

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

**Epidemiologische und molekulare Charakteristika und Überlebensanalyse  
des *MET*-mutierten NSCLC**

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

vorgelegt von  
Carsten Schäpers  
aus Dormagen

promoviert am 18. Oktober 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2022



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

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 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 09.07.2021

Unterschrift: *Carsten Schäpers*

## Danksagung

Zunächst gebührt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Wolf, Dank für die Zuweisung des Themas und Betreuung der Arbeit. Er weckte schon im zweiten Studiensemester meine Begeisterung für die personalisierte Onkologie und die Möglichkeiten, die die Erkenntnisse der Tumorbilogie für uns bereithalten. Es ist mein Privileg, mich mit meiner Arbeit auf diesem Feld zu betätigen.

Für den befruchtenden fachlichen Austausch danke ich auch den Mitgliedern der Lung Cancer Group Cologne, insbesondere Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Scheffler und Frau Dr. Anna Kron.

Nicht zu vergessen ist Frau Katja Ruge, deren organisatorische und moralische Unterstützung sich als unschätzbar erwies.

Ich danke auch meinen Lehrern in der ärztlichen Kunst, sowie meinen Schullehrern, ohne deren Förderung ich das Studium der Medizin nicht aufgenommen hätte.

Ich danke meinen Freunden für die Freude, die ich an ihnen habe, und die Motivation, die sie mir gespendet haben.

Ich danke meiner Frau Lisa, die mich im Leben trägt und manchmal vielleicht auch erträgt.

Und zum Schluss danke ich meinen Eltern für ihre jahrzehntelange, unermüdliche Unterstützung in mehr Belangen, als ich aufzählen kann. Ohne sie wären weder diese Dissertation noch ich selbst denkbar. Folglich ist diese Arbeit ihnen gewidmet.

Meinen Eltern.

# Inhalt

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>10</b>
1.1 Lungenkrebs – Grundlagen.....	10
1.1.1 Epidemiologie .....	10
1.1.2 Klassifikation.....	11
1.1.3 Stadieneinteilung .....	11
1.1.4 Therapie.....	12
1.1.5 Gezielte Therapie.....	12
1.1.6 Immuntherapien .....	14
1.2 <i>MET</i> .....	15
1.2.1 Struktur .....	15
1.2.2 Biologische Aktivität .....	15
1.2.3 Physiologische Funktion .....	16
1.2.4 Pathologische Bedeutung .....	16
1.3 <i>MET</i> und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome .....	18
1.3.1 <i>MET</i> -mutierte NSCLC .....	18
1.3.2 Prävalenz von <i>MET</i> -Exon-14-Mutationen .....	18
1.3.3 Klinische und pathologische Merkmale.....	19
1.3.4 <i>MET</i> als Target .....	20
1.4 Zielsetzung.....	22
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
2.1 Das Netzwerk Genomische Medizin .....	23
2.2 Patienten.....	23
2.3 Molekularpathologische Methoden.....	23
2.4 Datenerhebung .....	25

2.5 Statistische Methoden.....	25
2.6 Datenstruktur.....	26
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>
3.1 Beschreibung der Kohorte .....	27
3.1.1 Geschlechterverteilung, Altersstruktur, Raucheranamnese .....	27
3.1.2 Histologie und Stadien .....	29
3.1.3 Therapien in fortgeschrittenen Stadien .....	31
3.2 Molekularpathologische Charakteristika.....	32
3.2.1 <i>MET</i> -Mutationen .....	33
3.2.2 Komutationen.....	34
3.2.3 FISH und <i>MET</i> -Amplifikation.....	36
3.2.4 IHC und PD-L1-Expression.....	38
3.3 Überlebensanalyse (ab IIIB/IV) .....	39
3.3.1 Nach Geschlecht und Raucherstatus.....	41
3.3.2 Nach Histologie.....	42
3.3.3 Nach Ort der <i>MET</i> -Mutation.....	44
3.3.4 Nach <i>MET</i> -Amplifikation .....	47
3.3.5 Nach <i>TP53</i> -Mutation .....	48
3.3.6 Nach Anzahl der Komutationen .....	49
3.3.7 Nach PD-L1-Status .....	51
3.3.8 Nach Therapie .....	52
3.3.9 Die Rolle von platinbasierter Chemotherapie.....	54
3.3.10 Die Immuntherapien.....	55
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>60</b>
4.1. Stärken und Schwächen .....	61
4.2 Epidemiologische Merkmale .....	61

4.3 Stadien und Histologie .....	64
4.4 Molekularpathologie .....	65
4.5 Überleben .....	66
4.6 Ausblick.....	69
4.7 Kritik .....	70
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>72</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>7 Anhang .....</b>	<b>90</b>
7.1 Abbildungsverzeichnis .....	90
7.2 Tabellenverzeichnis .....	91
<b>8 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen .....</b>	<b>92</b>
<b>9 Lebenslauf .....</b>	<b>93</b>

# Abkürzungsverzeichnis

BSC	Best Supportive Care
CIO	Centrum für Integrierte Onkologie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FU	Follow-up
HGF	Hepatocyte Growth Factor
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICI	Immun-Checkpoint-Inhibitor
IHC	Immunhistochemie
indel	Insertion / Deletion von Basenpaaren in der DNA
kB	Kilobasen
kDa	Kilodalton
LCGC	Lung Cancer Group Cologne
MAB	Monoclonal Anti Body
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition
NGM	Netzwerk Genomische Medizin
NGS	Next Generation Sequencing
nNGM	nationales Netzwerk Genomische Medizin
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
OS	Overall Survival
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PEC	Plattenepithelkarzinom
PFS	Progression-free Survival
PY	Pack Years
SCLC	Small Cell Lung Cancer
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Lungenkrebs – Grundlagen

### **1.1.1 Epidemiologie**

Krebs ist weltweit eine der führenden Todesursachen. Das Bronchialkarzinom, auch Lungenkrebs genannt, gehört bei Frauen und Männern zu den fünf häufigsten malignen Tumoren und ist mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. Die WHO führt im World Cancer Report 2014 rund 1,6 der 8,2 Millionen Krebstodesfälle des Jahres 2012 auf diese Tumorart zurück, womit das Bronchialkarzinom die mit großem Abstand häufigste Ursache eines krebsbedingten Todes ist. (Stewart BW 2014, S. 351)

Das globale Bild spiegelt sich in Deutschland wider. Nach Auswertung der Krebsregisterdaten erkrankten 2016 in Deutschland 35.960 Männer und 21.500 Frauen an Lungenkrebs, was einer Inzidenz von 88,6 bzw. 51,5 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner entspricht. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten liegen bei 57,1 bzw. 31,4 auf 100.000 Einwohner. Daran verstarben rund 29.324 Männer und 16.481 Frauen, womit jeder vierte Krebstodesfall (23,5 %) von Männern und etwa jeder sechste Krebstodesfall (15,7 %) von Frauen auf diese Erkrankung zurückzuführen ist. Bei Männern ist Lungenkrebs damit die führende Krebstodesursache, bei Frauen ist nur Brustkrebs häufiger Ursache eines krebsbedingten Todes. Für 2020 wurde ein weiterer Anstieg der absoluten Erkrankungszahlen prognostiziert. (Krebs in Deutschland für 2015/2016. Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), Berlin 2019)

Die Ursachen für Lungenkrebs liegen in einem Geflecht aus genetischer Vorbelastung und Risikofaktoren. (Herbst et al. 2008) Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs ist das Rauchen von Tabak. Insbesondere Plattenepithelkarzinome sind damit assoziiert. (Pesch et al. 2012) Die Inzidenz von Lungenkrebs ist daher eng mit der Entwicklung des Raucheranteils an der Bevölkerung verbunden. In den meisten Industriestaaten ist die Inzidenz des Bronchialkarzinoms bei

Männern wegen sinkender Prävalenz des Rauchens rückläufig, während sie bei Frauen noch steigt. In wenigen Staaten wie den USA hat auch die Prävalenz des Zigarettenrauchens unter Frauen ihren Zenit überschritten, weshalb hier seit Kurzem für beide Geschlechter sinkende Neuerkrankungsraten verzeichnet werden. Die sinkende Prävalenz des Zigarettenrauchens bedingt einen zunehmenden Anteil der Nichtraucher unter den Lungenkrebspatienten. (Travis, Brambilla 2014, S. 351) Bei Nichtrauchern dominieren Adenokarzinome als häufigster histologischer Typ. (Herbst et al. 2008)

### **1.1.2 Klassifikation**

Die Klassifikation der Lungentumoren erfolgt nach der WHO-Klassifikation. Seit der letzten Revision von 2015 werden neben histologischen Kriterien auch immunhistochemische und genetische Erkenntnisse für die Klassifikation berücksichtigt. Dies erlaubt eine kleinteilige Einteilung maligner Tumoren der Lunge. (Travis et al. 2015) Vereinfachend werden gemeinhin kleinzellige und nicht-kleinzellige (englisch: Non Small Cell Lung Cancer = NSCLC) Bronchialkarzinome unterschieden. An dieser Einteilung orientieren sich auch Therapieleitlinien. Die weitaus häufigeren nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome beinhalten als Hauptgruppen Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome, diese sind die häufigsten histologischen Subtypen. Daneben finden sich adenosquamöse, sarkomatoide und weitere seltenere histologische Untergruppen. (Herbst et al. 2008)

### **1.1.3 Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung des Nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms folgte bis zum 31. Dezember 2016 der 7. Version der UICC-Klassifikation. Am 1. Januar 2017 trat die von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) und der Union for International Cancer Control (UICC) erarbeitete 8. Version der TNM-Klassifikation in Kraft. (Goldstraw et al. 2016)

### **1.1.4 Therapie**

Die Behandlung erfolgt abhängig vom Krankheitsstadium. Die stadiengerechte Therapie ist mittlerweile sehr ausgefeilt. Ihre Gesamtdarstellung ist nicht das Ziel dieser Arbeit, hierfür sei auf die einschlägigen Leitlinien verwiesen. Vereinfachend kann gesagt werden, dass bis einschließlich Stadium IIIA die chirurgische Resektion des tumortragenden Gewebes – gegebenenfalls flankiert von Chemo- und Strahlentherapie – die primär angestrebte kurative Therapieoption ist. (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) 2018)

Die meisten Patienten, etwa 70 %, werden allerdings in lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien (IIIB oder IV) diagnostiziert, in denen eine Heilung chirurgisch nicht mehr erreicht werden kann. (Molina et al. 2008) Insbesondere, wenn der Tumor schon mehrere Metastasen gebildet hat, bleibt als letzte Therapieoption eine palliative Chemotherapie.

Der tatsächliche Nutzen der Chemotherapie war lange umstritten. Erst 2000 konnte in einer Metaanalyse von 52 Studien der Nachweis erbracht werden, dass Chemotherapie das Überleben der Patienten verlängert. Insbesondere platinhaltige Chemotherapie zeigte hier einen Benefit, indem sie die mediane Überlebenszeit in metastasierten Stadien von 4 auf 5,5 Monate verlängerte. (for the Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group 2000)

Die platinhaltige Kombinationschemotherapie ist als Rückgrat der Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien etabliert. Und dennoch ist die Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 7,4 – 11,3 Monaten in Stadium IV sehr mäßig. (Pérez-Ramírez et al. 2015; Kelly et al. 2001; Scagliotti et al. 2002; Schiller et al. 2002; Fossella et al. 2003)

### **1.1.5 Gezielte Therapie**

Abhilfe versprechen seit einiger Zeit gezielte Therapien (targeted therapies). Die Grundlage dafür sind die Fortschritte der Molekularbiologie und das immer bessere Verständnis der biologischen Prozesse in Tumorzellen. Ein wichtiger Baustein ist das Konzept der Treibermutationen (driver mutations). Die

Onkogenese ist ein Jahre bis Jahrzehnte andauernder mehrschrittiger Prozess, in dem sich im gesamten Genom der Tumorzelle Mutationen und epigenetische Veränderungen ansammeln, die die Voraussetzungen für malignes Wachstum schaffen. Eine Treibermutation trifft ein Gen, das entscheidend an der Regulation des Zellwachstums beteiligt ist (also ein Onkogen), und das durch Aktivierung unter günstigen Voraussetzungen das Wachstum der Zelle antreibt. Dadurch entsteht dieser Tumorzelle ein Vorteil gegenüber anderen Tumorzellen und in dem evolutionären Prozess der Onkogenese wird nun auf diese Treibermutation selektiert. Alle Nachkommen der ersten Zelle weisen diese Treibermutation auf. Im Sprachbild der „driver mutation“ sitzt diese auf dem „Fahrersitz“ und nimmt die anderen, biologisch neutralen Mutationen als Passagiere mit – passenger mutations. In der Praxis ist die Unterscheidung von driver- und passenger-Mutation nicht trivial. (Greenman et al. 2007) Eine Treibermutation kann extrem wichtig für das Überleben einer Krebszelle sein, ein Zustand, der als „oncogene addiction“ bezeichnet wird – die Tumorzellen sind abhängig von, oder wörtlicher noch: süchtig nach einem bestimmten Onkogen. Diese Überlegung liefert die Begründung für gezielte Therapien. Ist es möglich, die „Sucht“ des Tumors zu identifizieren und dieses Onkogen gezielt durch ein Medikament zu deaktivieren, kollabiert der Tumor. (Weinstein 2002; Weinstein et al. 2008)

Der erste erfolgreiche Versuch, eine Achillesferse<sup>1</sup> des Nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms ins Visier zu nehmen, war die zielgerichtete Therapie gegen EGFR. EGFR ist ein Rezeptor für den Epidermalen Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor, EGF), der in nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen häufig durch eine Mutation aktiviert ist – insbesondere in Adenokarzinomen. (Zhang et al. 2016) Seit 2003 steht Gefitinib zur Therapie nichtkleinzelliger Lungenkarzinome zur Verfügung, ein Tyrosinkinaseinhibitor (TKI). Er verhindert durch Blockade des Aktiven Zentrums der Tyrosinkinasedomäne die Autophosphorylierung des EGF-Rezeptors, wodurch die Signaltransduktion verhindert wird. Wurde Gefitinib zunächst noch allgemein bei NSCLC angewandt, die eine erhöhte EGFR-

---

<sup>1</sup> Robert Weinstein schrieb hintersinnig von „the Achilles Heal of Cancer“ (Weinstein 2002)

Expression aufwiesen, schälte sich bald die Erkenntnis heraus, dass vor allem Tumoren mit einer aktivierenden *EGFR*-Mutation sensibel für den Wirkstoff waren. (Paez et al. 2004) Es gibt also ein identifiziertes Ziel und mittlerweile mehrere passende Wirkstoffe, aber schnell wurde deutlich, dass viele *EGFR*-mutierte Tumoren über verschiedene Mechanismen nach einigen Monaten Therapie Resistenzen entwickeln. (Xiaomin Liu et al. 2017)

Die Herausforderungen der Therapie gegen *EGFR*-mutierte NSCLC werfen ein Schlaglicht auf die Herausforderungen der personalisierten Therapie im Allgemeinen – und auf den Fall *MET*-mutierter-NSCLC im Besonderen.

