der Y-Achse abgebildet. Für drei Patienten in der Kohorte konnte ein Ansprechen dokumentiert werden. Patient 1 wies eine FGFR2::TACC2 Fusion auf und es konnte unter der Therapie mit Erdafitinib eine partielle Remission (PR) festgestellt werden. Die Patienten 3 und 4 wiesen beide eine FGFR3::TACC3 Fusion auf. Für beide Patienten konnte ein Ansprechen im Sinne einer stabilen Erkrankung (SD) dokumentiert werden. Die Patienten 2 und 3 erhielten die Therapie mit Erdafitinib sehr kurz, da sich bei beiden Patienten im Anschluss an die Initiierung der Therapie rasch eine klinische Verschlechterung und damit ein Progress einstellte. Patient 2 wies eine IKBKB::FGFR1 Fusion auf. Patient 3 wies eine FGFR3::TACC3 Fusion auf. Die durchschnittliche Zeit mit einer FGFR-Inhibitor Therapie war 5,36 Monate.

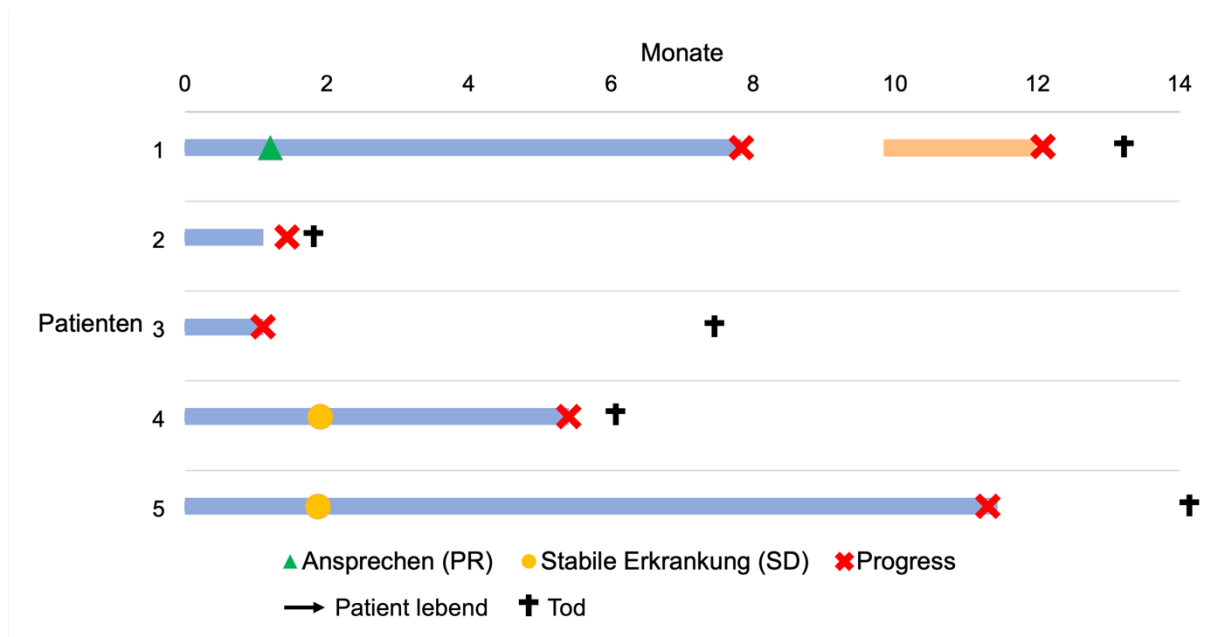


Abbildung 6: Swimmer Plot der Patienten mit FGFR-Inhibitor Therapie.

Jeder Balken stellt einen Patienten dar. **Patient 1** erhielt eine FGFR-Inhibitor Therapie (Erdafitinib, hellblau) für 7,73 Monate. Anschließend erhielt **Patient 1** eine Therapie mit Rogaratinib/Copanlisib (ROCOCO) für 4,80 Monate (orange). Der Patient verstarb 13,35 Monate nach Beginn einer FGFR-Inhibitor Therapie. **Patient 2** erhielt eine FGFR-Inhibitor Therapie (Erdafitinib, hellblau) für nur 1,09 Monate. Der Patient verstarb 1,68 Monate nach Beginn dieser Therapie. **Patient 3** erhielt eine FGFR-Inhibitor Therapie (Erdafitinib, hellblau) für 1,09 Monate. Der Patient verstarb 7,68 Monate nach Beginn dieser Therapie. **Patient 4** erhielt eine FGFR-Inhibitor Therapie (Erdafitinib, hellblau) für 6,02 Monate. Der Patient

verstarb 10,59 Monate nach Beginn dieser Therapie. **Patient 5** erhielt eine FGFR-Inhibitor Therapie (Erdafitinib, hellblau) für 11,28 Monate. Der Patient verstarb 14,70 Monate nach Beginn dieser Therapie.

4.2. Molekulargenetische Charakteristika Gesamtkohorte

4.2.1. Überblick FGFR-Fusionen

In der vorliegenden Analyse wurde ein RNA-basiertes Sequenzierungspanel verwendet, um bereits beschriebene und neuartige FGFR-Fusionen zu detektieren. Von allen 27 Patienten identifizierten wir neun Fälle mit FGFR1-Fusionen (33,3 %) und drei Fälle mit FGFR2-Fusionen (11,1 %). Der größte Teil aller Genfusionen bestand aus FGFR3-Fusionen. Es fanden sich insgesamt 15 Fusionen, welchen das FGFR3 Gen betrafen (55,5 %). Um eine Übersichtlichkeit zu wahren, wurden die verschiedenen FGFR-Fusionen und ihre entsprechenden Bindungspartner getrennt betrachtet und werden nachfolgend anhand der drei verschiedenen Rezeptoren FGFR1 – 3 beschrieben. Alle detektieren FGFR-Fusionen sind sowohl schematisch unter Abbildung 7 als auch in Hinblick auf die zwischen den Genen bestehenden Verbindungen (Circos Plot) unter Abbildung 8 dargestellt. ¹³⁰

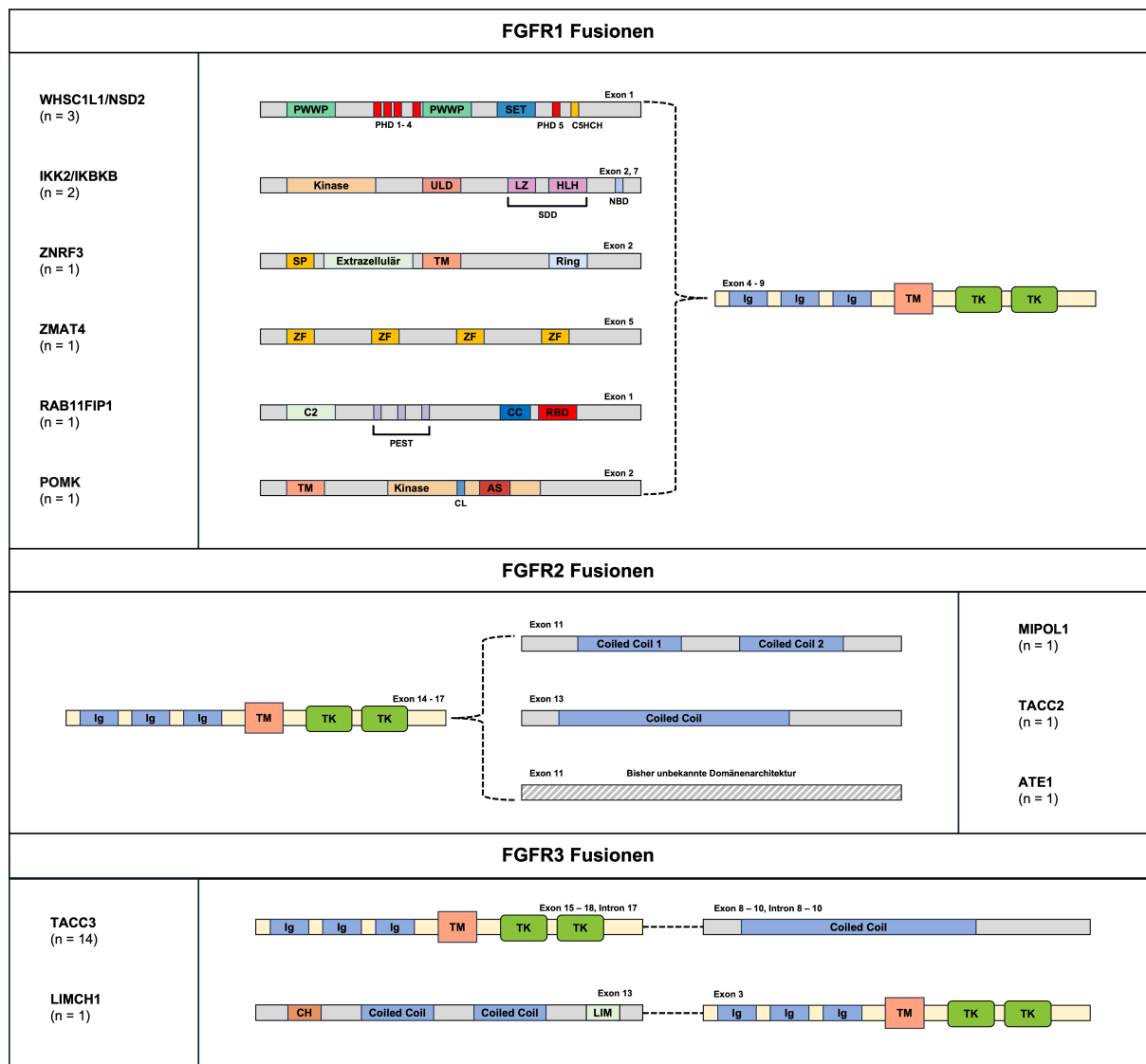


Abbildung 7: Schematische Darstellung aller detektierten Fusionsproteine mit angenommener Domänenarchitektur