### **1.1.6 Immuntherapien**

Allerdings steht nicht für jeden Patienten eine molekular gezielte Therapie zur Verfügung, und die existierenden Therapien haben – wie oben am Beispiel *EGFR* gezeigt – das Problem der Resistenzentwicklung und konnten bislang keine Heilung erzielen, so die Kritik. Ein parallel verfolgter Ansatz sind daher die Immuntherapien. Deren Ziel liegt darin, das Immunsystem des Erkrankten als Verbündeten zu rekrutieren. Bösartige Tumoren müssten eigentlich als fremd erkannt und von Immunzellen attackiert werden, haben aber gelernt, ihrer Vernichtung zu entgehen – man spricht von „immuno-evasive strategies“. Immuntherapien begegnen diesen Strategien, wobei es mehrere Angriffspunkte gibt. Im Kontext dieser Arbeit sind insbesondere die Immuncheckpointinhibitoren (ICI) Nivolumab und Pembrolizumab sowie die PD-1-PD-L1-Achse zu erwähnen. PD-1 (programmed death 1) ist ein Rezeptor auf T-Zellen, der bei Bindung des zugehörigen Liganden – PD-L1 – die Reaktion der T-Zelle auf ein Antigen inhibiert. 40-50 % der NSCLC exprimieren PD-L1. Nivolumab und Pembrolizumab sind anti-PD-1-Antikörper, die PD-1 jedoch nicht aktivieren, und damit im übertragenen Sinne die „Bremsen“ des Immunsystems lösen (sollen). (Finn 2008; Khanna et al. 2017; Mellman et al. 2011) Nivolumab und Pembrolizumab sind zusammen mit anderen Immuntherapeutika in die Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) von Oktober 2019 eingegangen. (Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie 2019)

## 1.2 MET

### 1.2.1 Struktur

*MET* ist ein auf Chromosom 7q21-31 liegendes Gen von 120 kB Länge. Es besteht aus 21 Exonen, zwischen denen 20 Introns liegen. (Perez-Ramírez 2015)

Das Protein ist ein Heterodimer aus einer 50 kDa schweren *alpha*-Kette und einer 140 kDa schweren *beta*-Kette. Der extrazelluläre Teil des Proteins besteht aus der *alpha*-Kette und einem Teil der *beta*-Kette. An diesem extrazellulären Teil findet sich die Semaphorin-Domäne (SEMA), die durch die Plexin-Semaphorin-Integrin-Domäne (PSI) wie bei Immunglobulinen von vier IPT-Repeats getrennt wird. (Birchmeier 2003) Der intrazelluläre Teil wird von der restlichen *beta*-Kette gebildet und umfasst die transmembrane, die juxtamembrane und die Tyrosinkinase-Domäne. (Pérez-Ramírez et al. 2015)

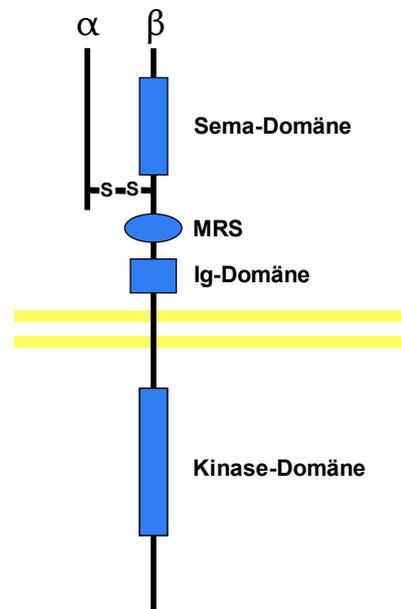


Abbildung 1: Aufbau des HGF-Rezeptors MET nach Gentile et al. (2008) Autor: Carsten Schäpers, Lizenz CC BY-SA 4.0

### 1.2.2 Biologische Aktivität

*MET* fungiert als Rezeptor des Hepatozyten-Wachstumsfaktors (hepatocyte growth factor, HGF), der ebenfalls auf Chromosom 7q21 codiert ist. Wie auch *MET* ist HGF ein Heterodimer mit einer *alpha*- und einer *beta*-Kette. HGF bindet an mehrere Proteasen und wird von diesen in die „gereifte“ Form überführt. Die Bindung des gereiften HGF ermöglicht die Dimerisierung zweier *MET*-Rezeptoren, wodurch sie sich gegenseitig mit ihren Tyrosinkinasen phosphorylieren und die nachgeschalteten Signalwege aktivieren. Diese sind unter anderem PI3K/AKT, STAT3 und GRB2-RAS-RAF-ERK1/2.

*MET* wird normalerweise von Epithelzellen exprimiert, wohingegen HGF fast ausschließlich von mesenchymalen Zellen, v. a. Fibroblasten und glatten Muskelzellen, sezerniert wird. Es handelt sich damit um eine parakrine Schleife. (Gentile et al. 2008; Pérez-Ramírez et al. 2015)

Die Aktivierung von MET löst eine Reihe von Prozessen in der Zelle aus, die zu invasivem Wachstum führen. Dabei löst sich die Zelle aus ihrem Zellverband, in dem sie aktiv Zell-Zell-Kontakte löst, durch Umbau ihres Cytoskeletts eine motile Form annimmt und die Extrazellulärmatrix manipuliert. Sie ist in der Lage, in eine andere Umgebung zu migrieren, dort sesshaft zu werden und zu proliferieren. Dabei entgeht sie mehrfach der Apoptose. (Gentile et al. 2008)

### **1.2.3 Physiologische Funktion**

Das durch MET induzierte invasive Wachstum ist an verschiedenen Stellen von physiologischer Bedeutung. In der Embryonalentwicklung wurde eine Rolle in der Motogenese, Mitogenese, Angiogenese und Morphogenese beschrieben. Es scheint für die Entwicklung verschiedener Gewebe wie Muskeln, Neuronen, der Leber, der Nieren, der Plazenta, der Eierstöcke und der Hoden von Bedeutung zu sein. (Pérez-Ramírez et al. 2015) Im reifen Organismus ist MET insbesondere für Wundheilungsprozesse bedeutsam, indem es die Zellen an den Wundrändern zur Proliferation befähigt, und ist entscheidend für die Regenerationsfähigkeit der Leber. (Chmielowiec et al. 2007; Huh et al. 2004)

### **1.2.4 Pathologische Bedeutung**

*MET* als Onkogen wurde zunächst in Osteosarkom-Zellen identifiziert. Später wurde es mit verschiedenen menschlichen Krebserkrankungen in Verbindung gebracht, neben dem Lungenkarzinom sind dies Karzinome von Magen, Darm, Pankreas, Ovar, Brust, Blase, Niere, Leber, Kopf- und Hals, Schilddrüse und Prostata, sowie mit Sarkomen, Melanomen und ZNS-Tumoren. (Peruzzi et al. 2006) *MET* trägt dabei durch Gen-Amplifikationen oder somatische Mutationen zum Tumorwachstum bei.

Unter den Mutationen sind Mutationen von Exon 14 von besonderer Bedeutung. Exon 14 codiert für die Juxtamembran-Domäne. Sie ist der Angriffspunkt für die Ubiquitin-Ligase CBL, die das Protein durch Ubiquitinierung zum Abbau markiert. Mutationen in diesem Bereich oder Splice-Varianten, in denen Exon 14 übersprungen wird, verhindern die Ubiquitinierung und führen zu einer

verlängerten Halbwertszeit von MET auf der Zelloberfläche. MET, das HGF gebunden hat, bleibt daher länger aktiv. (Kong-Beltran et al. 2006) Mutationen, die zu einer solchen Störung der Ubiquitinierung führen, liegen entweder in Exon 14 selbst oder an den Splice-Sites in den Introns vor und nach Exon 14, die dazu führen, dass Exon 14 beim Splicen herausgeschnitten wird (Exon-14-skipping-mutations). (Frampton et al. 2015)

*Tabelle 1: relevante Literatur zu Exon-14-mutierten NSCLC*

<b>Kurztitel</b>	<b>Land</b>	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Mutiert (%)</b>	
Awad et al. 2016	USA	933	28 (3,0 %)	
Liu et al. 2016	China	1296	12 (0,9 %)	
Schrock et al. 2016	USA	11205	298 (2,7 %)	
Tong et al. 2016	China (Hong Kong)	687	18 (2,6 %)	
Zheng et al. 2016	China	1770	23 (1,3 %)	
Gow et al. 2017	Taiwan	850	28 (3,3 %)	
Kwon et al. 2017	Korea	102	9 (8,8 %)	nur NSCLC ohne weitere Treibermutationen
Lee et al. 2017	Korea	45	17 (37,8 %)	nur Adenokarzinome ohne weitere Treibermutationen
Qiu et al. 2018	China	461	9 (2 %)	
Castiglione et al. 2019	Deutschland	n/a	26	
Kron et al. 2020	Deutschland	n/a	59	beinhaltet Daten aus dieser Doktorarbeit

## 1.3 *MET* und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome

### **1.3.1 *MET*-mutierte NSCLC**

Unter den Mutationen sind in den letzten Jahren fast ausschließlich die Exon-14-Mutationen beforscht worden, weil sie viel häufiger auftreten als Mutationen in anderen Exonen. Insbesondere im Jahr 2016, dem Jahr der Themenvergabe dieser Arbeit, wurden vor allem in Asien und den USA Studien zu NSCLC mit Exon-14-betreffenden *MET*-Mutationen veröffentlicht, aber auch in den Folgejahren (vgl. Tabelle 1 auf der vorherigen Seite). Aufgrund der Seltenheit der Mutation konnten diese meistens nur um die 20 bis 30 Patienten identifizieren. Eine Ausnahme bildet eine amerikanische Studie mit knapp 300 Patienten. (Schrock et al. 2016)

Bei ostasiatischen Lungenkrebspatienten waren *MET*-Mutationen außerhalb von Exon 14 Keimbahnmutationen und in dem Sinne keine erworbenen Treibermutationen. Sie waren allerdings mit der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen assoziiert. (Krishnaswamy et al. 2009)

### **1.3.2 Prävalenz von *MET*-Exon-14-Mutationen**

In asiatischen Studien wurden *MET*-Exon-14-Mutationen bei NSCLC mit Prävalenzen von 1 % bis 3,3 % berichtet. (Liu et al. 2016; Gow et al. 2017; Tong et al. 2016; Zheng et al. 2016; Qiu et al. 2018) Publikationen aus den USA berichten eine Häufigkeit von um die 3 %. (Schrock et al. 2016; Awad et al. 2016) Eine Metaanalyse von 2018 ermittelte eine Gesamtprävalenz von 3 %. (Vuong et al. 2018) Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Exon-14-Mutationen hängt dabei auch vom histologischen Typ ab. Besonders häufig treten sie in adenosquamösen und sarkomatoiden Bronchialkarzinomen auf. (Schrock et al. 2016; Tong et al. 2016; Saffroy et al. 2017) Insgesamt betrachtet dominieren jedoch in den meisten Studien die Adenokarzinome. Insbesondere asiatische Studien identifizierten kaum Plattenepithelkarzinome (Gow et al. 2017; Tong et al. 2016), oder die Autoren konzentrierten sich von Anfang an auf nicht-Plattenepithelkarzinome. (Awad et al. 2016; Lee et al. 2017) Dagegen berichten Schrock et al. (2016) eine Mutationsrate von 2,1 % bei Plattenepithelkarzinomen.

Bei deutschen Patienten lag die Häufigkeit von *MET*-Mutationen bei 4 % in Adenokarzinomen und 3 % in Plattenepithelkarzinomen, wobei nicht klar ist, ob der pT1010I-Polymorphismus dabei ausgeschlossen wurde. (König et al. 2015)

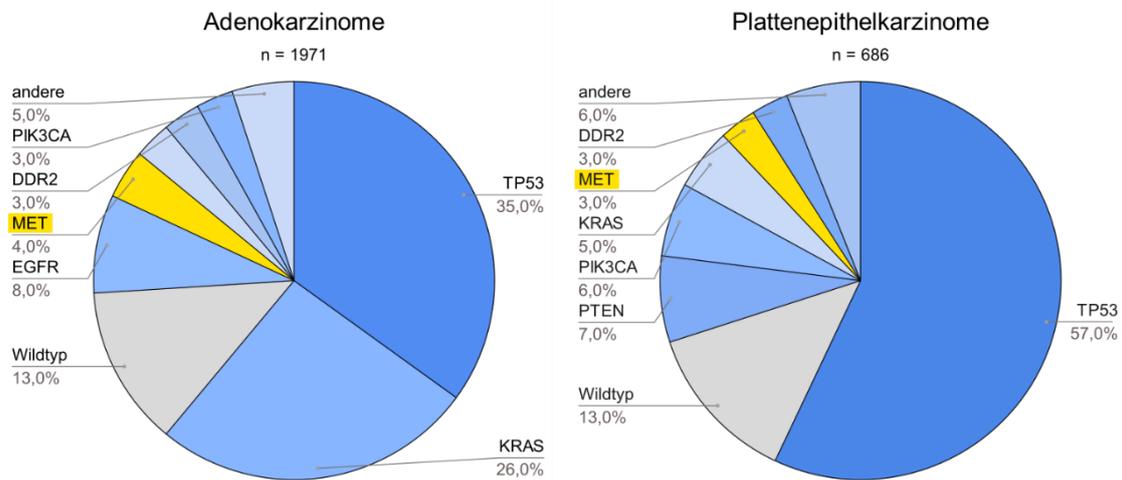


Abbildung 2: Häufigkeit von Mutationen in einer Kölner Kohorte. Abb. nach König et al. (2015)

### 1.3.3 Klinische und pathologische Merkmale

Die betroffenen Patienten werden übereinstimmend als älter, häufiger weiblich und eher nichtrauchend beschrieben als Patienten mit anderen Treibermutationen. (Awad et al. 2016; Gow et al. 2017; Tong et al. 2016; Digumarthy et al. 2019; Lee et al. 2017; Qiu et al. 2018)

*MET*-Exon-14-mutierte Tumoren wachsen in der Lunge meistens peripher. Ihre Metastasen wachsen bevorzugt extrathorakal mit Präferenz für Knochen, Hirn und Nebennieren. (Digumarthy et al. 2019) Das Gesamtüberleben ist insgesamt schlecht, (Vuong et al. 2018) dabei unterscheidet es sich nicht von Tumoren mit den meisten anderen Treibermutationen (Gow et al. 2017; Lee et al. 2017), ist allerdings länger als bei *KRAS*-Mutation. (Zheng et al. 2016)

Im Gegensatz zur *MET*-Amplifikation gilt die *MET*-Exon-14-Mutation als frühes Ereignis der Karzinogenese. (Castiglione et al. 2019; Zheng et al. 2016) Typischerweise tritt sie einzeln, in Abwesenheit anderer Treibermutationen („mutually exclusive“), auf. (Lee et al. 2017; Schrock et al. 2016; Tong et al. 2016; Heist et al. 2016) Allerdings ist eine Assoziation mit Amplifikationen von *EGFR*

und *HER2* (Zheng et al. 2016) und *MET* selbst (Tong et al. 2016) beschrieben worden.

Die funktionellen Auswirkungen einer *MET*-Exon-14-Mutation hängen auch von der Art der Mutation ab. Deletionen und Insertionen („indels“) in Exon 14 führen zu einer stärkeren cytoplasmatischen Expression von *MET*, während Punktmutationen an der Splice-Donor-Stelle eher zu einer membranären Expression führen. Es wird angenommen, dass Rezeptor-Tyrosinkinasen nach Aktivierung durch ihren Liganden internalisiert werden. Eine verstärkte cytoplasmatische Expression spräche dann für eine verstärkte Aktivität. (Qiu et al. 2018) Die klinischen Implikationen dieser Beobachtungen für das NSCLC sind noch nicht klar.

#### **1.3.4 *MET* als Target**

Mittlerweile stehen mehrere Wirkstoffe zum Angriff auf *MET* zur Verfügung. Diese sind monoklonale Antikörper (MAB) gegen *MET* oder den Wachstumsfaktor HGF, und gegen *MET* gerichtete TKI. Dabei müssen Multikinaseinhibitoren, die mehrere Tyrosinkinasen inhibieren, von selektiven *MET*-Kinaseinhibitoren unterschieden werden. Einen Überblick über gegen *MET* gerichtete TKI sowie ihren Zulassungsstatus gibt Tabelle 2 auf der Folgeseite. Monoklonale Antikörper wurden nicht berücksichtigt, da sie bislang keine Bedeutung für die Therapie des *MET*-alterierten NSCLC haben.

In der klinischen Praxis fehlten lange gute Daten zur Anwendung der Wirkstoffe beim *MET*-Exon-14-alterierten NSCLC, zumal viele Studien nicht auf *MET*-abhängige Tumoren fokussierten. (Drilon et al. 2017) Das Jahr 2020 brachte mit dem Erscheinen dreier Phase-II-Studien in dieser Hinsicht den Durchbruch. Damit liegen für Crizotinib (Drilon et al. 2020), Capmatinib (Wolf et al. 2020) und Tepotinib (Paik et al. 2020) mittlerweile robuste Daten vor. Crizotinib erzielte bei 32 % vorbehandelter Patienten mit fortgeschrittenen NSCLC und *MET*-Exon-14-Mutation eine Remission. Tepotinib zeigte eine Ansprechrates von etwa 50 % in zumeist vorbehandelten Patienten mit tendenziell besseren Ergebnissen bei nicht vorbehandelten Patienten. In der Capmatinib-Studie wurden therapienaive

und vorbehandelte Patienten separat untersucht. Es zeigte sich eine Ansprechrate von 41 % bei den vortherapierten und 68 % bei den therapie-naiven NSCLC. Capmatinib wurde aufgrund dieser Daten im Mai 2020 in den Vereinigten Staaten (U.S. Food and Drug Administration 2020) und im Juni in Japan (Novartis 2020) für die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC mit *MET*-Exon-14-Mutation zugelassen (accelerated approval in den USA). Eine Zulassung in Europa steht aus. Tepotinib hat seit 2019 eine Designation als Breakthrough-Therapy in den USA und seit 2020 eine Orphan Drug Designation in Japan. (Markham 2020) Im Februar 2021 erteilte die FDA eine beschleunigte Zulassung (accelerated approval). Die volle Zulassung sowie die Zulassung in Europa stehen auch hier aus. Crizotinib ist bereits für *ROS1*-mutierte NSCLC zugelassen. (U.S. Food and Drug Administration 2016)

Tabelle 2: TKI mit Wirkung gegen *MET*

Wirkstoffname	Typ	Target	Zulassungsstatus in Bezug auf <i>MET</i> -alterierte NSCLC
Crizotinib	Multikinase-TKI	MET, ALK, ROS1	Keine Zulassung für <i>MET</i>
Cabozantinib	Multikinase-TKI	MET, RET, ROS1, VEGFR2	Keine Zulassung für <i>MET</i>
Tivantinib	MET-selektiver TKI	MET	
Capmatinib	MET-selektiver TKI	MET	Zugelassen in den USA (accelerated approval), Japan, Hong Kong, Thailand und Schweiz bei Exon-14-Alteration  Zulassung für Europa beantragt
Tepotinib	MET-selektiver TKI	MET	Zugelassen (accelerated approval) in den USA bei Exon-14-Alteration  Zulassung für Europa beantragt
Savolitinib	MET-selektiver TKI	MET	Noch keine Zulassung

## 1.4 Zielsetzung

Lungenkrebs ist eine häufige und schwere Erkrankung mit hohen gesellschaftlichen Kosten. Die personalisierte Krebstherapie (targeted therapy) verspricht in fortgeschrittenen Stadien längeres Überleben bei geringeren Nebenwirkungen als die nur mäßig effektive konventionelle Chemotherapie. Mit MET ist ein potenzielles Ziel für personalisierte Therapien in das Blickfeld der Forschung geraten. Bisherige Studien zum *MET*-Exon-14-mutierten NSCLC aus Asien und den USA zeigten, dass die betroffenen Patienten älter, häufiger weiblich und häufiger Nichtraucher sind. In der vorliegenden Arbeit sollten die Daten um eine Studie an europäischen Patienten ergänzt werden. Folgenden Fragen sollte in dieser Arbeit nachgegangen werden:

- Welche demographischen Eigenschaften hat unsere deutsche Kohorte *MET*-mutierter NSCLC-Patienten? Welche histologischen Eigenschaften sehen wir?
- Inwiefern überlappen sich die Patientenkollektive mit *MET*-Mutation und *MET*-Amplifikation?
- Wie häufig sind *MET*-Mutationen außerhalb Exon 14? Wir möchten potenziell onkogene Mutationen in den Exonen 16-19 nicht übersehen.
- Welche Mutationen treten mit einer *MET*-Mutation auf? MET kommt eher als Ziel personalisierter Krebstherapie in Frage, wenn die *MET*-Mutation ein solitäres Ereignis in der Karzinogenese bleibt. Aber auch als Resistenzmechanismus kann die *MET*-Mutation therapeutisch interessant sein.
- Wie ist die Überlebenszeit von Patienten mit *MET*-mutiertem Lungenkarzinom?
- Wie ist die Performance verschiedener Therapieregime bei *MET*-mutierten Patienten?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Das Netzwerk Genomische Medizin

Die Patientendaten stammen aus dem Netzwerk Genomische Medizin (NGM) Lungenkrebs. Das NGM ist ein 2012 gegründeter Zusammenschluss der Uniklinik Köln mit aktuell etwa 200 Netzwerkpartnern ([ngm-cancer.com](http://ngm-cancer.com)). Diese sind niedergelassene Onkologen und periphere Krankenhäuser. Die Finanzierung erfolgt über Verträge mit Krankenkassen. Das NGM bietet Patienten in fortgeschrittenen Stadien molekularepathologische Diagnostik und raschen Zugang zu neuen Therapiekonzepten. 2019 wurden etwa 10 % der in Deutschland neu diagnostizierten Lungenkrebspatienten im NGM behandelt. (Büttner et al. 2019; König et al. 2015)

### 2.2 Patienten

Die 70 Patienten dieser Studie wurden in den Jahren 2013 bis einschließlich 2016 der molekularepathologischen Diagnostik zugeführt. Sie stammen fast ausschließlich von peripheren Netzwerkpartnern und weisen dabei eine Mutation des *MET*-Gens auf. Sie haben einer Erhebung und Verarbeitung ihrer persönlichen Daten für wissenschaftliche Zwecke vor der Untersuchung ihres Tumors zugestimmt.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit pT1010I-Mutation. Diese gilt als Polymorphismus, allerdings legen neuere Studien an Brustkrebs doch eine funktionelle Relevanz nahe. (Liu et al. 2015)

### 2.3 Molekularepathologische Methoden

Die Gensequenzierung erfolgte wie zuvor beschrieben (Michels et al. 2019) mittels Next Generation Sequencing (NGS) an Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten Gewebeprobe. Es kamen zwei validierte Panels zum Einsatz. Bis 2015 war dies LUN 3 von AmpliSeq (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) und ab 2015 LUN 4 von GeneRead (Qiagen, Hilden, Deutschland), die sich

hinsichtlich ihrer sequenzierten Gene und Gen-Exone unterscheiden. Tabelle 3 auf der folgenden Seite gibt einen Überblick über Gemeinsamkeiten und Unterschiede.

Tabelle 3: Die verwendeten Panels und darin sequenzierte Gene und Exone

	LUN 3	LUN 4
<i>AKT1</i>	4	
<i>ALK</i>	21-25	
<i>ARAF</i>		7, 10, 15
<i>BRAF</i>	11, 15	11, 15
<i>CTNNB1</i>	3	3
<b><i>DDR2</i></b>	3-18	4-19
<i>EGFR</i>	18-21	18-21
<i>ERBB2/HER2</i>	19, 20	19, 20
<i>FGFR2</i>		8-10, 12
<i>FGFR3</i>		7, 10, 15
<i>KEAP1</i>		2-6
<b><i>KRAS</i></b>	2, 3	2-4
<i>MAP2K1</i>	2	2
<b><i>MET</i></b>	14	14, 16-19
<i>NFE2L2</i>		2
<b><i>NRAS</i></b>	2, 3	2-4
<i>PIK3CA</i>	9, 20	9, 20
<i>PTEN</i>	1-8	1-8
<i>TP53</i>	4-8	5-8

Mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) wurde der *MET*-Amplifikationsstatus erhoben. Die Einteilung in low-, medium- und high-grade Amplifikation folgt (Schildhaus et al. 2015).

FISH konnte auch zur Detektion von *FGFR-1* (Schildhaus et al. 2013; Schildhaus et al. 2012) und *HER2*-Amplifikationen, sowie von Translokationen von *ROS1* (Scheffler et al. 2015), *RET* (Michels et al. 2016) und *ALK* (Heydt et al. 2016) genutzt werden.

Immunhistochemie (IHC) stand zur Erhebung des Proteinexpressionsstatus zur Verfügung. Eine regelhafte Anwendung auf *MET* ist nicht erfolgt. Die IHC zur Erhebung des PD-L1-Status erfolgte auf Leica Bond und nutzte den Primary

Antibody Clone 28-8 (Abcam, Cambridge, Vereinigtes Königreich). Die Interpretation folgte den Dako PD-L1 22C3 pharmDx Richtlinien.

## 2.4 Datenerhebung

Der Follow-Up wurde bis September 2017 durchgeführt. Hierzu versandten wir im Namen der Lung Cancer Group Cologne (LCGC) einen hierfür erstellten Follow-Up-Bogen an die behandelnden Ärzte bzw. Kliniken der Patienten. In diesem sollten wichtige anamnestische Angaben zur Raucheranamnese und Allgemeinzustand, der Therapieverlauf und Todesereignisse dokumentiert werden. Da der initiale Rücklauf gering und unvollständig war, wurden in einem zweiten Schritt die Adressaten telefonisch kontaktiert. Auf diese Weise wurden die Arztbriefe und Behandlungsunterlagen der Patienten erworben und anschließend ausgewertet. Informationen über den Tod der Patienten gingen aus Arztbriefen, mündlichen Mitteilungen durch Hausärzte und Todesanzeigen hervor. Die mittlere Follow-Up-Zeit liegt bei 22 Monaten.