Abk.: **WHSC1L1/NSD2** PWWP: Pro-Trp-Trp-Pro, PHD: plant homeo domain, C5HCH: Cys-His-rich domain. **IKK2/IKBKB** ULD: ubiquitin-like domain, LZ: Leucine zipper, HLH: Helix-Loop-Helix, NBD: NEMO-binding domain, SDD: Scaffold-dimerization domain. **ZNRF3** SP: signaling protein, TM: transmembrane domain, RING: RING domain. **ZMAT4** ZF: Zink Finger. **RAB11FIP1** C2: C2-domain, PEST: PEST domain, CC: Coiled Coil, RBD: Rab11 binding domain. **POMK** CL: catalytic loop, AS: activation segment. **ATE1** Keine Informationen zur Domänenarchitektur verfügbar. **LIMCH1** CH: CH domain, LIM: LIM domain

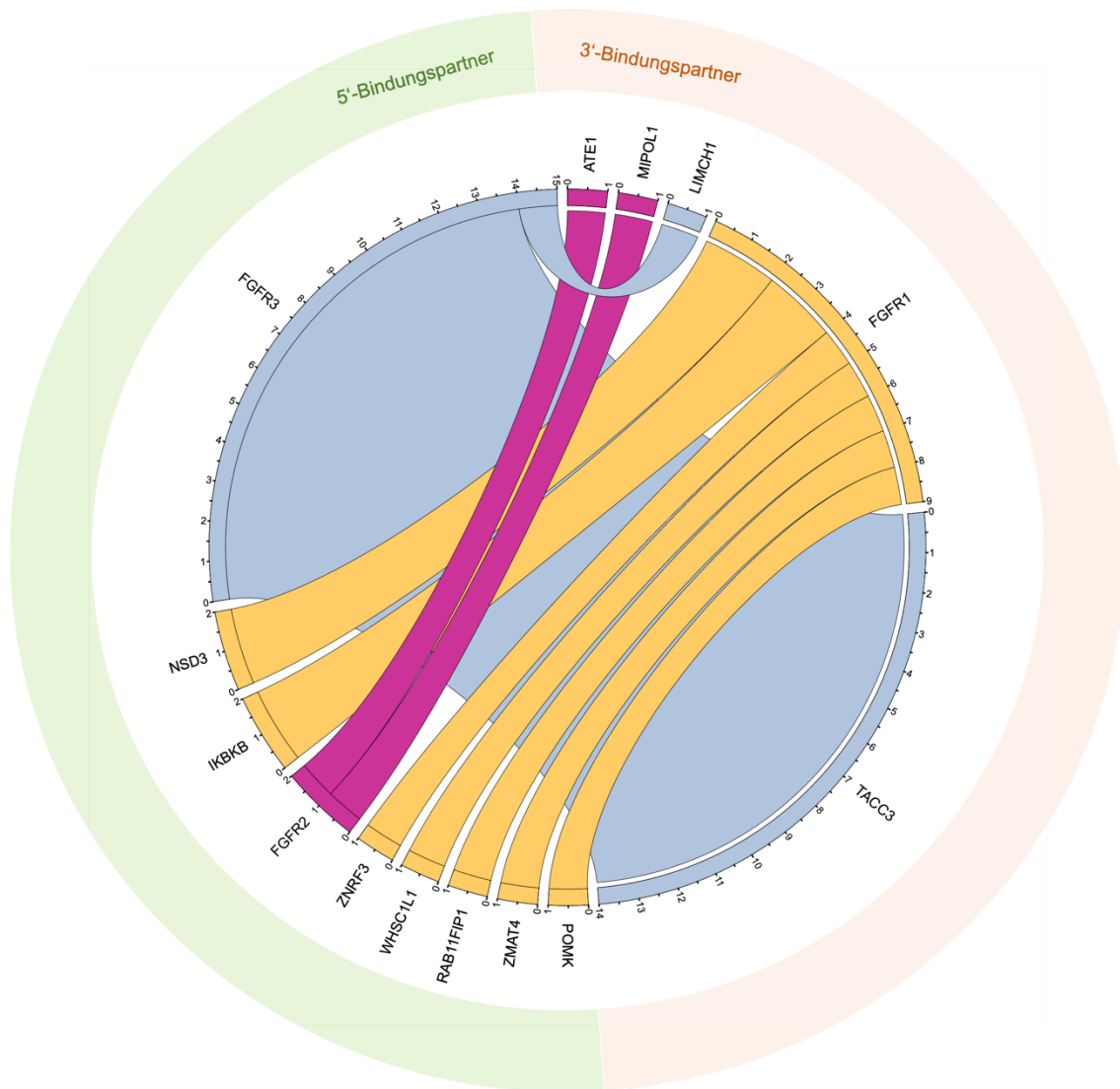


Abbildung 8: Circos Plot der analysierten FGFR-Genfusionen nach Krzywinski ¹³⁰
(angeordnet nach 5'-3'-Leserichtung)

4.2.2.FGFR1-Fusionen

Bei allen neun FGFR1-Genfusionen fungierte FGFR1 als 3'-Bindungspartner. Die häufigsten Fusionen waren WHSC1L1/NSD3::FGFR1 mit drei Fällen (11,1 %) und IKBKB::FGFR1 mit zwei Fällen (7,4 %). Alle vier weiteren Fusionen konnten jeweils nur einmal detektiert werden und können in der vorliegenden Promotionsarbeit als neuartige Genfusionen beschrieben werden. Folgende Fusionen ließen sich finden: POMK::FGFR1, RAB11FIP1::FGFR1, ZMAT4::FGFR1 und ZNRF3::FGFR1 (1/27, 3,7 %).

4.2.3.FGFR2-Fusionen

In allen FGFR2-Genfusionen diente FGFR2 (n = 3, 14,3 %) als 5'-Bindungspartner. Die Bruchpunkte der vorliegenden Genfusionen lagen für FGFR2 in Exon 14 und Exon 17. Dies führt dazu, dass die FGFR-Kinasedomäne erhalten und funktional bleibt. Folgende

Genfusionen wurden hierbei detektiert: FGFR2::ATE1, FGFR2::MIPOL1 und FGFR2::TACC2 – alle jeweils mit einem Fall (3,7 %).

4.2.4. FGFR3-Fusionen

Die Mehrheit der Patienten mit Fusionen des FGFR3-Gens (14/15, 93,3 %) war positiv für FGFR3::TACC3-Fusionen. Acht der 14 (57,1 %) Patienten mit FGFR3::TACC3-Fusionen hatten ihre 5'-Bruchpunkte im FGFR3-Exon 17, drei weitere (21,4 %) befanden sich in Exon 18. Jeweils eine Fusion (1/14, 7,1 %) wies ihren 5'-Bruchpunkt in Exon 15 und eine andere im Intron 17 auf.

Für den 3'-Partner TACC3 fanden sich die häufigsten Bruchpunkte in Exon 8 mit zwei Fällen (2/14, 14,3 %) und Exon 11 mit 8 Fällen (8/14, 57,1 %). Weitere 3'-Bruchpunkte im TACC3-Gen stellten Exon 2, Intron 8 und Intron 10 mit jeweils einem Fall dar (1/14, 7,1 %). Für einen Patienten war im Hinblick auf die betroffenen Introne und Exone keine Information verfügbar. Interessanterweise konnten FGFR3::TACC3-Fusionen vor allem in plattenepithelialen Lungenkarzinomen gefunden werden. Insgesamt wiesen zehn Patienten (10/14, 71,4 %) die Histologie eines Plattenepithelkarzinoms auf.

In einem einzigen Fall fungierte FGFR3 als 3'-Bindungspartner (1/27, 3,7 %). Die vorliegende Fusion LIMCH1::FGFR3 (LIM And Calponin Homology Domains 1) kann hier als neuartige FGFR-Fusion beschrieben werden. Die Bruchpunkte lagen für beide Gene im Exon 3.

Es fanden sich leider keine Informationen über LIMCH1::FGFR3 Fusionen. Für LIMCH1 konnte in einzelnen Publikationen belegt werden, dass es überexprimiert in gesundem und herunterreguliert in maligne entartetem Lungengewebe vorkommt.¹³¹

4.2.1. Ko-Mutationen

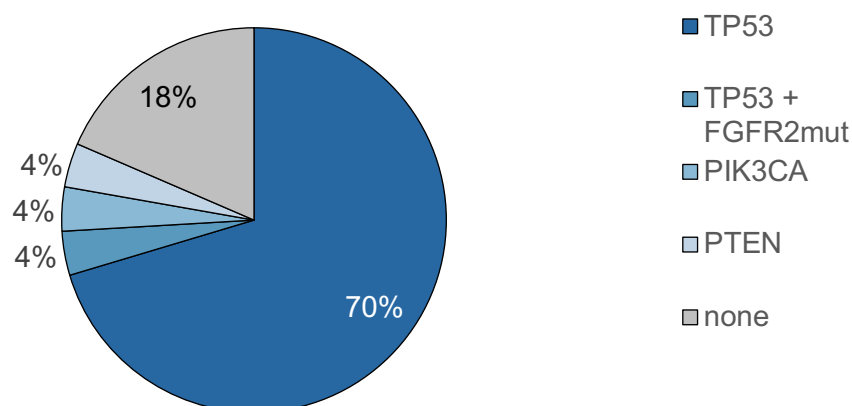


Abbildung 9: Verteilung der Ko-Mutationen in der Gesamtkohorte

Die Verteilung der Ko-Mutationen innerhalb der Gesamtkohorte zeigt Abbildung 9. Als häufigste Ko-Mutation zeigte sich in der vorliegenden Kohorte Tumorprotein p53 (TP53). Insgesamt wiesen 19 Patienten diese Mutation auf (70,3 %). In einmal Fall (3,7 %) lag neben einer TP53-Mutation eine FGFR2 Punktmutation vor (FGFR2 S587C). Diese konnte als nicht bekannt aktivierend eingestuft werden. Zudem traten jeweils einmal Ko-Mutationen in den Genen PIK3CA sowie PTEN auf (jeweils 3,7 %). In fünf Fällen (18,5 %) konnten keine Ko-Mutationen detektiert werden.