## 2.5 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden in eine FileMaker-Datenbank (Filemaker GmbH, Deutschland) eingepflegt und mithilfe von SPSS 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ausgewertet. Die Überlebensanalyse wurde nach Kaplan-Meier geplottet und Unterschiede mit dem Log-Rank-Test verglichen. Unterschiede in Merkmalen wurden mittels t-Test, Chi-Quadrat-Test oder exaktem Fischer-Test auf Signifikanz geprüft. Hierfür wurden frei zugängliche Rechner unter <http://www.physics.csbsju.edu/stats/> genutzt. Als statistische Signifikanzschwelle wurde  $p < 0,05$  gesetzt.

## 2.6 Datenstruktur

Es wurden nicht alle Patienten für alle Auswertungen berücksichtigt. Die Beschreibung von Demographie, Raucherstatus, Histologie und Stadien umfasst noch alle 70 Patienten. Zwecks besserer Vergleichbarkeit wurden für die Auswertung der molekularpathologischen Daten nur die 56 nach LUN 4 getesteten Patienten berücksichtigt. Die Überlebensanalyse beschreibt das Überleben ab Eintritt in ein fortgeschrittenes Stadium (IIIB oder IV), dieses erreichten 65 Patienten. Zur Veranschaulichung siehe das Flussdiagramm in Abbildung 3.

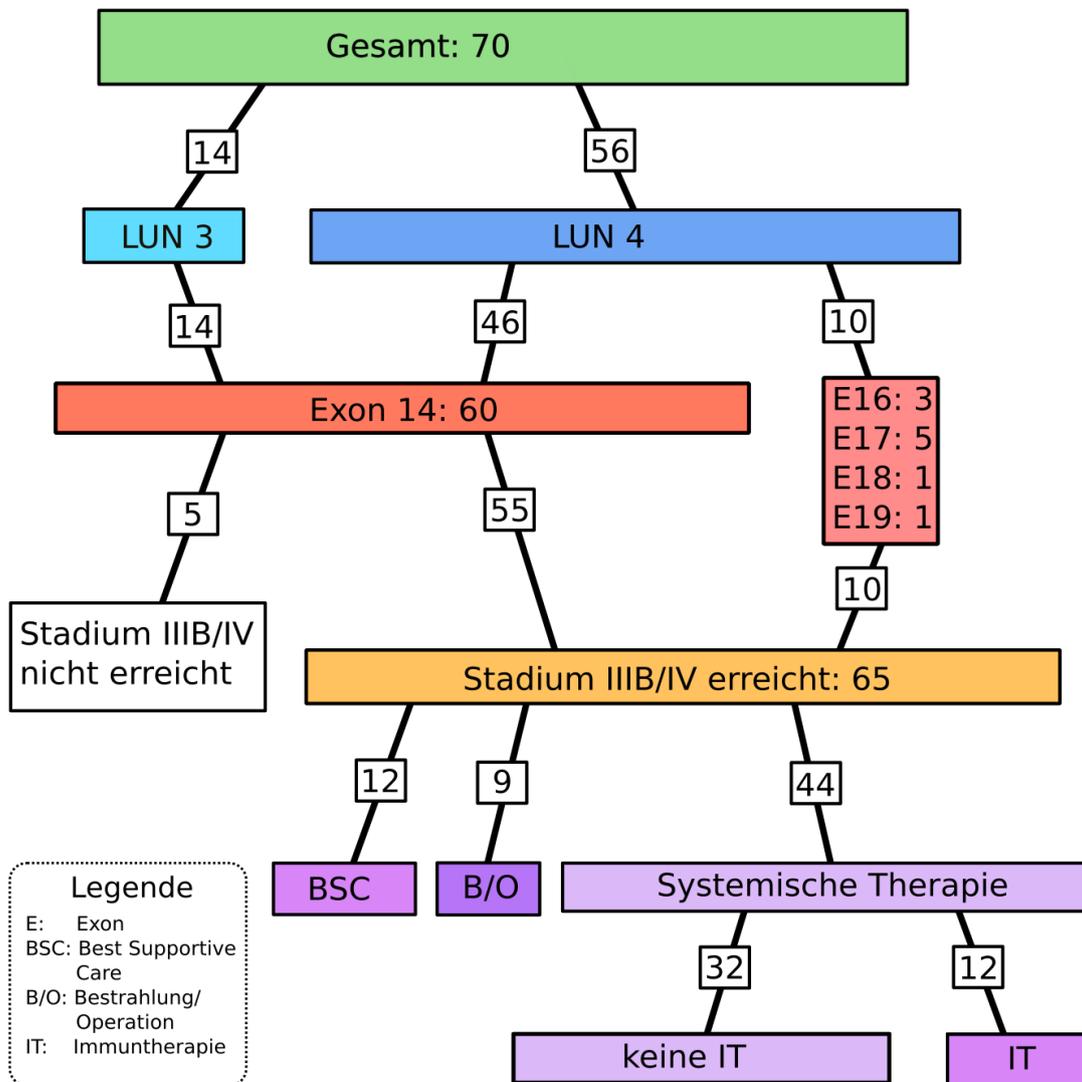


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Auswertungsstruktur. Autor: Carsten Schäpers, Lizenz CC BY-SA 4.0

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Beschreibung der Kohorte

### 3.1.1 Geschlechterverteilung, Altersstruktur, Raucheranamnese

Von den 70 Patienten waren 51,4 % (n=36) Männer und 48,6 % (n=34) Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 75 Jahren. Männer waren dabei mit 73 Jahren etwas jünger als Frauen mit 76 Jahren. Das mediane Alter der *MET*-Exon-14-mutierten Patienten war mit 77 Jahren höher als das der übrigen *MET*-mutierten (65 Jahre, p=0,002).

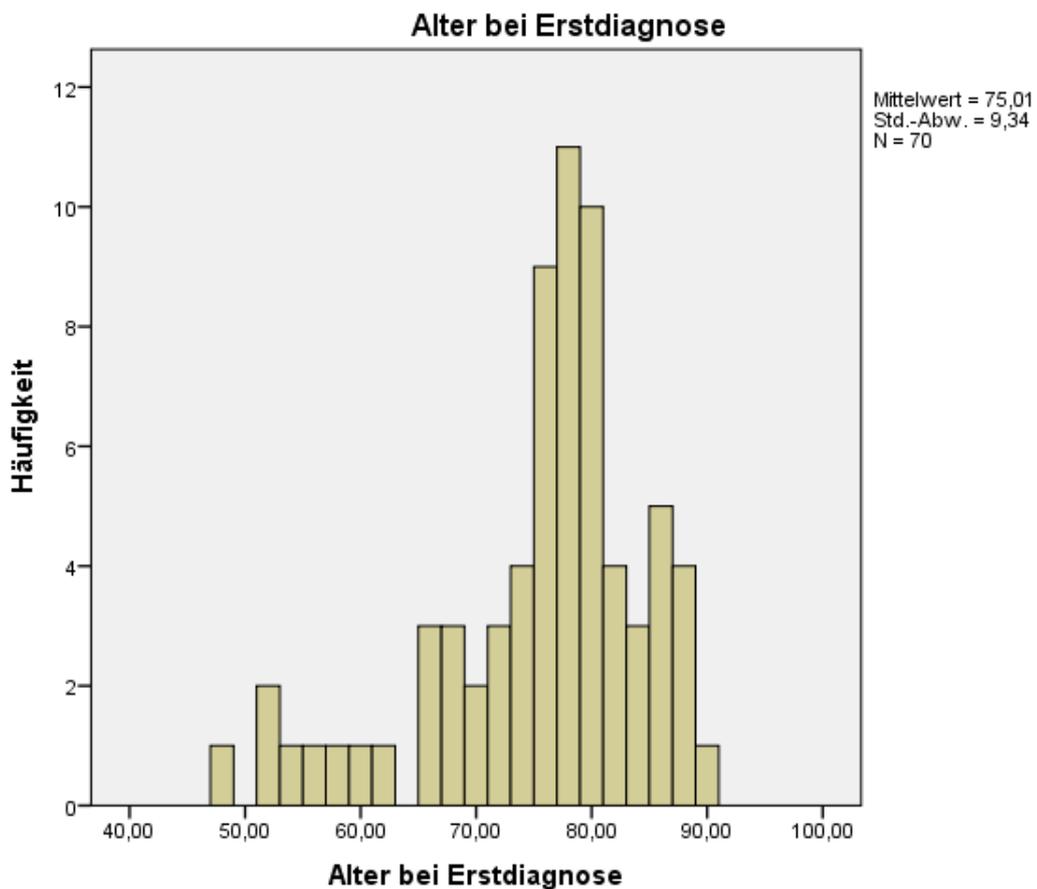


Abbildung 4: Balkendiagramm zur Altersverteilung

In der Kohorte stellten Nieraucher mit 38,6 % (n=27) die größte Gruppe, gefolgt von Exrauchern mit 32,9 % (n=23) und aktiven Rauchern mit 21,4 % (n=15). Bei 5 Personen (7,1 %) war der Raucherstatus nicht eruierbar (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Raucheranamnese

	Häufigkeit	Prozent
aktiv	15	21,4
früher	23	32,9
nie	27	38,6
unbekannt	5	7,1
Gesamt	70	100,0

Die aktiven und früheren Raucher kommen auf eine kumulative Gesamtdosis von im Mittel 38 Pack Years. Untenstehende Tabellen geben Aufschluss über die Charakteristika der drei Gruppen. Hier zeigt sich, dass die aktiven Raucher mit im Mittel 51 PY eine deutlich höhere Tabakbelastung als die Exraucher mit 31 PY haben, die außerdem im Mittel seit 21 Jahren rauchfrei sind. Auffällig ist, dass das mittlere Erkrankungsalter der aktiven Raucher mit 71 Jahren deutlich niedriger ist als das der Exraucher und Nieraucher mit fast 77 Jahren (Tabelle 5).

Tabelle 5: Alter bei Erstdiagnose und Angaben zur Raucheranamnese

**Aktive Raucher**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Pack Years	12	25,0	80,0	50,833	16,0728
Alter bei Erstdiagnose	15	48,00	86,00	71,0667	11,04191

**Frühere Raucher**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Pack Years	20	1,0	90,0	31,200	24,5927
Nichtraucherjahre	23	1,0	53,0	21,000	15,5095
Alter bei Erstdiagnose	23	52,00	89,00	76,7391	8,97581

**Nieraucher**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter bei Erstdiagnose	27	51,00	88,00	76,5926	7,84592

Der folgenden Abbildung 5 ist zu entnehmen, dass in dieser Kohorte die Männer eher dem Rauchen zugeneigt sind als die Frauen, was möglicherweise einen Teil des Altersunterschieds bei der Erstdiagnose erklärt.

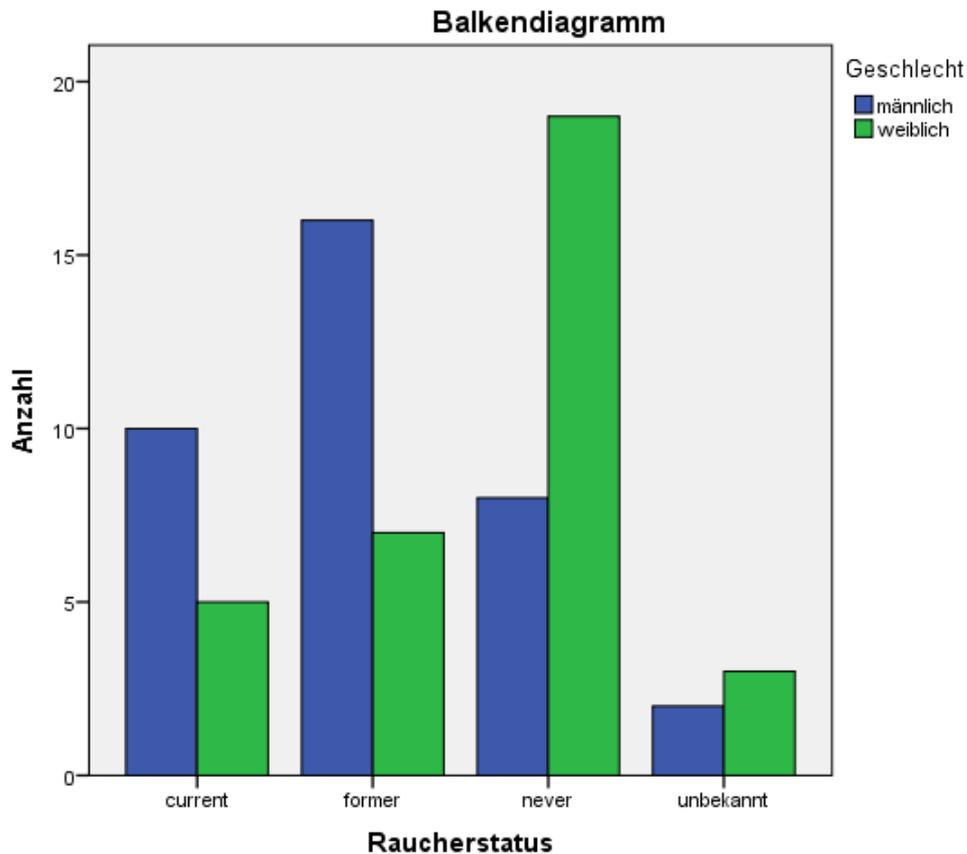


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung nach Raucherstatus

### 3.1.2 Histologie und Stadien

Tabelle 6: Stadien bei Erstdiagnose

	Häufigkeit	Prozent
Stadium I	8	11,4
II	2	2,9
IIIA	6	8,6
IIIB	5	7,1
IV	49	70,0
Gesamt	70	100,0

Bei Erstdiagnose waren über drei Viertel der Tumoren in einem fortgeschrittenen Stadium, das heißt, in Stadium IIIB oder IV gemäß UICC 7 (Tabelle 6). Von den 12 in frühen Stadien diagnostizierten Tumoren verzeichneten 7 einen späteren Progress zu Stadium IIIB oder IV.