4.3. Überlebensdaten

4.3.1. Überleben Gesamtkohorte

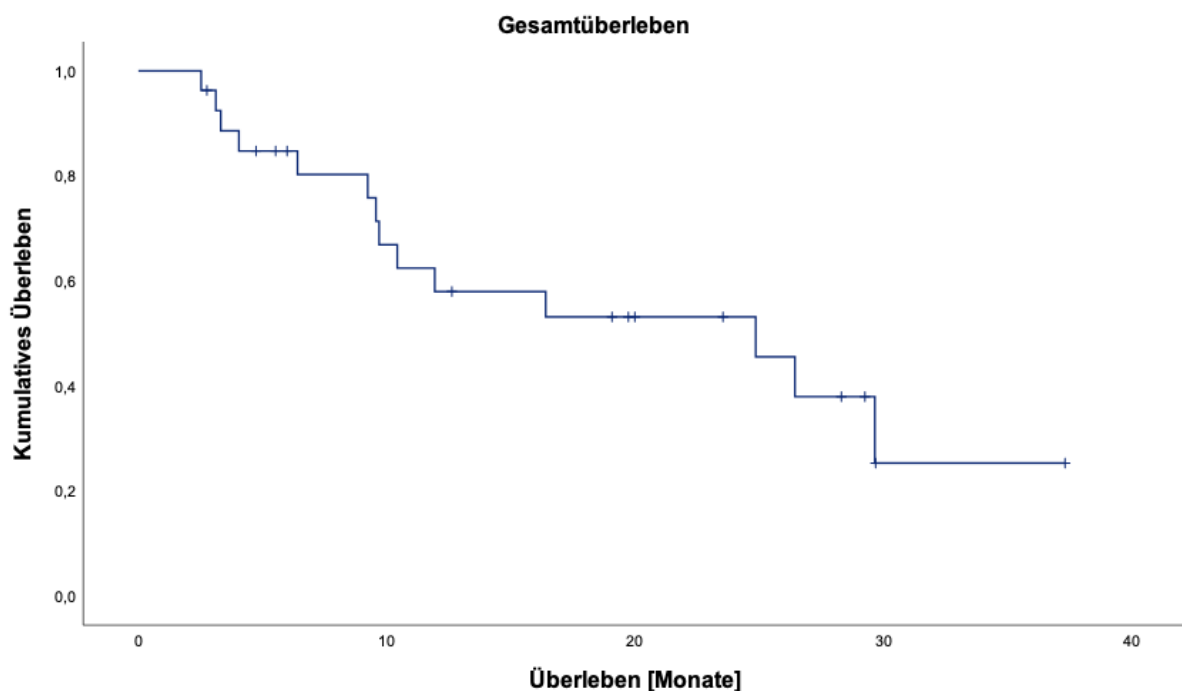


Abbildung 10: Kaplan-Meier OS der gesamten Kohorte

Abbildung 10 zeigt das Gesamtüberleben der analysierten Kohorte. Es lagen Überlebensdaten für alle der insgesamt 27 FGFR-fusionierten Patienten vor. Das mediane Gesamtüberleben betrug 24,8 Monate. Hierbei lag das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) zwischen 8,6 und 41,0 Monaten. Insgesamt befanden sich 12 zensierte Daten im Patientenkollektiv (44,4 %).

4.3.1. Überleben nach UICC Stadien

In Abbildung 11 wird das Gesamtüberleben der beiden Stadien III und IV im Vergleich dargestellt. Die prozentualen Anteile der beiden UICC Stadien III und IV an der Gesamtkohorte wurden unter Kapitel 5.3 beschrieben. Die medianen Überlebenszeiten der Patienten betrugen 16,4 Monate für das Stadium III (95 %-KI 0,0 – 38,6) und 29,6 Monate für das Stadium IV (95

%-KI 3,5 – 55,7). Ein durchgeführter Log-Rank Test zeigte hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der UICC-Stadien III und IV keinen statistisch signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,493. Es muss an dieser Stelle allerdings erwähnt werden, dass sich beide Kurven kreuzen und für die Verwendung des Log-Rank-Tests somit eine relative Kontraindikation besteht. Der Test wurde ungeachtet dessen durchgeführt und ergab das obenstehende Ergebnis. Der Vergleich in dieser Situation ist als rein deskriptives Maß zur Beschreibung der beiden Stadien III und IV zu interpretieren.

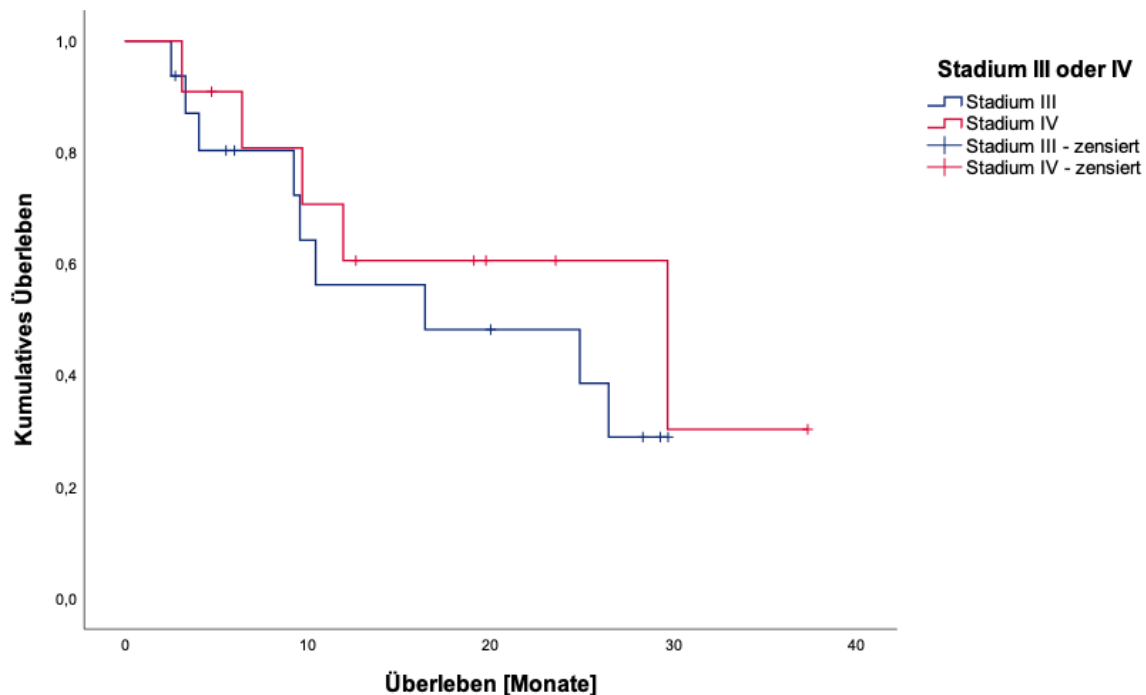


Abbildung 11: Kaplan-Meier OS des Stadium III und Stadium Patienten im Vergleich

4.3.1. Überleben von Patienten mit TP-53 Mutation

Die zu Verfügung stehenden Daten über Ko-Mutationen (vgl. Kapitel 5.5.1) haben die Subgruppenanalyse von TP53-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen mit einer nachgewiesenen FGFR-Fusion möglich gemacht. TP-53-mutierte Patienten (n = 20) hatten ein statistisch signifikant besseres Überleben als Patienten mit einem TP53-Wildtyp (n = 7). Der nach einem Log-Ran-Test erhaltene p-Wert lag bei 0,002 und war damit statistisch signifikant. Das mediane Überleben für Patienten mit einer TP-53-Mutation lag bei 26,5 Monaten (95-%-KI 7,9 – 44,9). Für TP53-Wildtyp Tumore zeigte sich ein medianes Überleben von 6,4 Monaten (95-%-KI 0,3 – 12,4).

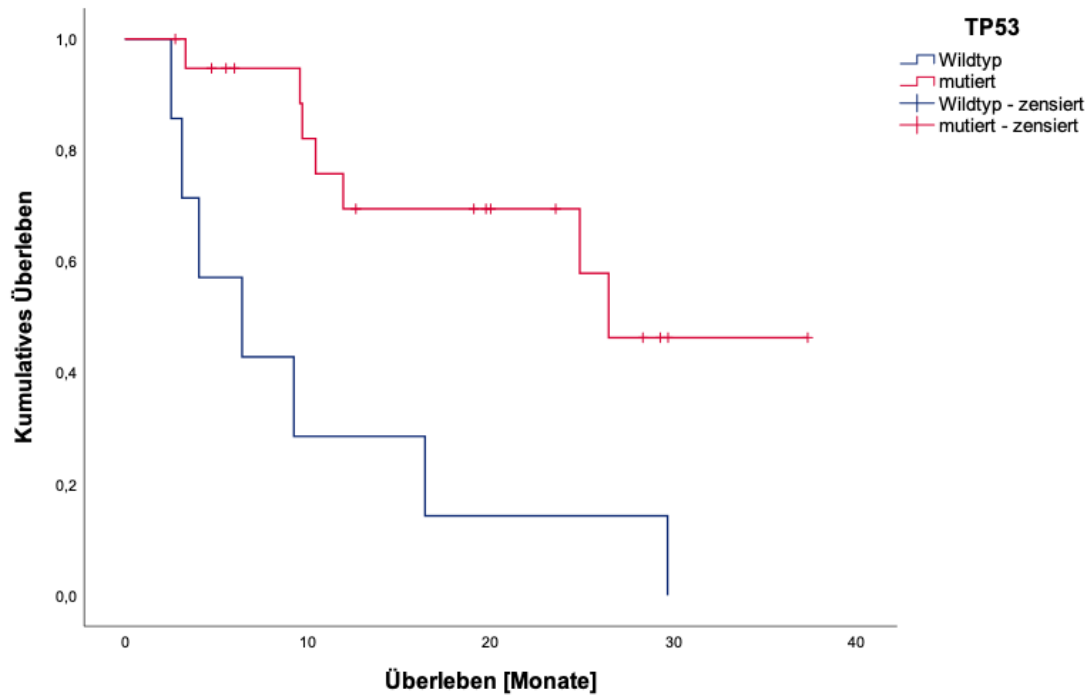


Abbildung 12: Kaplan-Meier OS der TP53-mutierten und TP53-Wildtyp Patienten im Vergleich

4.3.1. Überleben von Patienten mit FGFR-Inhibitor Therapie

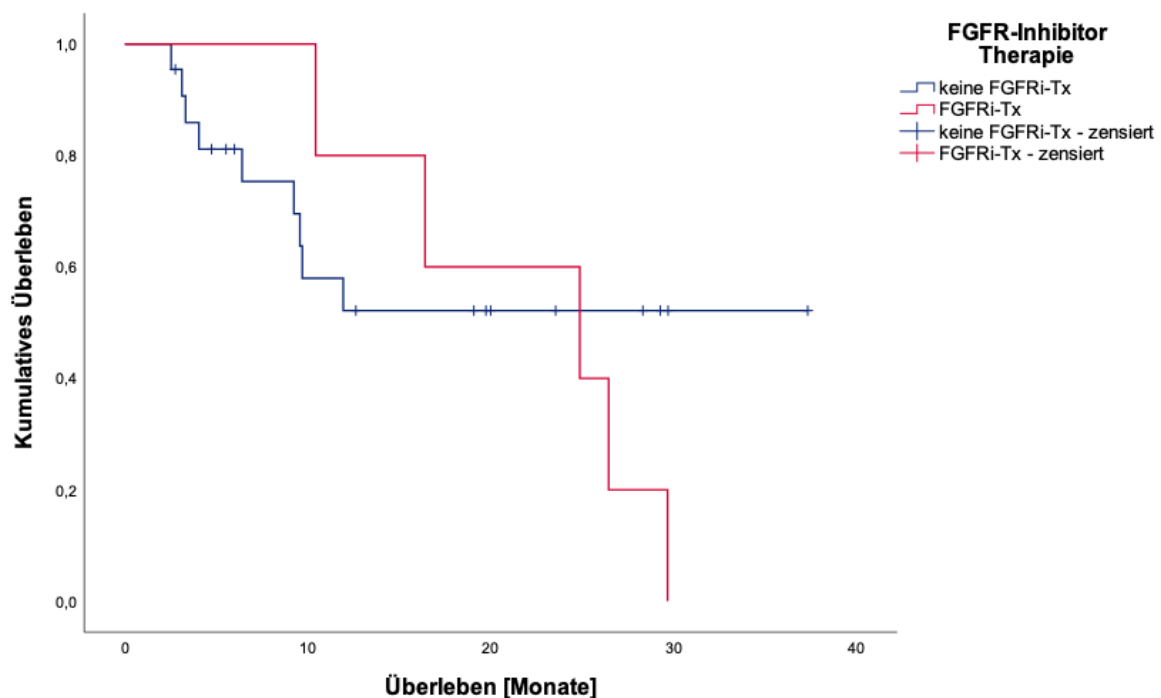


Abbildung 13: Kaplan-Meier OS der Patienten mit und ohne FGFR-Inhibitor Therapie

Unter Abbildung 13 ist das Überleben mit und ohne FGFR-Inhibitor Therapie dargestellt. Das mediane Überleben der Patienten mit dieser entsprechenden Therapie betrug 24,8 Monate (95%-KI 6,7 – 43,0). Fünf Patienten erhielten eine Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Erdafitinib.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die im Jahr 2023 durchgeführte Analyse mit 27 an einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom erkrankten Patienten mit Genfusion im FGF-Rezeptor stellt die Grundlage der vorliegenden Promotionsarbeit dar. Es wurden insbesondere demografische, molekularbiologische, klinische und therapierelevante Informationen aller Patienten erfasst und in der Analyse untersucht. Die Patientendaten, die im Zeitraum von Januar 2019 bis Juli 2022 von Patienten mit einem NSCLC und einer oben beschriebenen genetischen Alteration gesammelt wurden, stammen aus dem Netzwerk für genomische Medizin (NGM). Der Großteil der Patienten wurde regional an Lungenkrebszentren in der Stadt Köln selbst, im Kölner Umland oder in anderen Teilen Nordrhein-Westfalens behandelt. Das Screening der Patienten auf Genfusionen erfolgte nach Ausschluss von bekannten therapierbaren Genalterationen mittels einem RNA-basiertem NGS (Archer® FusionPlex®).

Aufgrund der Seltenheit von DNA-Alterationen im FGF-Rezeptor Gen untersucht die vorliegende Arbeit ein durchaus umfangreiches Real World Patientenkollektiv. Der Großteil der Kohorte bestand mit etwas mehr als 70 % aus männlichen Patienten, die einem höheren Lebensalter zugeordnet werden konnten. Der Altersmedian bei Erstdiagnose lag bei 71,6 Jahren. Ebenfalls wiesen fast alle Patienten eine positive Raucheranamnese auf – nur ein Patient konnte als Nieraucher identifiziert werden.

Histologisch dominierte in der Analyse das Plattenepithelkarzinom in 63 % aller Fälle. Der FGF-Rezeptor 3 war am häufigsten von einer Genfusion betroffen, wobei vorrangig FGFR3::TACC3 Fusionen mittels RNA-basiertem NGS detektiert wurden.

Für den Ko-Mutationsstatus und die Manifestationsorte der Metastasierung ergab sich in dieser Analyse ein diffuses Bild, sodass eindeutige Aussagen auch aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nur erschwert möglich sind. Für den Ko-Mutationsstatus ließ sich feststellen, dass annähernd 75 % der Kohorte eine Mutation im p53-Gen aufwiesen.

Es zeigte sich, dass die kontralaterale Lunge sowie das zentrale Nervensystem mit jeweils vier betroffenen Patienten (36,6 %) die häufigsten Metastasierungsorte waren. Das Gesamtüberleben aller Patienten im Stadium III und IV lag bei 24,8 Monaten ab Erstdiagnose. Von dieser Gruppe erhielten fünf Patienten eine Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Erdafitinib, worunter drei Patienten ein Ansprechen erzielten. Im Durchschnitt dauerte die Therapie mit Erdafitinib 5,36 Monaten an.

Obwohl bereits publizierte Studien und Arbeiten relevante Aspekte über Genfusionen des FGF-Rezeptors beleuchtet haben, besteht nach wie vor der Bedarf an Daten über die molekularbiologischen, klinischen und therapeutischen Eigenschaften dieser Patienten.

Beispielsweise begrenzt der Mangel an Informationen zu Patienten, die von einer FGFR-Inhibition profitieren würden, den angemessenen Einsatz dieser Therapeutika. In der

vorliegenden Promotionsarbeit war es daher von kritischer Bedeutung, die existente Wissenslücke zu adressieren und Erkenntnisse zu generieren, die einen möglichen Beitrag zur Fachliteratur leisten und Anwendungen für diese rare genetische Veränderung ermöglichen können.

5.2. Interpretation und Relation zum bisherigen Wissenstand

5.2.1. Demografische und epidemiologische Daten

FGFR-Genfusionen sind selten auftretende genetische Alterationen bei Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. In der Vorliteratur sind Frequenzen von 0,2 bis etwa 2 % beschrieben.^{120,104,132} In der hier vorliegenden Analyse wurden insgesamt 4240 NSCLC-Patienten durch ein RNA-NGS untersucht, wovon bei 27 Patienten eine FGFR-Genfusion detektiert wurde. Damit ergibt sich in dieser Patientenkohorte für FGFR-Genfusionen eine Frequenz von 0,63 %.

Das allgemeine Erkrankungsalter liegt in Deutschland laut Daten des Robert Koch-Institut (RKI) für Frauen bei 69 Jahren und Männern bei 70 Jahren. In dieser Studie zeigte sich für die Patientenkohorte ein geringfügig erhöhtes medianes Erkrankungsalter mit 71,6 Jahren. Patienten mit FGFR-Genfusionen waren im vorliegenden Kollektiv häufiger männlich (70,4 % männlich vs. 29,6 % weiblich). Betrachtet man hinsichtlich der Geschlechterverteilung bereits publizierte Daten, so zeigt sich auch in diesen Analysen ein höherer Anteil an männlichen Patienten.^{105,117}

Wie für das Plattenepithelkarzinom zu erwarten, wies die überwiegende Mehrheit eine positive Raucheranamnese auf, während nur ein Patient der Kohorte als Nieraucher identifiziert werden konnte (96,3 % positive Raucheranamnese vs. 3,7 % negative Raucheranamnese).

Die am vorliegenden Patientengut erhobenen Befunde sind vereinbar mit Analysen der vergangenen Jahre, in denen FGFR-Genfusionen mit höherer Wahrscheinlichkeit mit Rauchern assoziiert waren.^{120,133} Aus bereits vorliegenden Daten war nicht ersichtlich, wie hoch die Intensität des Nikotinkonsums aller Patienten war, welche als ehemalige oder aktive Raucher identifiziert werden konnten.

Über zwei Drittel der analysierten Patienten (66,7 %) wiesen bei ihrer Erstdiagnose einen erheblichen Nikotinkonsum von mehr als 20 Packungsjahren auf.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Analyse stimmen mit bereits publizierten Daten im Wesentlichen überein. In dieser Patientenkohorte treten Genfusionen des FGF-Rezeptors mit einer vergleichbar hohen Frequenz auf, wie sie bereits aus anderen Daten ersichtlich ist.

Genetische Veränderungen dieser Art scheinen häufiger bei älteren, männlichen Patienten aufzutreten. Ferner können wir mit den hiesigen Daten bestätigen, dass die Kohorte vorwiegend aus ehemaligen oder aktiven Rauchern besteht.

5.2.2. Histologische und Molekularbiologische Charakteristika

In der vorliegenden Patientenkohorte zeigte sich eine Dominanz des plattenepithelialen Subtyps des NSCLC (insgesamt 63,0 % der Fälle). Der zweithäufigste histopathologische Subtyp war das Adenokarzinom der Lunge mit einem Prozentsatz von 33,3 %. Viele zuvor in nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen identifizierte Genfusionen wie zum Beispiel in den Genen von ALK, RET oder ROS1 lassen sich vorrangig dem Adenokarzinom zuordnen. Die im vorliegenden Patientenkollektiv erhobenen Daten geben zu der Vermutung Anlass, dass FGFR-Genfusionen häufiger mit plattenepithelialen NSCLC assoziiert sind. Die Prävalenz an Plattenepithelkarzinomen scheint auch in ähnlichen Analysen der vergangenen Jahre mit den hier gewonnenen Daten konsistent zu sein.^{114,113,120,133} In der groß angelegten Analyse von Helsten et al. zu FGFR-Aberrationen in verschiedenen Entitäten ist ebenfalls ersichtlich, dass die FGF-Rezeptorfamilie häufiger in Plattenepithelkarzinomen alteriert ist als in Adenokarzinomen.¹⁰⁴ Allerdings wurden plattenepitheliale NSCLC in dieser Analyse insbesondere durch FGFR1-Amplifikationen repräsentiert (9 % von 13 %), während sich keine einzige Genfusion fand. Eine weitere umfassende Analyse mit Tumordaten aus den USA legt eine gleichmäßige Verteilung von Plattenepithel- und Adenokarzinomen und detektieren FGFR-Genfusionen nahe.¹³² Unter Beachtung der unterschiedlichen Ergebnisse der Vorliteratur ist eine endgültige Aussage zur Assoziation von FGFR-Genfusionen mit einem bestimmten histologischen Subtyp allenfalls mit Einschränkungen möglich.