Histologisch dominieren mit fast 90 % (n=62) die Adenokarzinome, gefolgt von den Plattenepithelkarzinomen (n=5). In der Kohorte finden sich außerdem je ein adenosquamöses, sarkomatoides und neuroendokrines Karzinom. Unter den Adenokarzinomen findet sich ein fast ausgeglichenes Geschlechterverhältnis mit 33 Männern (53,2 %) und 29 Frauen (46,8 %).

Tabelle 7: Histologie

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Adenkarzinom	62	88,6
	Adenosquamöses Karzinom	1	1,4
	Plattenepithelkarzinom	5	7,1
	Sarkomatoides Karzinom	1	1,4
	Neuroendokrines Karzinom	1	1,4
	Gesamt	70	100,0

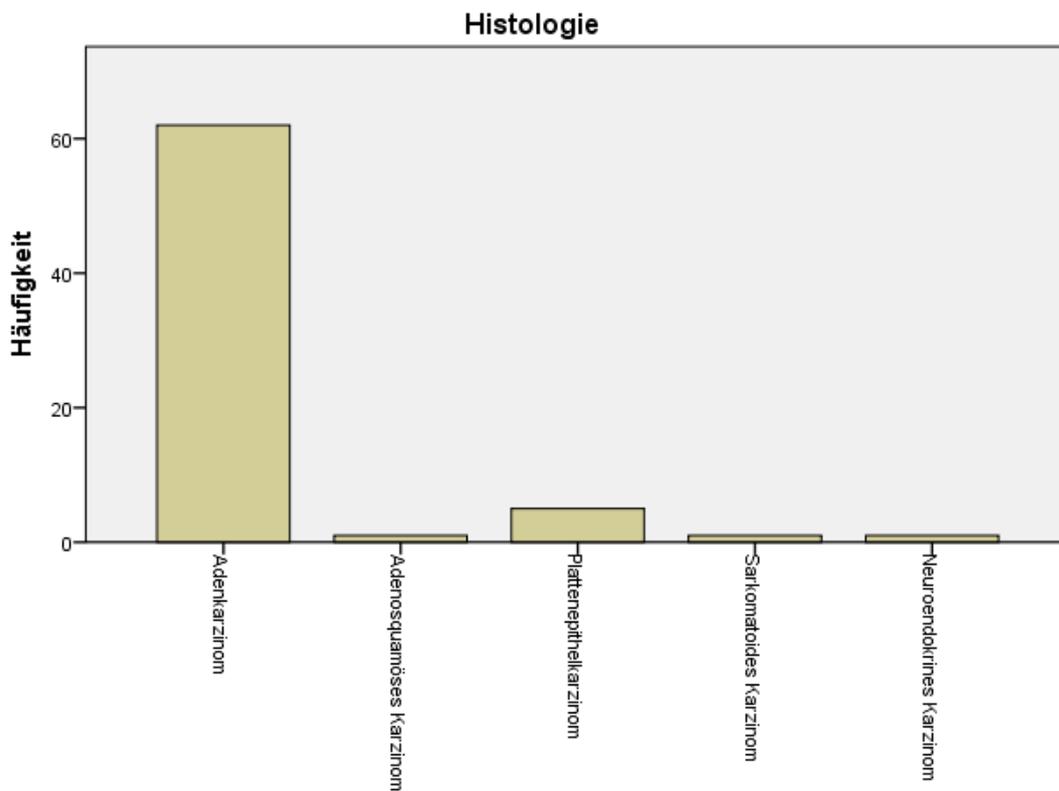


Abbildung 6: Histologie

Der Anteil der Adenokarzinome variiert in den Rauchergruppen. Unter den aktiven Rauchern liegt er mit 80 % (n=12 von 15) am niedrigsten und unter den Ex-Rauchern mit 95,7 % (n=22 von 23) am höchsten. Unter den Nie-Rauchern beträgt der Anteil 88,9 % (n=24 von 27).

### 3.1.3 Therapien in fortgeschrittenen Stadien

Da im NGM vor allem Tumoren in Stadien ab IIIB nach UICC 7 molekularpathologisch untersucht werden, fokussiert sich die Auswertung der Therapien auf solche, die ab Stadium IIIB verabreicht wurden. Da wie oben erwähnt 5 Patienten frühe Krankheitsstadien nicht verlassen haben, bleiben 65 Therapieverläufe zur Auswertung (vgl. Abbildung 3).

Tabelle 8: Therapien im fortgeschrittenen Stadium

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Therapie	Chemotherapie	27	38,6	41,5	41,5
	Chemotherapie + TKI	5	7,1	7,7	49,2
	Systemtherapie mit	12	17,1	18,5	67,7
	Immuntherapie				
	nur Bestrahlung	7	10,0	10,8	78,5
	nur Bestrahlung + Operation	2	2,9	3,1	81,5
	nur BSC	12	17,1	18,5	100,0
	Gesamt	65	92,9	100,0	
Fehlend	999	5	7,1		
Gesamt		70	100,0		

Es zeigt sich, dass etwa zwei Drittel (n=44) der Patienten Systemtherapien erhalten haben. Davon erhielten 27 eine alleinige Chemotherapie. 5 Patienten erhielten zusätzlich zur konventionellen Chemotherapie einen TKI, davon 3 Erlotinib, einer Nintendanib und einer Crizotinib (!). 12 Patienten erhielten die Checkpointinhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab, entweder ausschließlich oder nach vorherigen Chemotherapien oder Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (n=3, je einer Crizotinib, Capmatinib und Afatinib). Patienten, die

jemals mit einem ICI behandelt worden waren, sind unter „Systemtherapie mit Immuntherapie“ zusammengefasst worden. Von diesen Patienten waren 8 positiv für PD-L1, einer negativ und 3 nicht getestet. Bei den übrigen 21 Patienten wurde keine Systemtherapie durchgeführt. 9 (13,9 %) wurden bestrahlt, 2 davon auch noch operiert. 12 Patienten (18,5 %) wurden im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) symptomatisch behandelt (Tabelle 8, Abbildung 7).

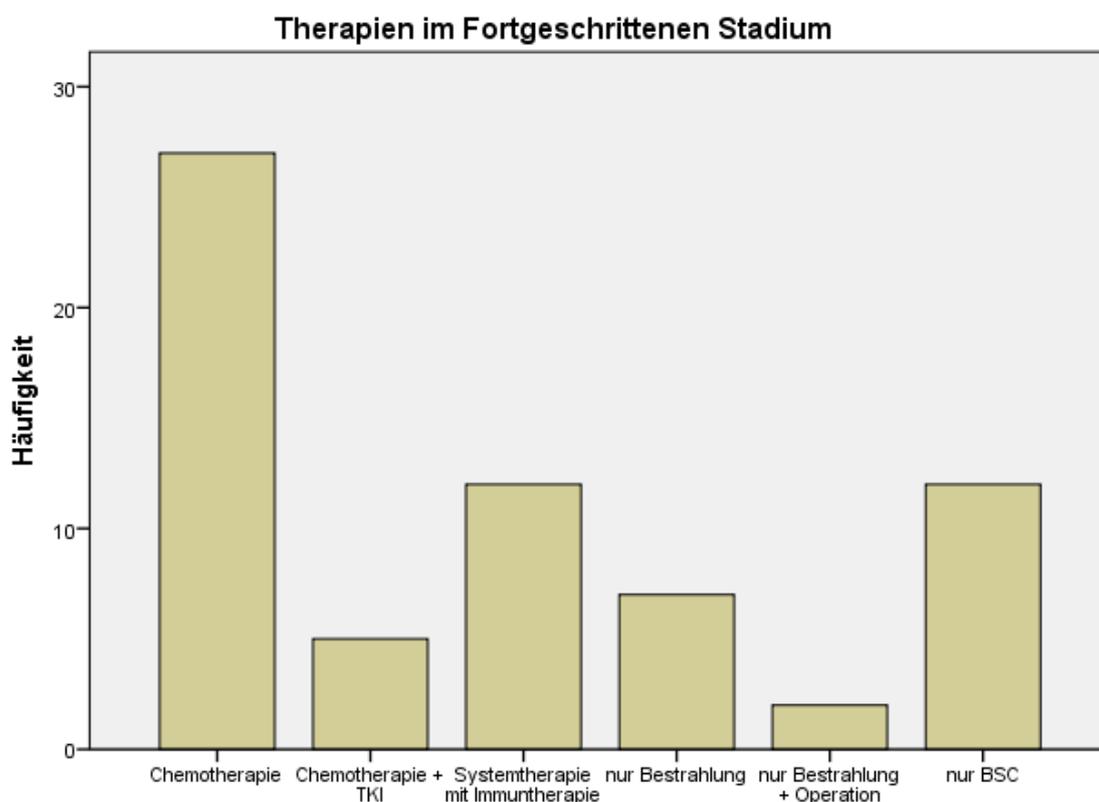


Abbildung 7: Balkendiagramm zu Therapien im fortgeschrittenen Stadium

### 3.2 Molekularpathologische Charakteristika

Wie beschrieben kamen bei der Durchführung der DNA-Sequenz-Analysen mittels NGS zwei unterschiedliche Panel zum Einsatz: LUN 3 und LUN 4. In beiden Panels werden Exon-14-Mutationen erfasst, aber nur das LUN 4 Panel sequenziert auch die Exone 16-19. In dieser Kohorte wurden 20 % (n=14) der Tumorproben nach LUN 3 analysiert, 80 % (n=56) nach LUN 4.

### 3.2.1 MET-Mutationen

Zur Ermittlung der Verteilung der Mutationen auf die Exone des *MET*-Gens können nur die nach LUN 4 getesteten Fälle herangezogen werden. Hier ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 9: Verteilung der Mutationen auf MET-Exone

		Häufigkeit	Prozent
Exon	14	46	82,1
	16	3	5,4
	17	5	8,9
	18	1	1,8
	19	1	1,8
	Gesamt	56	100,0

82,1 % (n=46) der Mutationen liegen in Exon 14, die restlichen betreffen die für die Tyrosinkinase-Domäne codierenden Exone, wobei Exon 17 mit 8,9 % (n=5) vor Exon 16 mit 5,4 % (n=3) Fällen führt. Exone 18 und 19 sind seltener betroffen. Unter den 10 Karzinomen mit Mutationen außerhalb Exon 14 waren 8 Adenokarzinome, 1 Plattenepithelkarzinom und 1 sarkomatoides Karzinom.

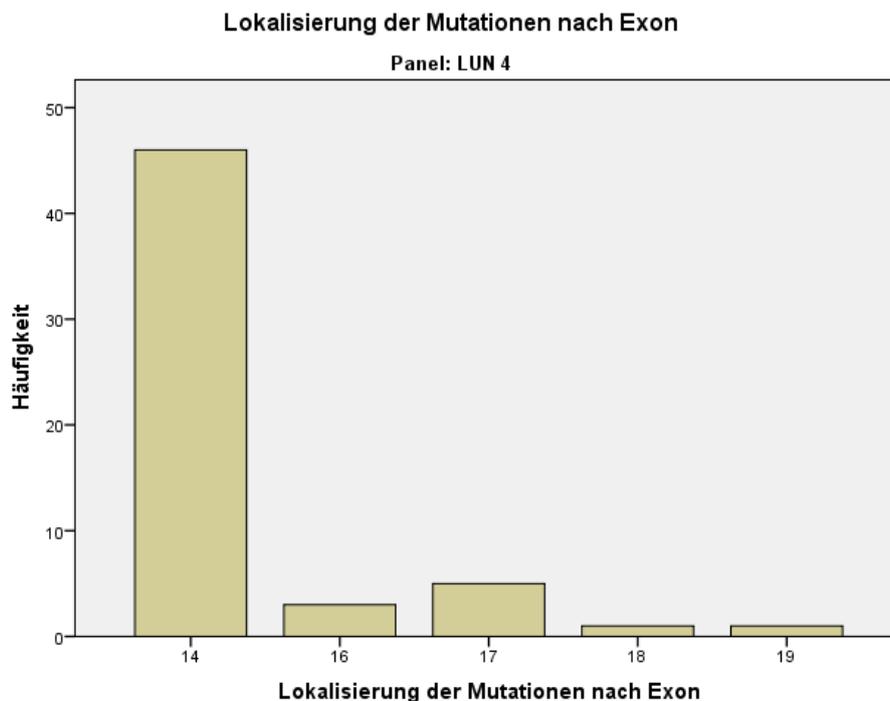


Abbildung 8: Balkendiagramm zur Verteilung der MET-Mutationen auf die Exone

### 3.2.2 Komutationen

Die häufigste Komutation bei *MET*-Mutation sind Mutationen des Tumorsuppressorgens *TP53* (n=16, 28,6 %), die nicht als Treibermutationen zählen. Die häufigsten Komutationen in Onkogenen sind Mutationen des *KRAS*-Gens (n=6; 8,6 %), gefolgt von *PIK3CA* (n=4; 5,7 %). Die Angaben folgen zur besseren Vergleichbarkeit den 56 Sequenzierungen mit LUN 4 (vgl. Abbildung 3).