Der größte Anteil der Patienten wurde in einem fortgeschrittenen Stadium (entweder UICC IIIB oder IIIC oder UICC IV) diagnostiziert: Zwölf Patienten (44,4 %) wiesen ein Stadium IIIB oder IIIC nach UICC auf, bei elf Patienten lag ein Stadium IV nach UICC vor (40,7 %). Bei vier Patienten (14,8 %) lag ein Stadium IIIA vor. Die im Voraus erfolgte Selektion der Patienten erklärt, weshalb sich im hier vorliegenden Patientenkollektiv nur Tumore des Stadiums III und IV finden. In die Analyse wurden Patienten mit einer FGFR-Genfusion und einem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eingeschlossen. Diese Selektion ist zugleich dem Umstand geschuldet, dass zielgerichtete Therapien zwar immer häufiger Einzug auch in frühen und lokal fortgeschrittenen Tumorstadien finden (vgl. Kapitel 2.2.1), jedoch weiterhin prädominant bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankungen angewendet werden.

Wenn man das Muster der Ko-Mutationen betrachtet, so fällt auf, dass vor allem Mutationen im p53-Gen in dieser Analyse simultan mit FGFR-Genfusionen auftraten. In der untersuchten Kohorte zeigten 70,3 % alle Patienten eine Mutation im p53-Gen. Qin et al. beschreiben ein Patientenkollektiv, in der ebenso mehr als 75 % aller Patienten eine genetische Alteration des p53-Gens in Kombination mit einer FGFR-Genfusion aufwiesen.¹³² Derartige p53-Veränderungen traten in der Gruppe mit FGFR-fusionierten Tumoren signifikant häufiger auf als in einer großen FGFR-Wildtyp NSCLC Kohorte (p-Wert < 0,05).

5.2.3. FGFR-spezifische Ergebnisse

Die gegenwärtige Patientenkohorte wurde auf Genfusionen der FGF-Rezeptoren 1 – 3 untersucht. Neun Fälle mit FGFR1-Fusionen (33,3 %) und drei Fälle mit FGFR2-Fusionen (11,1 %) wurden identifiziert. Der Großteil der Genfusionen betraf FGFR3. Insgesamt wurden 15 Fusionen mit dem FGFR3-Gen gefunden (55,5 %). Das Überwiegen von FGFR3-Genfusionen in dieser speziellen Patientenkohorte konnte auch in bereits publizierten Daten beobachtet werden und die hier erhobenen Daten scheinen diese Tendenz zu bestätigen.

^{134,104,132} Ein Erklärungsansatz für die Dominanz von FGFR3-Genfusionen lässt sich bei der Betrachtung der genauen Subtypen der FGF-Rezeptorfusionen erkennen. In den hiesigen Daten fiel der Großteil aller FGFR3-Genfusionen auf die bekannt aktivierende FGFR3::TACC3 Fusion, der häufig in der Literatur die Rolle eines potenziellen Treibers zugeschrieben wird. Die erhobenen Befunde passen gleichermaßen zu in der Vorliteratur gefundenen Daten.

^{114,120,104,132} Weiterhin ist auch die Bruchpunktanalyse aller Tumoren mit FGFR3::TACC3 Fusionen in Abgleich mit bestehenden Daten konsistent. Die häufigsten Bruchpunkte liegen für FGFR3 in der hier vorliegenden Patientenkohorte in Exon 17 und Exon 18, womit es zu einer Konservierung und dem funktionalen Erhalt der Kinasedomäne kommt. Lediglich eine Genfusion von insgesamt 15 FGFR3-Genfusion war nicht FGFR3::TACC3 zuzuordnen. Es handelte sich hierbei um LIMCH1::FGFR3, über die jedoch kaum Informationen in der Vorliteratur verfügbar waren. Daher ist hier anzunehmen, dass es sich bei dieser Genfusion um eine zuvor unbekannte genetische Alteration des FGFR3-Gens handelt. Für LIMCH1 konnte in einzelnen Publikationen belegt werden, dass es überexprimiert in gesundem und herunterreguliert in maligne entartetem Lungengewebe vorkommt. ¹³¹

Interessanterweise war bei Betrachtung von FGFR1 als Fusionspartner ersichtlich, dass FGFR1 in allen detektierten Genfusionen, als 3'-Bindungspartner fungierte. Dieses Phänomen sollte aufgrund der geringeren Kohortengröße und der selektiven Fokussierung auf fortgeschrittene NSCLC-Patienten nur unter Vorbehalt wahrgenommen werden, konnte aber in vorherigen Analysen ebenfalls beobachtet werden. ^{113,120,134} In der vorliegenden Kohorte konnten zwei rekurrente FGFR1-Genfusionen (IKBKB::FGFR1 sowie NSD3::FGFR1) detektiert werden, wovon NSD3::FGFR1 bereits in Brustkrebspatientinnen aus China beschrieben wurde. ¹³⁵ Darüber hinaus wurde die Genfusion ZMAT4::FGFR1 auch bei chinesischen Lungenkrebspatienten beobachtet. ^{136,137} Alle weiteren unter 5.2.1 und 5.2.2 beschriebenen Fusionen des FGFR1-Gens können hier als neuartige genetische Alterationen erfasst werden.

Alle detektierten Genfusionen des FGFR2-Gens traten in der vorliegenden Patientenkohorte jeweils nur einmal auf. FGFR2::TACC2 wurde als Fusion bereits in größeren Analysen der vergangenen Jahre beschrieben – hier insbesondere als genetische Alteration bei gastrointestinalen Tumoren oder Pankreaskarzinomen. ^{104,138} Ebenso wurden vergleichbare

Fusionen in der Vergangenheit bereits in nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen nachgewiesen, insbesondere in Fällen von Adenokarzinomen.¹³⁹ Auch in der vorliegenden Kohorte war FGFR2::TACC2 mit der Histologie eines Adenokarzinoms assoziiert. Weiterhin war auch FGFR2::ATE1 in der Vorliteratur beschrieben worden: Derartige Fusionen konnten in Analysen zu cholangiozellulären Karzinomen und Mammakarzinomen detektiert werden.^{140–142} In bisherigen Analysen konnte FGFR2::MIPOL1 nicht nachgewiesen und kann somit als neuartige Genfusion gewertet werden.

Mit den hier vorliegenden Daten lassen sich die Tendenzen, die auch in vorherigen Analysen beobachtet wurden, im Wesentlichen bestätigen. Die erhobenen Daten legen nahe, dass FGFR3-Genfusionen, im speziellen FGFR3::TACC3, meist einen größeren Anteil an allen detektierten Fusionen derartiger Analysen ausmachen. Für FGFR1- und FGFR2-Genfusionen zeichnet sich ein mehrdeutiges Bild ab: FGFR1 wurde in allen detektierten Genfusionen als 3'-Bindungspartner identifiziert, was grundsätzlich nicht in Widerspruch mit bereits publizierten Daten steht. Aufgrund der niedrigen Prävalenzen und folglich kaum valider Daten, konnten einige FGFR1-Fusionen in dieser Analyse als neuartige genetische Alterationen erfasst werden. Genfusionen im FGFR2-Gen traten jeweils einmalig auf, wobei zwei Fusionen bereits in früheren Analysen beschrieben wurden.

Betrachtet man die hier analysierte Gruppe, so wird schnell ersichtlich, dass es sich bei diesen Patienten um eine stark selektionierte Gruppe handelt, deren Übertragbarkeit auf das Gesamtkollektiv von Tumorpatienten mit FGFR-Fusionen nicht ohne Weiteres erfolgen sollte. Insbesondere für die Frage nach Genfusionen mit Ausschluss von FGFR3::TACC3 bedarf es größerer, möglicherweise paneuropäischer Kohortenanalysen.

5.2.4. Therapien

Nach eingehender Überprüfung der vorhandenen Literatur wurde in dieser Studie erstmals eine Analyse zu Therapiestrategien bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und FGF-Rezeptor-Genfusionen durchgeführt. Es lassen sich an dieser Stelle verschiedene Erkenntnisse festhalten: In dieser Kohorte waren platinbasierte Chemotherapien weiterhin die vorherrschende Behandlungsstrategie. Diese Erkenntnis erscheint äußerst plausibel, da Patienten mit Tumoren dieser Art ohne therapierbare genetische Alterationen häufig Platindoubletten gepaart mit einer Immuncheckpointblockade erhalten.^{143,144} Ein beträchtlicher Anteil der Patienten erhielt eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinie (76,2 %), während nur ein kleiner Anteil der Patienten diese in der Zweit- oder Drittlinie erhielt (23,8 %). Auch dieser Umstand lässt sich nach Sichtung der deutschen und internationalen Leitlinien erklären, da praktisch alle Fachgesellschaften auch bei PD-L1 Negativität eine Immuncheckpointinhibition in der Erstlinie empfehlen.^{15,144,145}

Eine zielgerichtete Therapie mit dem FGFR-Inhibitor Erdafitinib wurde bei fünf Patienten eingesetzt. Alle Patienten der vorliegenden Kohorte erhielten diese Therapie im Rahmen der Phase-II-Studie FIND, die im Erhebungszeitraum an der Universitätsklinik Köln durchgeführt wurde.¹⁴⁶ Drei Patienten zeigten ein Ansprechen auf Erdafitinib, während die anderen beiden eine rasche Verschlechterung unter der Therapie aufwiesen. Insgesamt zeigte sich eine durchschnittliche Zeit mit FGFR-Inhibitor-Therapie von 5,36 Monaten. Betrachtet man hierzu verwandte Studien mit dem FGFR-TKI Erdafitinib in anderen Tumorentitäten, so lassen sich ähnliche Zeiträume von einigen Monaten insbesondere für das PFS beobachten.^{126,124,125}

Es sollte betont werden, dass es sich in der FIND-Studie um ein stark vortheraPIertes Patientengut handelte. Prospektive und retrospektive Analysen zu TumorpAatienten mit FGFR-Alterationen und einer zielgerichteten Therapie zeigen ähnliche Daten - ein Versagen in der first-line Therapie beispielsweise mit Immuncheckpointinhibitoren oder Chemotherapie ist häufig eine Voraussetzung für die weitere Therapie mit entsprechenden TKI.^{123,124,126}

Aus den hier gewonnenen Erkenntnissen lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse einer zielgerichteten Therapie mit FGFR-Inhibitoren auch bei älteren Patienten, welche bereits standardisierte systemische Therapien erhalten haben, vielversprechend erscheinen und es zu einer nicht unerheblichen Lebenszeitverlängerung kam. Die gewonnenen Daten legen nahe, dass FGFR-Inhibitoren auch im nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom als mögliche Therapieoption betrachtet werden sollte, insbesondere wenn bei Patienten bekannt aktivierende Genfusionen des FGFR-Rezeptors vorliegen. Weitere Studien sind erforderlich, um zu differenzieren, für welche FGFR-Genfusionen eine FGFR-TKI-Therapie besonders wirksam sein könnte und mit welchen Überlebenszeiten eine derartige Therapie vergesellschaftet ist.

5.2.5. Überlebensdaten

Die vorliegende Kohorte von insgesamt 27 Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einer Genfusion im FGF-Rezeptor zeigt ein medianes Gesamtüberleben von 24,8 Monaten. Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens in Bezug auf das vorliegende Tumorstadium zeigen sich diskrepante Ergebnisse: Patienten im Stadium III weisen ein medianes Gesamtüberleben von ungefähr 16,4 Monaten auf, während Patienten im Stadium IV eine mediane Überlebensdauer von etwa 29,6 Monaten zeigten. Es sollte allerdings hervorgehoben werden, dass in der vorliegenden Kohorte vergleichsweise wenige Patienten im Stadium IIIA (n = 4) eingeschlossen wurden und Patienten mit einem Stadium IIIB oder IIIC aufgrund der weiter fortgeschrittenen Tumorausbreitung prognostisch eher den Verläufen metastasierter Erkrankungen und damit dem Stadium IV ähneln.

In der Vorliteratur zu FGFR-Genfusionen in nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen lassen sich nur in den wenigsten Fällen Daten zum Überleben betroffener Patienten finden. Dies ist zu

großen Teilen der geringen Frequenz geschuldet, mit der derartige genetische Alterationen in Lungentumoren auftreten.^{120,101,132} Aus demselben Grund sind auch in der hier betrachteten Stichprobe valide Aussagen zum Überleben nur mit Einschränkung möglich. Die errechneten medianen Überlebenszeiten zeigen breite Konfidenzintervalle, was unter anderem auf die geringe Kohortengröße zurückzuführen ist. Gleichmaßen lassen sich als Gründe hierfür auch die erheblichen Streuungen im Follow-up anführen, die letztendlich ebenso zu Verzerrungen der berechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier führen. Ein einheitliches Follow up war aufgrund der Heterogenität der beteiligten Studienzentren nicht zuverlässig umsetzbar. Wiederholt traten abweichende Nachsorgeintervalle zwischen den behandelnden Zentren sowie unvollständige oder verspätete Patientendokumentation bis hin zum Verlust des Kontaktes zu den Patienten auf.

Alle weiteren Überlebenswahrscheinlichkeiten, insbesondere unter Berücksichtigung von einzelnen Faktoren wie dem Mutationsstatus des p53-Gens, nähern sich dem Gesamtüberleben von 24,8 Monaten an und können nur unter Vorbehalt als valide Ergebnisse interpretiert werden.

Die Patientenpopulation, die in die vorliegende Analyse zu FGFR-Genfusionen mit aufgenommen wurde, stellt trotz der hohen Fallzahlen von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen im NGM und nNGM eine stark selektierte und vortheraपीerte Gruppe dar, was ihre Übertragbarkeit auf das Gesamtkollektiv an NSCLC-Patienten erschwert. Studien mit größeren Stichproben sollten zukünftig eine Überprüfung der vorliegenden Ergebnisse anstreben.

5.3. Stärken und Schwächen

Die vorliegende Promotionsarbeit weist einige Stärken als auch Schwächen auf, welche bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse molekularpathologischer sowie histologischer Befunde des NGM und Informationen aus patientenbezogenen Krankenakten. Einige Datensätze, insbesondere zur korrekten Einteilung der Tumorstadien sowie zu den Therapieverläufen der Patienten, wurden mitunter oberflächlich beziehungsweise durch nicht-ärztliches Personal dokumentiert. Daraus ergab sich, dass bestimmte Angaben entweder fehlten, folglich nicht in die Analyse miteinbezogen wurden oder aufgrund der mangelnden Datenqualität nur unter Vorbehalt evaluiert werden konnten.

Ebenfalls muss hier konstatiert werden, dass die Größe der vorliegenden Kohorte leider nur sehr begrenzt ist und statistisch sinnvolle oder valide Vergleiche nicht immer zielführend waren. Eine Erklärung für die geringe Kohortengröße ist die bereits unter 6.2.1 beschriebene geringe Prävalenz, mit der FGFR-Genfusionen in Lungenkarzinomen auftreten. Trotz dieser Limitationen, die bereits vor Beginn der Datenanalyse absehbar waren, konnte eine zahlenmäßig nicht unerhebliche Real-World-Kohorte an Patienten mit derartigen genetischen

Alterationen untersucht werden. Dank einer immer präziser werdenden molekularpathologischen Testung von Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen ist es mittlerweile möglich, eine genauere Charakterisierung von seltenen Treibermutationen bzw. genetischen Alterationen vorzunehmen. Somit liefern die Ergebnisse dieser Analyse nicht nur wissenschaftliche Daten, sondern auch Gründe für eine fortzuführende, breite molekulare Testung, womit „nicht-klassische“ Treibermutationen detektiert und einer zielgerichteten Therapie zugeführt werden können. Die Analyse bestätigt die Bedeutung sowie den Benefit auch von kleineren, retrospektiven Analysen, in denen seltene Veränderungen wie die hier vorliegende auf ihre Eigenschaften hin untersucht werden können.

Es existieren bis heute nur kleine Patientenkohorten, an denen FGFR-Genfusionen untersucht wurden. Es ist daher notwendig, die Daten von derartigen Tumorpatienten zentral zu sammeln und auszuwerten, wodurch größere homogene Kohorten erfasst und Therapieverläufe verglichen sowie optimiert werden können.

In der Analyse wurden Patienten mit Lungenkarzinomen in den Stadien III und IV eingeschlossen, um die Kohortengröße nicht noch weiter zu limitieren. Die Homogenität der Untersuchungsgruppe wurde wahrscheinlich zulasten dieser Auswahlkriterien verringert. Dem NGS-Data-Workflow in 4.2.1 ist zu entnehmen, dass Patienten mit therapierbaren Genveränderungen (beispielsweise common EGFR-Mutationen oder ALK-Fusionen), die möglicherweise auch eine Genfusion im FGF-Rezeptor aufwiesen, nicht mit in die Kohorte eingeschlossen wurden. Hiermit konnte die Homogenität wiederum erhöht werden, da sich nun einzig Patienten mit Genfusionen des FGF-Rezeptors in der Gruppe befanden. Es wurde angenommen, dass entsprechende Genfusionen der einzig vorhandene Treiber in diesen Tumorzellen waren.

Die vorliegende Arbeit umfasste fünf zuvor bereits beschriebene und sechs als neuartig einzuordnende FGFR-Genfusionen. Die entstandene Analyse dieser Genfusionen hat sich vornehmlich auf klinische und therapeutische Eigenschaften der Patientenkohorte konzentriert, während eine ausführliche Analyse molekularbiologischer und funktioneller Charakteristika zurückgestellt wurde. Für einige als aktivierend beschriebenen Fusionen konnte der Mechanismus ihrer onkogenen Aktivierung bereits beschrieben werden. Dies wurde für hier detektierte, neuartige FGFR-Fusionen nicht untersucht, weil damit der inhaltliche Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit voraussichtlich überschritten worden wäre. Die klinische Relevanz dieser Veränderungen muss in zukünftigen Analysen weiter untersucht werden.

5.4. Ausblick und Implikationen

Die vorliegende Promotionsarbeit über fortgeschrittene nicht-kleinzellige Lungenkarzinome und FGFR-Genfusionen bietet wertvolle Einblicke über klinische und partiell molekularbiologische Eigenschaften dieser Tumore. Ebenfalls werden derzeitige und potenzielle neue Behandlungsmöglichkeiten beleuchtet. Die erhobenen Befunde der hiesigen Analyse lassen sich im Wesentlichen in bisherige Veröffentlichungen einreihen. Insbesondere für die signifikante Assoziation von Patientencharakteristika mit FGFR-Genfusionen sind allerdings größere Patientenkohorten und prospektive Studien unabdingbar. Zur Klärung derartiger Aspekte könnten in naher Zukunft folgende Forschungsansätze verfolgt werden:

- Durchführung weiterer retrospektiver, deskriptiver Studien mit FGFR-fusionierten NSCLC-Patienten mit höherer Fallzahl durch Einschluss weiterer (auch internationaler) Institutionen, um valide Aussagen zu Prognosefaktoren oder Subgruppen treffen zu können.
- Systematische Analyse erfasster Patientencharakteristika und Vergleich mit WT-NSCLC – hier insbesondere bei bereits bekannt aktivierenden FGFR-Fusionen.

Die Ergebnisse für die unterschiedlichen Fusionspartner der FGFR-Gene 1 – 3 sowie die Daten zum Überleben der Patientenkohorte sind teilweise widersprüchlich, könnten aber als Ansatzpunkt für weitere Analysen dienen. In künftigen Studien sollte eine vertiefte Analyse der Therapieantworten und des Krankheitsverlaufs bei verschiedenen Fusionssubgruppen von Priorität sein, um personalisierte Behandlungsstrategien mit FGFR-Inhibitoren zu optimieren. Bedingt durch den histopathologischen Diagnostikalgorithmus des NGM, konnte allenfalls eine nicht vollständig präzise Analyse der Ko-Mutationsmuster erfolgen. Insbesondere der Einfluss von TP-53 auf die Prognose und das Ansprechen auf zielgerichtete Therapeutika scheint jedoch nach weiteren Untersuchungen zu verlangen, da ähnliche Effekte bei anderen Treibern bereits als prognoserelevant nachgewiesen werden konnte. Die oben beschriebenen Aspekte bedürfen weiterer Analysen, die sich den folgenden Schwerpunkten zuordnen lassen könnten:

- Experimentelle und funktionelle Untersuchungen, welche neuartigen Genfusionen eine onkogene Aktivierung von In-vitro- oder In-vivo-Modellen hervorrufen können und Testung klinisch wirksamer FGFR-Inhibitoren in betroffenen Zellen.
- Implementierung randomisierter, kontrollierter Studien im speziellen Kontext einer FGFR-Inhibition in nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen mit bereits als aktivierend erfassten Genfusionen.
- Umfassende Charakterisierung simultan auftretender Ko-Mutationen mit besonderem Augenmerk auf TP53-Mutationen hinsichtlich ihrer Genese und deren Einfluss auf die Prognose von NSCLC mit FGFR-Genfusionen.