Tabelle 10 stellt dar, dass drei Viertel (n=43) aller *MET*-mutierten NSCLC ohne zusätzliche Treibermutation auftreten. 14,3 % (n=8) treten mit einer weiteren Treibermutation auf, halb so viele (n=4) mit zwei weiteren Treibermutationen und rund 2 % (n=1) liegen mit drei weiteren Treibermutationen vor.

Tabelle 10: Anzahl der Komutationen außer *TP53* (LUN 4)

		Häufigkeit	Prozent
Anzahl der Komutationen	0	43	76,8
	1	8	14,3
	2	4	7,1
	3	1	1,8
	Gesamt	56	100,0

Bei Betrachtung nach Ort der Mutation (Exon 14 gegen Exone 16-19) ergibt sich folgende Tafel (Tabelle 11):

Tabelle 11: Komutationen und Ort der *MET*-Mutation

Anzahl der Komutationen	Exon 14 (n=46)	Exone 16-19 (n=10)
0	38	5
1	6	2
2	1	3
3	1	0

Während also 82,6 % der Exon-14-Mutationen solitär sind, trifft dies nur auf 50 % der Mutationen in den Exone 16 bis 19 zu. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p=0,015$ ).<sup>2</sup>

Die Komutationen der Exon-14-mutierten NSCLC verteilen sich wie in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Komutationen der Exon-14-Mutation

n	Komutation
3	<i>KRAS</i>
2	<i>KEAP1</i>
1	<i>FGFR2</i>
1	<i>KRAS + NFE2L2</i>
1	<i>PTEN + NFE2L2 + DDR2</i>

Insbesondere Exon-17-Mutationen treten fast immer mit Komutationen auf (Tabelle 13). Von den 5 Tumoren mit Exon-17-Mutationen wiesen 3 noch 2 weitere Komutationen auf, einer weist eine Komutation auf, und nur einer hat keine Komutationen. Die häufigsten Komutationen sind *PIK3CA* (3 Funde) und *KRAS* (2 Funde).

Tabelle 13: Anzahl der Komutationen bei Exon-17-mutierten Tumoren (ohne TP53)

		Häufigkeit	Prozent
Anzahl der	0	1	20,0
Komutationen	1	1	20,0
	2	3	60,0
	Gesamt	5	100,0

Exon-16-Mutationen treten in unserer Kohorte in 2 von 3 Fällen ohne Komutationen auf. In einem Fall findet sich zusätzlich die *EGFR*-Mutation c.2470G>C.

Die beiden Mutationen in Exon 18 und 19 treten ohne Komutationen auf.

<sup>2</sup> Exakter Fisher-Test, <http://www.physics.csbsju.edu/cgi-bin/stats/exact>

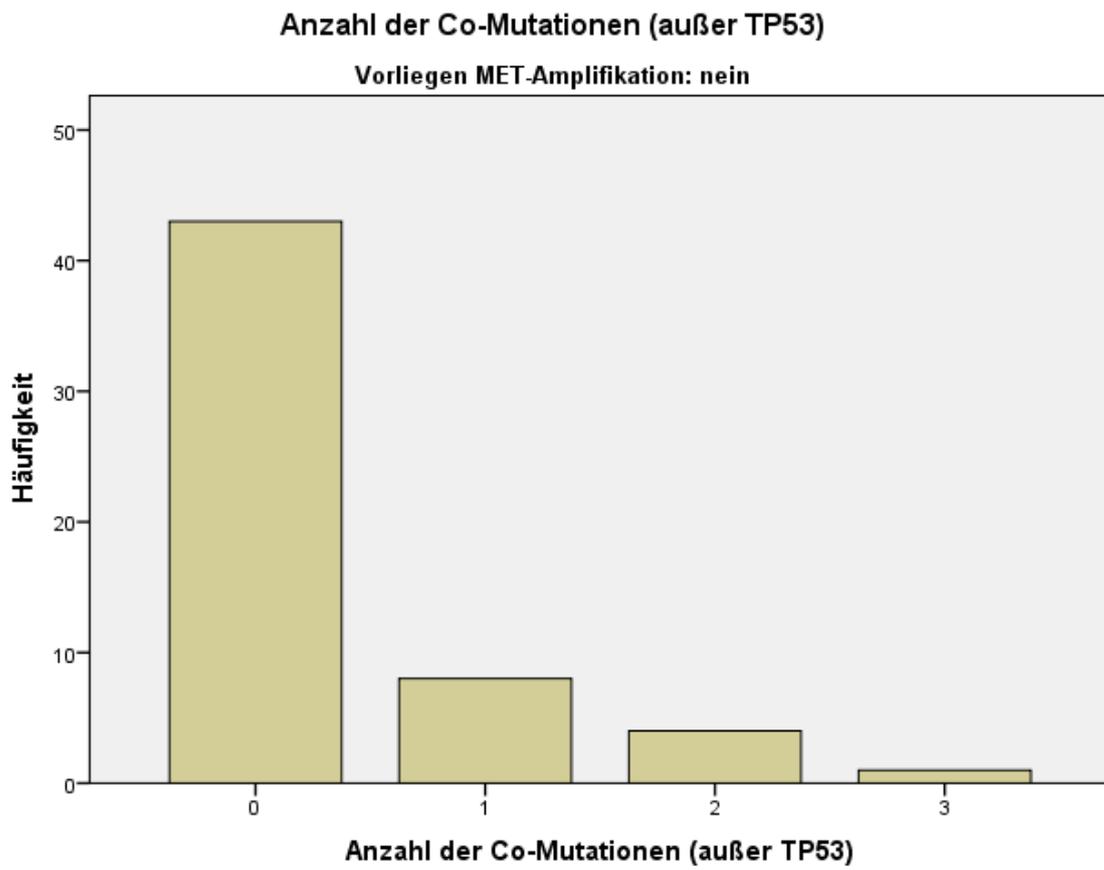
### 3.2.3 FISH und MET-Amplifikation

Unsere 70 Patienten mit *MET*-Mutation wurden durchgängig mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf *MET*-Amplifikation getestet. Andere Gene wurden unregelmäßiger hybridisiert. Es treten keine Amplifikationen respektive Translokationen außer *MET*-Amplifikationen auf. Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der FISH.

Tabelle 14: FISH bei *MET*-mutierten NSCLC

Gen	getestet n (% von 70)	positiv n (% der Getesteten)
<i>MET</i> -Amp.	70 (100)	14 (20)
<i>ALK</i> -Transl.	34 (48,6)	0
<i>ROS</i> -Transl.	46 (65,7)	0
<i>RET</i> -Transl.	45 (64,3)	0
<i>FGFR1</i> -Amp.	6 (8,6)	0
<i>HER2</i> -Amp.	3 (4,3)	0

Wie der Tabelle 14 zu entnehmen ist, zeigen 20 % (n=14) der Tumoren eine *MET*-Amplifikation. Davon waren je 50 % (n=7) high Level respektive low Level amplifiziert. Bei der Betrachtung der Komutationen zeigt sich: die Hälfte (n=7) der *MET*-amplifizierten Tumoren hatte eine *TP53*-Mutation, nur einer (7,1 %) hatte eine andere Komutation (*KRAS*). Unter den nicht Amplifizierten liegt der Anteil der *TP53*-Mutationen niedriger, dafür treten mehr Mutationen in potenziellen Onkogenen auf.



*Abbildung 9: Anzahl der Komutationen (außer TP53) bei nicht-MET-amplifizierten*

### 3.2.4 IHC und PD-L1-Expression

Zur Erhebung des Genexpressionsstatus steht die Anfärbung in der Immunhistochemie (IHC) zur Verfügung. Es bestanden Möglichkeiten zur IHC von ALK, HER2, cMYC, EGFR, MET, DLL3, NTRK123 und PD-L1. Nur bei einer Minderheit der Proben war eine immunhistochemische Anfärbung durchgeführt worden. Auf MET-Überexpression wurde nicht getestet, da hier keine zusätzlichen Informationen erwartet wurden. Knapp die Hälfte (48,6 %, n=34) der Patienten wurde auf PD-L1-Expression getestet. Von diesen sind 76,5 % (n=26) positiv (Tabelle 15).

Tabelle 15: IHC bei NSCLC

	getestet n (% von 70)	positiv n (% von getestet)
MET	0	0
ALK	22 (31,4)	0
HER2	7 (10)	3 (43)
NTRK123	1 (1,4)	0
PD-L1	34 (48,6)	26 (76,5)
cMYC, EGFR, DLL3	0	0

### 3.3 Überlebensanalyse (ab IIIB/IV)

Die mediane Überlebenszeit ab Stadium IIIB/IV (von 65 Patienten erreicht, s. Abbildung 3) liegt in dieser Kohorte bei 8 Monaten, die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt knapp 11 (10,815) Monate. Ein Viertel lebte länger als 16 Monate (vgl. Tabelle 16 und Abbildung 10).

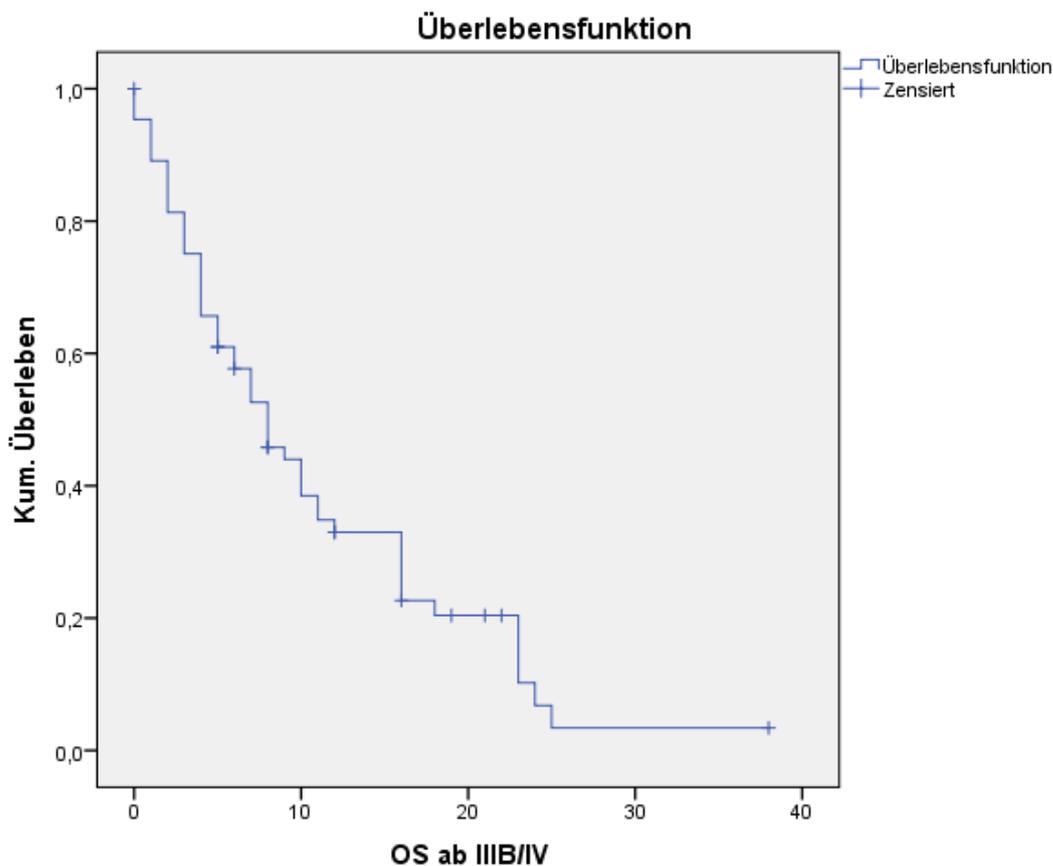


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben ab Stadium IIIB/IV

Tabelle 16: Perzentile Überlebenszeit

25,0 %		50,0 %		75,0 %	
Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
16,000	2,751	8,000	1,388	4,000	0,759

Die mediane Beobachtungszeit der Patienten in Stadium IIIB oder IV liegt bei 22 Monaten.

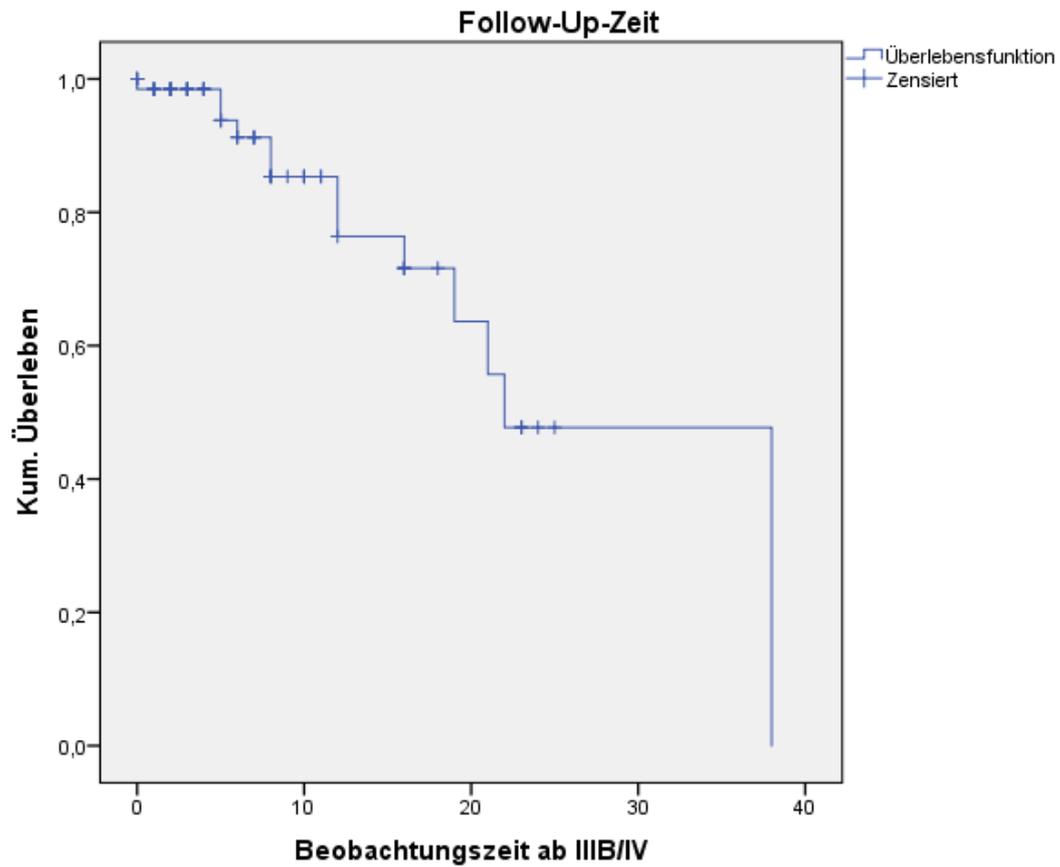


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Beobachtungszeit. Zensierte Daten markieren den Tod des Patienten.

Im Folgenden wird das Überleben unter epidemiologischen, pathologischen und therapeutischen Gesichtspunkten analysiert.

### 3.3.1 Nach Geschlecht und Raucherstatus

Zwischen Männern und Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die mediane Überlebenszeit liegt zwar bei 9 Monaten für die Männer und 7 Monaten für die Frauen, aber dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,618 wahrscheinlich zufällig bedingt.

Die Auswertung nach Raucherstatus ergibt den paradoxen Befund, dass die Ex-Raucher mit 6 Monaten gegenüber 9 Monaten (Raucher) und 10 Monaten (Nie-Raucher) die kürzeste mediane Überlebenszeit haben. Mit einem p-Wert von 0,739 beim Vergleich der Ex-Raucher mit den aktiven Rauchern wird das geforderte Signifikanzniveau allerdings sehr deutlich verfehlt.

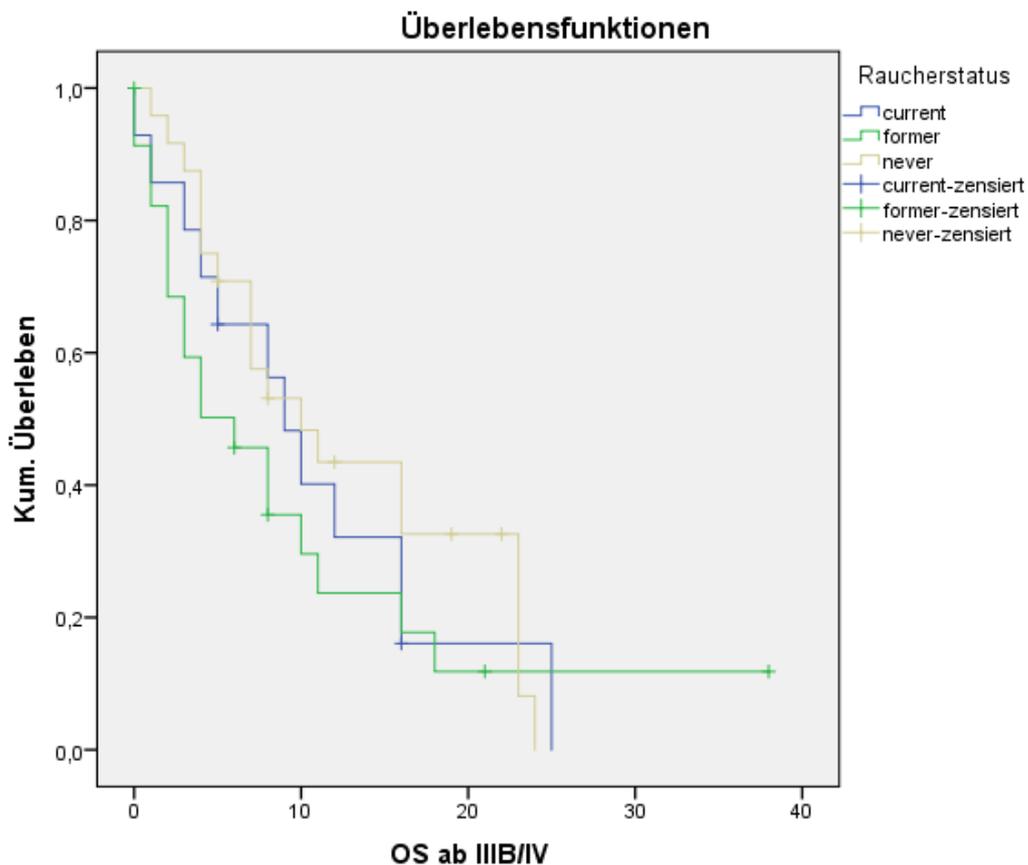


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für aktive (current), frühere (former) und Nieraucher (never)

### 3.3.2 Nach Histologie

Das Überleben der Adenokarzinom-Patienten stimmt mit einem Median von 8 Monaten mit dem Überleben der Gesamtkohorte überein. Patienten mit Plattenepithelkarzinom leben dagegen nur halb so lange (Median 4 Monate), durch die geringe Anzahl der Plattenepithelkarzinome (n=4) ist diese Aussage aber nicht besonders sicher (p=0,067).

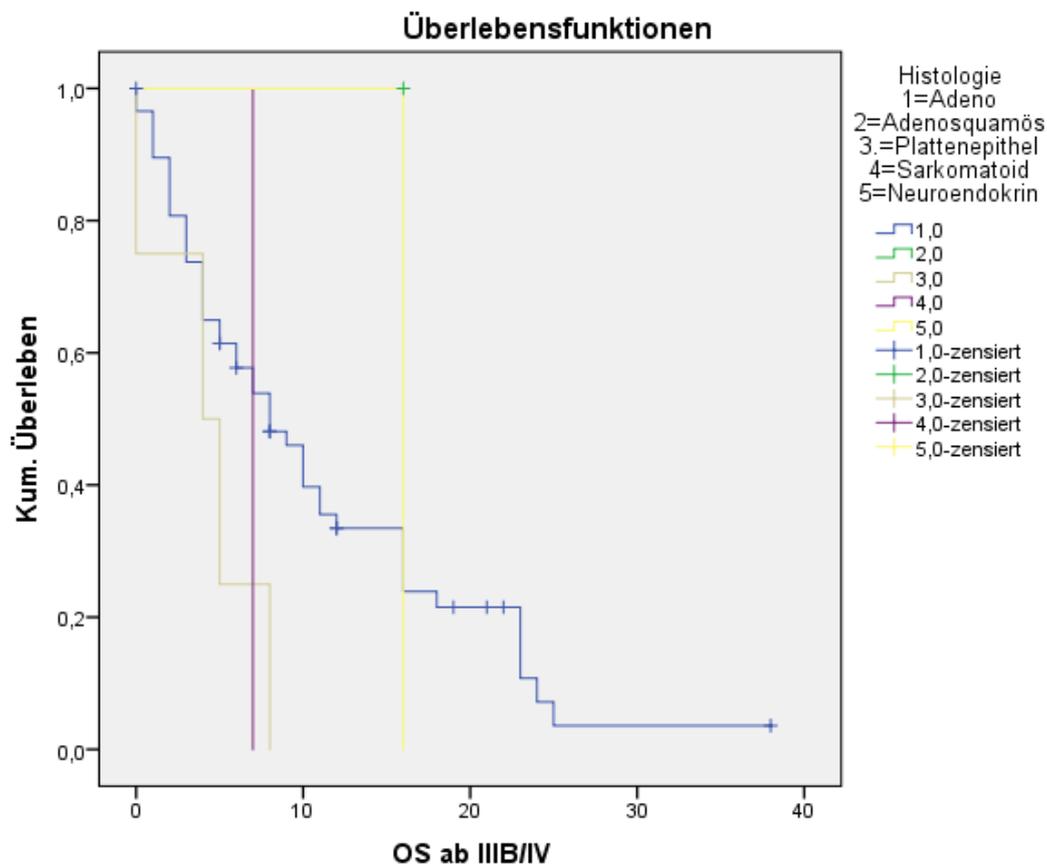


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Tumoren unterschiedlicher Histologie

In einem nächsten Schritt werden alle nicht-Plattenepithelkarzinome zusammengefasst und den Plattenepithelkarzinomen gegenübergestellt (Abbildung 14). Der beobachtete Unterschied liegt bei 4 Monaten (Plattenepithelkarzinom, PEC) gegen 8 Monate (non-PEC) ( $p=0,054$  Signifikanzniveau verfehlt).

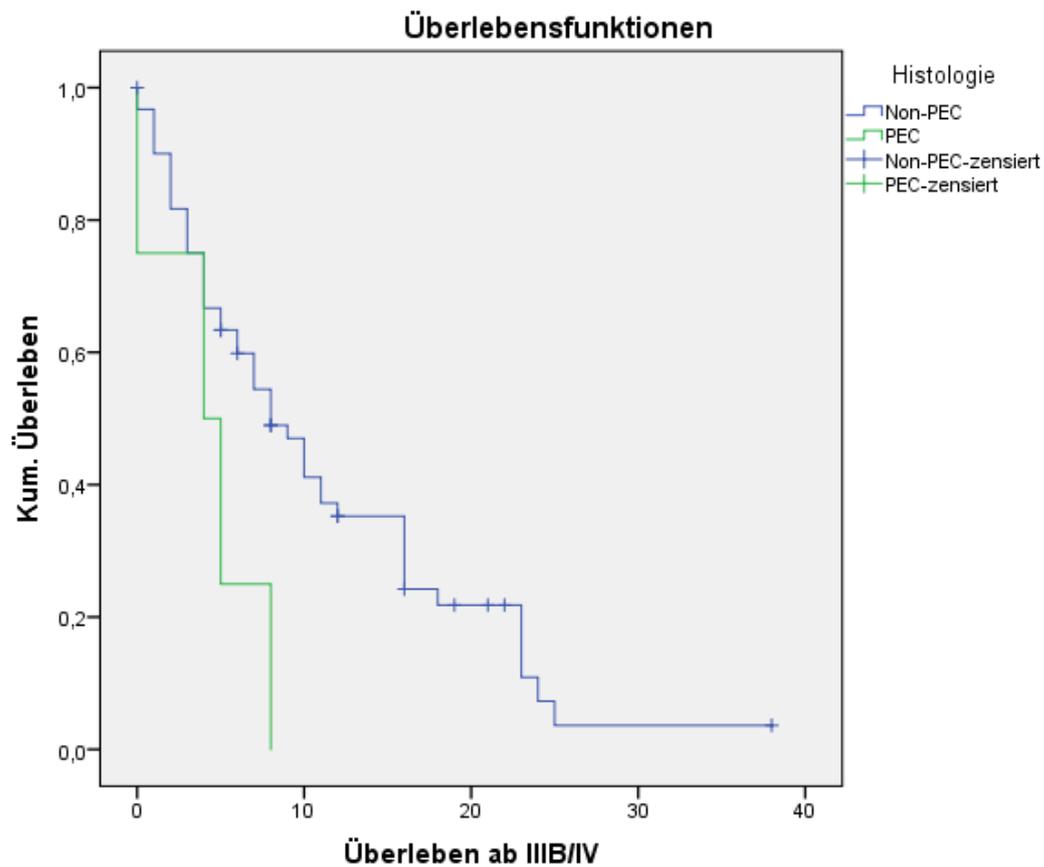


Abbildung 14: Überleben der Plattenepithelkarzinome gegen andere Karzinome

### 3.3.3 Nach Ort der MET-Mutation

Bei Aufschlüsselung nach Exon zeigt sich: Das Überleben der größten Untergruppe, der Exon-14-Mutierten (n=55) entspricht mit median 8 Monaten dem medianen Überleben des Gesamtkollektivs (Tabelle 17, 18, Abbildung 15). Die Werte der anderen Untergruppen liegen darüber oder darunter, aufgrund der geringen Fallzahlen sind diese Unterschiede aber stark vom Zufall abhängig.