Aufgrund des limitierten Beobachtungszeitraumes in den Jahren 2019 bis 2022 und zum Teil unvollständiger Follow-up Daten, sollte an dieser Stelle auch auf die ungleiche Verteilung der Nachbeobachtungszeiträume hingewiesen werden. Es wurden Krankheitsverläufe mit ausgeprägten Streuungen in Follow-up erfasst - zum Teil mit sehr kurzem Follow-up sowie mit sehr langem Follow-up. Diese Streuungen führen mitunter zu Verzerrungen der errechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan-Meier sowie des entsprechenden medianen Überlebens. Folgende Überlegungen könnten daher zukünftig für ähnliche Studien in Erwägung gezogen werden:

- Beobachtungsstudien von FGFR-fusionierten Tumoren (aller Entitäten) mit einem Follow-up von mindestens fünf Jahren, um Einflussfaktoren wie zielgerichtete Therapien, Immuntherapien und weitere systemische Therapien evaluieren zu können.
- Implementierung von prospektiven Studien, um tatsächliche Inzidenzen und Risikofaktoren von FGFR-Genfusionen im NSCLC zu erfassen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2020 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606505/> (accessed Sept 23, 2025).
- 2 Erdmann F, Spix C, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. DOI:<http://dx.doi.org/10.25646/8353>.
- 3 John U, Hanke M. Lung cancer mortality and years of potential life lost among males and females over six decades in a country with high smoking prevalence: an observational study. BMC Cancer 2015; **15**: 876.

- 4 Hackshaw AK. Lung cancer and passive smoking. *Stat Methods Med Res* 1998; **7**: 119–36.
- 5 Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; **7**: 778–90.
- 6 Garzillo C, Pugliese M, Loffredo F, Quarto M. Indoor radon exposure and lung cancer risk: a meta-analysis of case-control studies. *Transl Cancer Res* 2017; **6**. DOI:10.21037/tcr.2017.05.42.
- 7 Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2022; **17**: 362–87.
- 8 Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017; **151**: 193–203.
- 9 Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkol* 2018; **24**: 946–51.
- 10 Ramalingam S, Belani CP. State-of-the-art chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2004; **31**: 68–74.
- 11 Büttner R, Wolf J, Kron A, Nationales Netzwerk Genomische Medizin. [The national Network Genomic Medicine (nNGM): Model for innovative diagnostics and therapy of lung cancer within a public healthcare system]. *Pathol* 2019; **40**: 276–80.
- 12 Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; **11**: 39–51.
- 13 Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW, American College of Chest Physicians. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; **132**: 243S-265S.
- 14 Langer T. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. 2023.
- 15 Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2022; **20**: 497–530.
- 16 Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; **28**: iv1–21.
- 17 Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008; **26**: 3552–9.

- 18 Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *The Lancet* 2010; **375**: 1267–77.
- 19 Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2024; **404**: 1240–52.
- 20 Herbst RS, Wu Y-L, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol* 2023; **41**: 1830–40.
- 21 Wu Y-L, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024; **390**: 1265–76.
- 22 Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIa: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *CHEST* 2007; **132**: 243S-265S.
- 23 Pless M, Stupp R, Ris H-B, et al. Induction chemoradiation in stage IIIa/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2015; **386**: 1049–56.
- 24 Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; **383**: 1711–23.
- 25 O'Rourke N, Figuls MR i, Bernadó NF, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. DOI:10.1002/14651858.CD002140.pub3.
- 26 Hanna NH, Robinson AG, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; **39**: 1040–91.
- 27 Dingemans A-MC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2019; **14**: 2109–19.
- 28 Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; **29**: iv192–237.
- 29 Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. 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; **142**: 321–46.

- 30 Greenhalgh J, Boland A, Bates V, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **3**: CD010383.
- 31 Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; **383**: 2018–29.
- 32 Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**: 12293–7.
- 33 Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**: 4275–80.
- 34 Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; **480**: 480–9.
- 35 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1823–33.
- 36 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019; **37**: 537–46.
- 37 Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; **448**: 561–6.
- 38 Horn L, Pao W. EML4-ALK: Honing In on a New Target in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 4232–5.
- 39 Perner S, Wagner PL, Demichelis F, et al. EML4-ALK Fusion Lung Cancer: A Rare Acquired Event. *Neoplasia* 2008; **10**: 298–302.
- 40 Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2008; **14**: 4275–83.
- 41 Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013; **368**: 2385–94.
- 42 Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; **371**: 2167–77.
- 43 Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**: 829–38.
- 44 Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; **17**: 452–63.

- 45 Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017; published online May 5. DOI:10.1200/JCO.2016.71.5904.
- 46 Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. 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**: 1590–9.
- 47 Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012; **30**: 863–70.
- 48 Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2012; **18**: 4570–9.
- 49 Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2024; **42**: 3400–9.
- 50 Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; **304**: 1497–500.
- 51 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2129–39.
- 52 Cohen S, Carpenter G. Human epidermal growth factor: isolation and chemical and biological properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; **72**: 1317–21.
- 53 Canals F. Signal transmission by epidermal growth factor receptor: coincidence of activation and dimerization. *Biochemistry* 1992; **31**: 4493–501.
- 54 Cobb MH, Goldsmith EJ. How MAP kinases are regulated. *J Biol Chem* 1995; **270**: 14843–6.
- 55 Datta SR, Dudek H, Tao X, et al. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell* 1997; **91**: 231–41.
- 56 Schuette W, Eberhardt WEE, Graf von der Schulenburg J-M, et al. EGFR mutation analysis from REASON: A registry for the epidemiologic and scientific evaluation of EGFR mutation status in newly diagnosed NSCLC patients stage IIIB/IV. *J Clin Oncol* 2012; **30**: e18016–e18016.
- 57 Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; **7**: 78985–93.
- 58 Zhang Y, Sun Y, Pan Y, et al. Frequency of driver mutations in lung adenocarcinoma from female never-smokers varies with histological subtypes and age at diagnosis. *Clin Cancer Res* 2012; **18**: 1947–53.

- 59 Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2014; **9**: 154–62.
- 60 Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; **361**: 958–67.
- 61 Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; **361**: 947–57.
- 62 Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011; **29**: 2866–74.
- 63 Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 121–8.
- 64 Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; **382**: 41–50.
- 65 Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; **376**: 629–40.
- 66 Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol* 2021; **39**: 3391–402.
- 67 Yun J, Lee S-H, Kim S-Y, et al. Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC. *Cancer Discov* 2020; **10**: 1194–209.
- 68 Yang JC-H, Lu S, Hayashi H, et al. Overall Survival with Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2025; **393**: 1681–93.
- 69 Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2023; **389**: 1935–48.
- 70 Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; **16**: 139–49.
- 71 Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2009; **8**: 235–53.
- 72 Wiedemann M, Trueb B. Characterization of a novel protein (FGFRL1) from human cartilage related to FGF receptors. *Genomics* 2000; **69**: 275–9.

- 73 Trueb B. Biology of FGFR1, the fifth fibroblast growth factor receptor. *Cell Mol Life Sci* 2011; **68**: 951–64.
- 74 Brooks AN, Kilgour E, Smith PD. Molecular Pathways: Fibroblast Growth Factor Signaling: A New Therapeutic Opportunity in Cancer. *Clin Cancer Res* 2012; **18**: 1855–62.
- 75 Olsen SK, Garbi M, Zampieri N, et al. Fibroblast growth factor (FGF) homologous factors share structural but not functional homology with FGFs. *J Biol Chem* 2003; **278**: 34226–36.
- 76 Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2015; **4**: 215–66.
- 77 Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor-tyrosine kinases. *Cell* 2010; **141**: 1117–34.
- 78 Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, André F, Soria J-C. Targeting FGFR Signaling in Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015; **21**: 2684–94.
- 79 Goetz R, Mohammadi M. Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; **14**: 166–80.
- 80 Katoh M, Nakagama H. FGF Receptors: Cancer Biology and Therapeutics. *Med Res Rev* 2014; **34**: 280–300.
- 81 Gött H, Uhl E. FGFR3-TACCs3 Fusions and Their Clinical Relevance in Human Glioblastoma. *Int J Mol Sci* 2022; **23**: 8675.
- 82 Min H, Danilenko DM, Scully SA, et al. Fgf-10 is required for both limb and lung development and exhibits striking functional similarity to Drosophila branchless. *Genes Dev* 1998; **12**: 3156–61.
- 83 Sekine K, Ohuchi H, Fujiwara M, et al. Fgf10 is essential for limb and lung formation. *Nat Genet* 1999; **21**: 138–41.
- 84 Narayana J, Horton WA. FGFR3 biology and skeletal disease. *Connect Tissue Res* 2015; **56**: 427–33.
- 85 Muenke M, Schell U, Hehr A, et al. A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet* 1994; **8**: 269–74.
- 86 Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; **79**: 1370–8.
- 87 Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer* 2010; **10**: 116–29.
- 88 Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. *Nat Rev Cancer* 2017; **17**: 318–32.
- 89 Dienstmann R, Rodon J, Prat A, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014; **25**: 552–63.

- 90 Barillot E, Calzone L, Hupé P, Vert J-P, Zinovyev A. Computational Systems Biology of Cancer. 2012 DOI:10.1201/b12677.
- 91 Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer* 2010; **10**: 116–29.
- 92 Greenman C, Stephens P, Smith R, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007; **446**: 153–8.
- 93 Dutt A, Salvesen HB, Chen T-H, et al. Drug-sensitive FGFR2 mutations in endometrial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; **105**: 8713–7.
- 94 Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; **497**: 67–73.
- 95 Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton M-H, et al. Frequent FGFR3 Mutations in Papillary Non-Invasive Bladder (pTa) Tumors. *Am J Pathol* 2001; **158**: 1955–9.
- 96 Glaser AP, Fantini D, Shilatifard A, Schaeffer EM, Meeks JJ. The evolving genomic landscape of urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol* 2017; **14**: 215–29.
- 97 Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov* 2012; **2**: 401–4.
- 98 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014; **507**: 315–22.
- 99 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012; **489**: 519–25.
- 100 Liao RG, Jung J, Tchaicha J, et al. Inhibitor-sensitive FGFR2 and FGFR3 mutations in lung squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2013; **73**: 5195–205.
- 101 Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2016; **22**: 259–67.
- 102 Elbauomy Elsheikh S, Green AR, Lambros MBK, et al. FGFR1 amplification in breast carcinomas: a chromogenic in situ hybridisation analysis. *Breast Cancer Res BCR* 2007; **9**: R23.
- 103 Turner N, Pearson A, Sharpe R, et al. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. *Cancer Res* 2010; **70**: 2085–94.
- 104 Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2016; **22**: 259–67.
- 105 Weiss J, Sos ML, Seidel D, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med* 2010; **2**: 62ra93.

- 106 Malchers F, Dietlein F, Schöttle J, et al. Cell-autonomous and non-cell-autonomous mechanisms of transformation by amplified FGFR1 in lung cancer. *Cancer Discov* 2014; **4**: 246–57.
- 107 Kunii K, Davis L, Gorenstein J, et al. FGFR2-amplified gastric cancer cell lines require FGFR2 and Erbb3 signaling for growth and survival. *Cancer Res* 2008; **68**: 2340–8.
- 108 Matsumoto K, Arao T, Hamaguchi T, et al. FGFR2 gene amplification and clinicopathological features in gastric cancer. *Br J Cancer* 2012; **106**: 727–32.
- 109 Göke F, Bode M, Franzen A, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 amplification is a common event in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2013; **26**: 1298–306.
- 110 Parker BC, Annala MJ, Cogdell DE, et al. The tumorigenic FGFR3-TACC3 gene fusion escapes miR-99a regulation in glioblastoma. *J Clin Invest* 2013; **123**: 855–65.
- 111 Singh D, Chan JM, Zoppoli P, et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. *Science* 2012; **337**: 1231–5.
- 112 Williams SV, Hurst CD, Knowles MA. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. *Hum Mol Genet* 2013; **22**: 795–803.
- 113 Wu Y-M, Su F, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov* 2013; **3**: 636–47.
- 114 Majewski IJ, Mittenpergher L, Davidson NM, et al. Identification of recurrent FGFR3 fusion genes in lung cancer through kinome-centred RNA sequencing. *J Pathol* 2013; **230**: 270–6.
- 115 Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; **3**: 75ra26.
- 116 Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2019; **121**: 725–37.
- 117 Shi P, Oh Y-T, Zhang G, et al. Met gene amplification and protein hyperactivation is a mechanism of resistance to both first and third generation EGFR inhibitors in lung cancer treatment. *Cancer Lett* 2016; **380**: 494–504.
- 118 Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov* 2012; **2**: 922–33.
- 119 Capelletti M, Dodge ME, Ercan D, et al. Identification of recurrent FGFR3-TACC3 fusion oncogenes from lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2014; **20**: 6551–8.

- 120 Wang R, Wang L, Li Y, et al. FGFR1/3 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2014; **20**: 4107–14.
- 121 Reck M, Kaiser R, Møller M, et al. 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; **15**: 143–55.
- 122 Sarker D, Molife R, Evans TRJ, et al. A Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of TKI258, an Oral, Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2008; **14**: 2075–81.
- 123 Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; **21**: 671–84.
- 124 Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; **381**: 338–48.
- 125 Loriot Y, Matsubara N, Park SH, et al. Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt). *J Clin Oncol* 2023; **41**: LBA4619–LBA4619.
- 126 Pant S, Schuler M, Iyer G, et al. Erdafitinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023; **24**: 925–35.
- 127 Nogova L, Malchers F, Hillmer A, et al. 1329P FIND: A phase II study to evaluate the efficacy of erdafitinib in FGFR-altered NSCLC. *Ann Oncol* 2023; **34**: S767.
- 128 Büttner R, Wolf J, Kron A, Nationales Netzwerk Genomische Medizin. [The national Network Genomic Medicine (nNGM): Model for innovative diagnostics and therapy of lung cancer within a public healthcare system]. *Pathol* 2019; **40**: 276–80.
- 129 Heydt C, Wölwer CB, Velazquez Camacho O, et al. Detection of gene fusions using targeted next-generation sequencing: a comparative evaluation. *BMC Med Genomics* 2021; **14**: 62.
- 130 Krzywinski MI, Schein JE, Birol I, et al. Circos: An information aesthetic for comparative genomics. *Genome Res* 2009; published online June 18. DOI:10.1101/gr.092759.109.
- 131 Karlsson T, Kvarnbrink S, Holmlund C, et al. LMO7 and LIMCH1 interact with LRIG proteins in lung cancer, with prognostic implications for early-stage disease. *Lung Cancer Amst Neth* 2018; **125**: 174–84.
- 132 Qin A, Johnson A, Ross JS, et al. Detection of Known and Novel FGFR Fusions in Non–Small Cell Lung Cancer by Comprehensive Genomic Profiling. *J Thorac Oncol* 2019; **14**: 54–62.

- 133 Tiseo M, Gelsomino F, Alfieri R, et al. FGFR as potential target in the treatment of squamous non small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2015; **41**: 527–39.
- 134 Gallo LH, Nelson KN, Meyer AN, Donoghue DJ. Functions of Fibroblast Growth Factor Receptors in cancer defined by novel translocations and mutations. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; **26**: 425–49.
- 135 Chen L, Zhang Y, Yin L, et al. Fibroblast growth factor receptor fusions in cancer: opportunities and challenges. *J Exp Clin Cancer Res CR* 2021; **40**: 345.
- 136 Lin G, Yuan M, Tian P, et al. P1.14-38 Identification of FGFR1-3 Fusions in Lung Cancers Using Comprehensive Next-Generation Sequencing. *J Thorac Oncol* 2019; **14**: S569.
- 137 Zhuo M, Gu W, Chen R, Yuan M. 1269P Identification of rare gene fusions in non-small cell lung cancer with next-generation sequencing. *Ann Oncol* 2021; **32**: S992.
- 138 Poon D, Tan MH, Khor D. Stage 4 pancreatic adenocarcinoma harbouring an FGFR2-TACC2 fusion mutation with complete response to erdafitinib a pan-fibroblastic growth factor receptor inhibitor. *BMJ Case Rep CP* 2021; **14**: e244271.
- 139 Zheng R, Yin Z, Alhatem A, et al. Epidemiologic Features of NSCLC Gene Alterations in Hispanic Patients from Puerto Rico. *Cancers* 2020; **12**: 3492.
- 140 Zingg D, Bhin J, Yemelyanenko J, et al. Truncated FGFR2 is a clinically actionable oncogene in multiple cancers. *Nature* 2022; **608**: 609–17.
- 141 Neumann O, Burn TC, Allgäuer M, et al. Genomic architecture of FGFR2 fusions in cholangiocarcinoma and its implication for molecular testing. *Br J Cancer* 2022; **127**: 1540–9.
- 142 Giridhar KV, Sokol ES, Vedell PT, et al. Abstract P3-08-02: The frequency and somatic mutation landscape of Fibroblast growth factor receptor (FGFR) alterations in breast cancer. *Cancer Res* 2022; **82**: P3-08–02.
- 143 Bazhenova L, Kish J, Cai B, Caro N, Feinberg B. Real-world observational study of current treatment patterns and outcomes in recurrent or locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Res Commun* 2022; **33**: 100637.
- 144 Langer T. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. 2023.
- 145 Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2023; **34**: 358–76.
- 146 Nogova L, Malchers F, Hillmer A, et al. FIND: A phase II study to evaluate the efficacy of erdafitinib in FGFR-altered squamous NSCLC. *Ann Oncol* 2019; **30**: ii67.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: FGF-Rezeptor und nachgeschaltete Signalwege nach Gött ⁸¹	27
Abbildung 2: Schematische Darstellung möglicher genetischer Alterationen in der Tumorentstehung nach Barillot ⁹⁰	29
Abbildung 3: Entstehung der FGFR3-TACC3 Fusion auf Chromosom 4 nach Gött ⁸¹	31
Abbildung 4: NGS-Workflow der Kohorte	37
Abbildung 5: Metastasierungsmuster von Patienten im Stadium IV	43
Abbildung 6: Swimmer Plot der Patienten mit FGFR-Inhibitor Therapie.	45
Abbildung 7: Schematische Darstellung aller detektierten Fusionsproteine mit angenommener Domänenarchitektur	47
Abbildung 8: Circos Plot der analysierten FGFR-Genfusionen nach Krzywinski ¹³⁰	48
Abbildung 9: Verteilung der Ko-Mutationen in der Gesamtkohorte	49
Abbildung 10: Kaplan-Meier OS der gesamten Kohorte	50
Abbildung 11: Kaplan-Meier OS des Stadium III und Stadium Patienten im Vergleich	51
Abbildung 12: Kaplan-Meier OS der TP53-mutierten und TP53-Wildtyp Patienten im Vergleich	52
Abbildung 13: Kaplan-Meier OS der Patienten mit und ohne FGFR-Inhibitor Therapie	52

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschreibung der TNM-Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project ^{8,12} ...	18
Tabelle 2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC ^{8,12}	18
Tabelle 3: Verwendete Gen-Panels in der NGS-Diagnostik.....	39
Tabelle 4: Verwendetes RNA-Panel für Fusionsdiagnostik.....	39
Tabelle 5: Klinische Charakteristika Gesamtkohorte.....	41
Tabelle 6: Therapieinformationen Kohorte	44

7.3. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

05/2023	Meeting Abstract (Dr. med. Heather Scharpenseel): 2023 ASCO Annual Meeting Lung Cancer—NonSmallCell Metastatic: Clinical characteristics and treatment outcome of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and FGFR fusions. Journal of Clinical Oncology, Volume 41, Number 16_supp
10/2023	Vortrag (Andreas Stickelmann) auf der Jahrestagung der DGHO in Sitzung Lungenkarzinom II

Klinische Charakteristika und Verlauf bei PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und FGFR1-3 Fusionen: Eine multizentrische Analyse des Nationalen Netzwerkes Genomische Medizin.