*Tabelle 17: Übersicht über Gesamthäufigkeit der Mutationen und Sterbeereignisse*

Lokalisierung der Mutationen nach Exon	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
14	55	44	11	20,0
16	3	3	0	0,0
17	5	3	2	40,0
18	1	1	0	0,0
19	1	1	0	0,0
Gesamt	65	52	13	20,0

Tabelle 18: Überlebenszeit Perzentile

Lokalisierung der Mutationen nach Exon	25,0 %		50,0 %		75,0 %	Standardfehler
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	
14	16,000	2,868	8,000	1,487	3,000	0,642
16	25,000	.	12,000	8,981	1,000	.
17			7,000	0,796	6,000	5,477
18	8,000	.	8,000	.	8,000	.
19	5,000	.	5,000	.	5,000	.
Gesamt	16,000	2,751	8,000	1,388	4,000	0,759

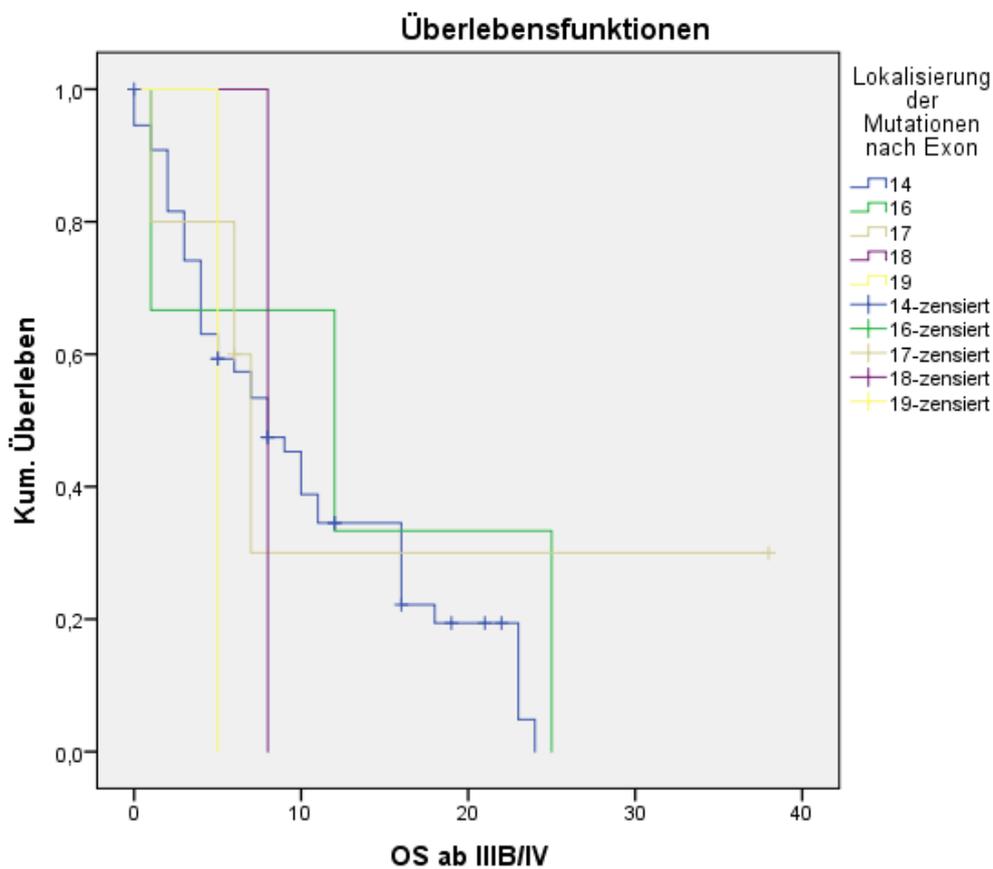


Abbildung 15: Überlebenskurven für unterschiedliche MET-Mutationen

Zur Vereinfachung werden die Exon-14-Mutationen den Mutationen außerhalb des Exons 14 gegenübergestellt (Abbildung 16). Der Ort der *MET*-Mutation scheint keine Auswirkungen auf die mediane Überlebenszeit zu haben (Exon 14: 8 Monate; non-Exon-14: 7 Monate;  $p=0,475$ ).

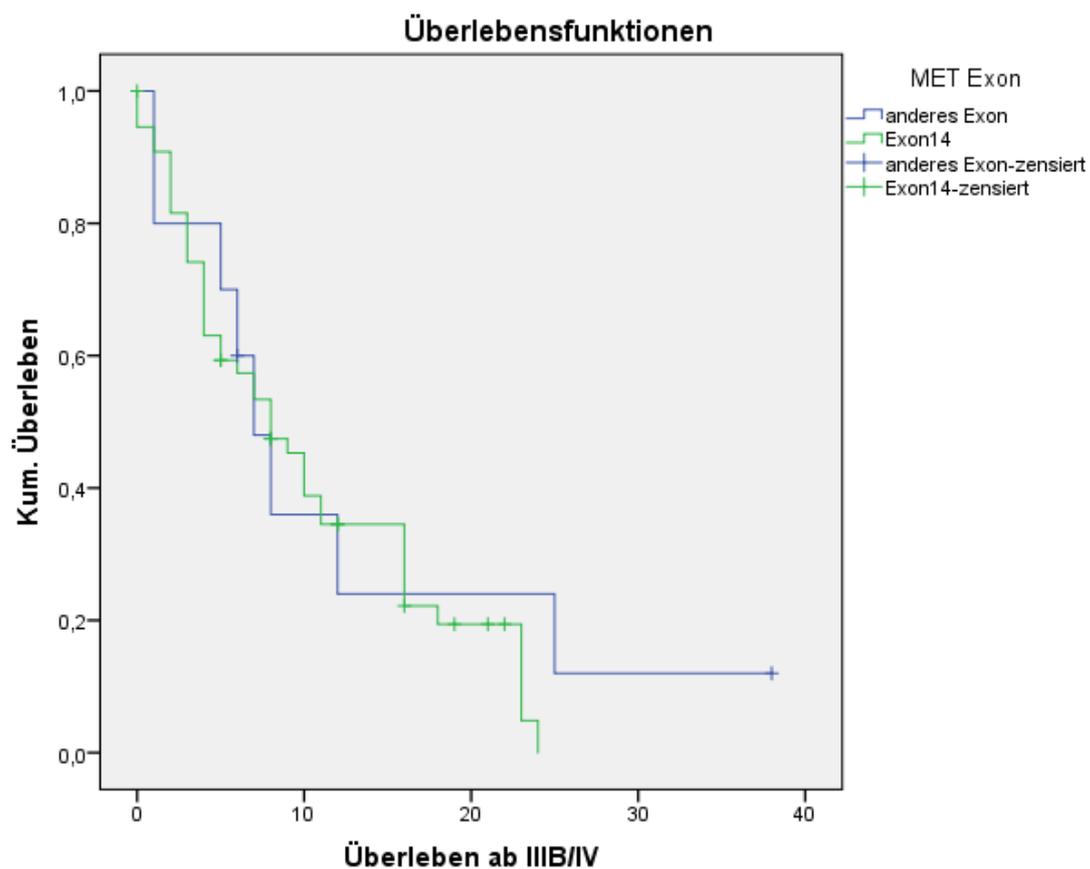


Abbildung 16: Überleben nach Exon-14 vs. non-Exon-14-Mutation

### 3.3.4 Nach MET-Amplifikation

Es zeigt sich kein Unterschied zwischen Tumoren mit (Median 6 Monate, n=14) und ohne (Median 8 Monate, n=51) *MET*-Amplifikation ( $p=0,586$ ), vgl. Abbildung 17.

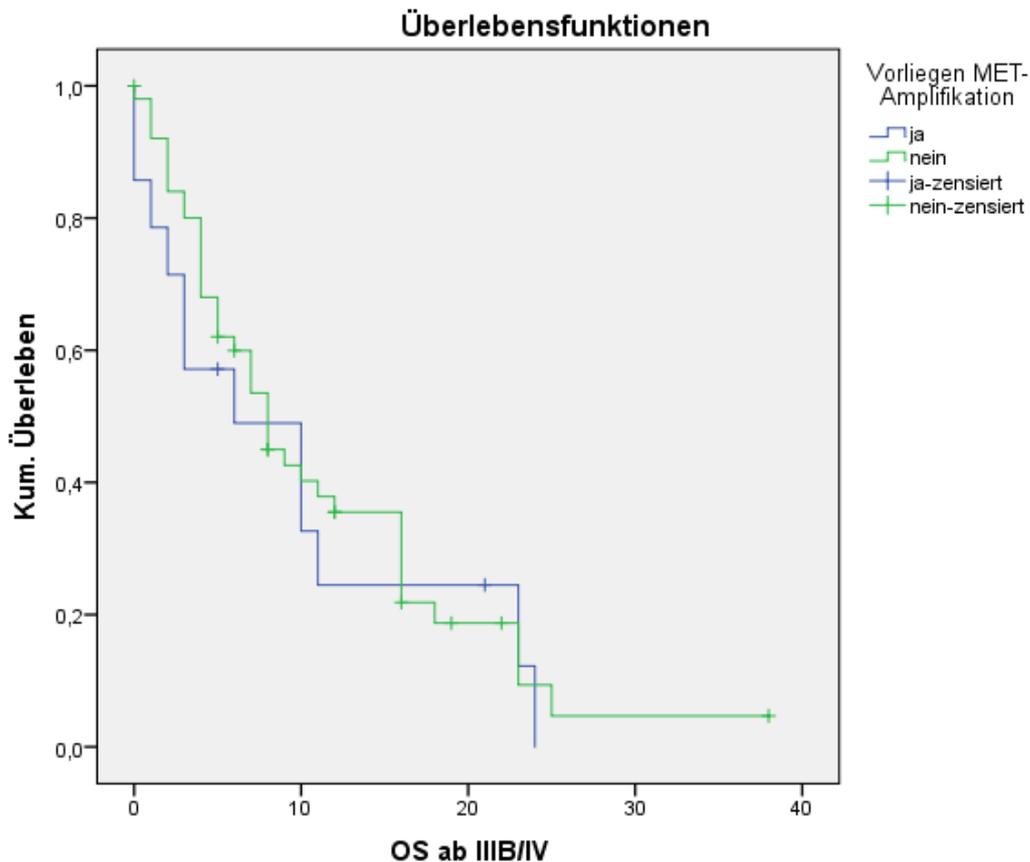


Abbildung 17: Überlebensanalyse nach Vorliegen einer *MET*-Amplifikation

Die Aufteilung in high-Level-Amplifizierte (n=7) und low-Level-Amplifizierte (n=7) ergibt einen größeren Unterschied im medianen Überleben (Abbildung 18). 6 Monate im Fall der high-Level-Amplifizierten gegen 11 Monate bei den low-Level-Amplifizierten ist zwar plausibel, das Ergebnis verfehlt mit  $p=0,274$  aber das geforderte Signifikanzniveau deutlich. Die nicht Amplifizierten liegen mit 8 Monaten dazwischen, aber auch hier sind die Unterschiede zu den beiden anderen Gruppen nicht signifikant ( $p=0,586$ ).

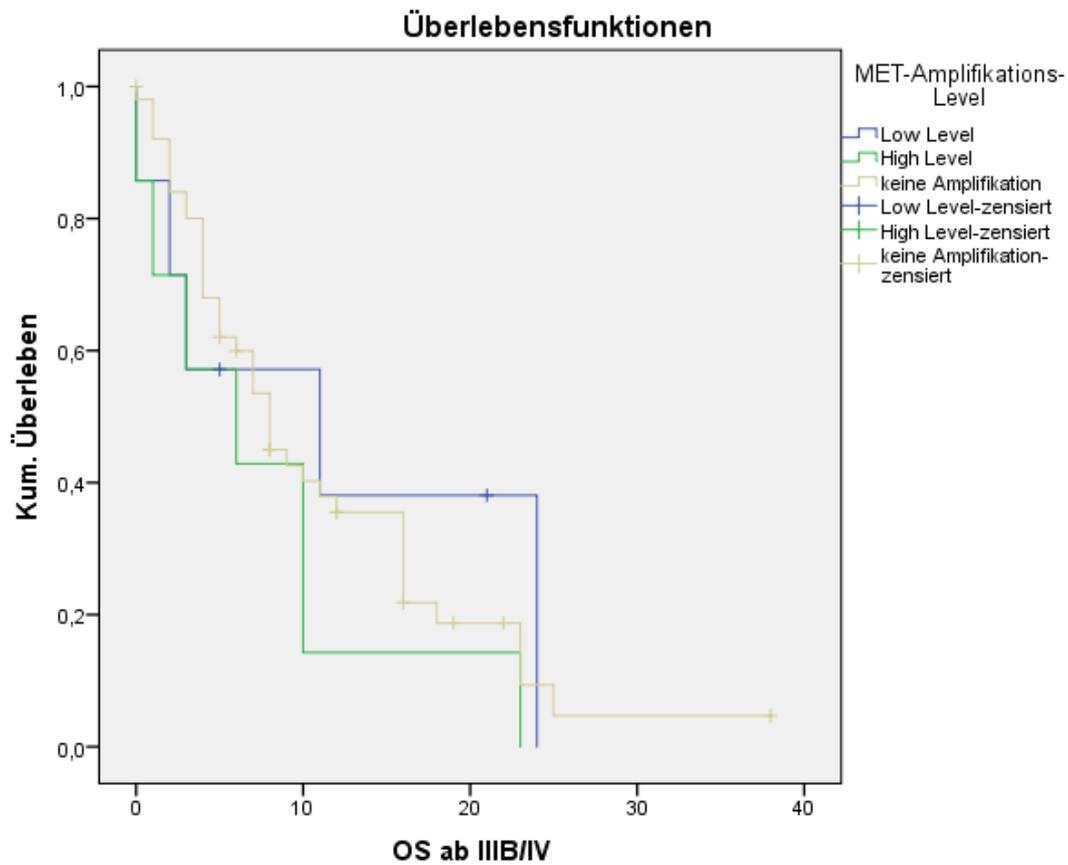


Abbildung 18: Überleben nach MET-Amplifikationslevel im Vergleich zu nicht-amplifizierten

### 3.3.5 Nach TP53-Mutation

Das Vorhandensein von *TP53*-Mutationen bedeutet statistisch nicht signifikante ( $p=0,241$ ), gering ausgeprägte Unterschiede in der medianen Überlebenszeit (Tabelle 19, Abbildung 19). Ein realer Unterschied ist unwahrscheinlich.

Tabelle 19: Überlebenszeit-Perzentile bei Tumoren mit und ohne TP53-Mutation

	25,0 %		50,0 %		75,0 %	Standardfehl er
	Schätzer	Standardfehl er	Schätzer	Standardfehl er	Schätzer	
Vorliegen einer TP53 Mutation						
ja (n=20)	11,000	1,316	7,000	2,082	2,000	1,291
nein (n=40)	18,000	2,825	8,000	2,033	4,000	0,785
Gesamt	16,000	2,751	8,000	1,388	4,000	0,759

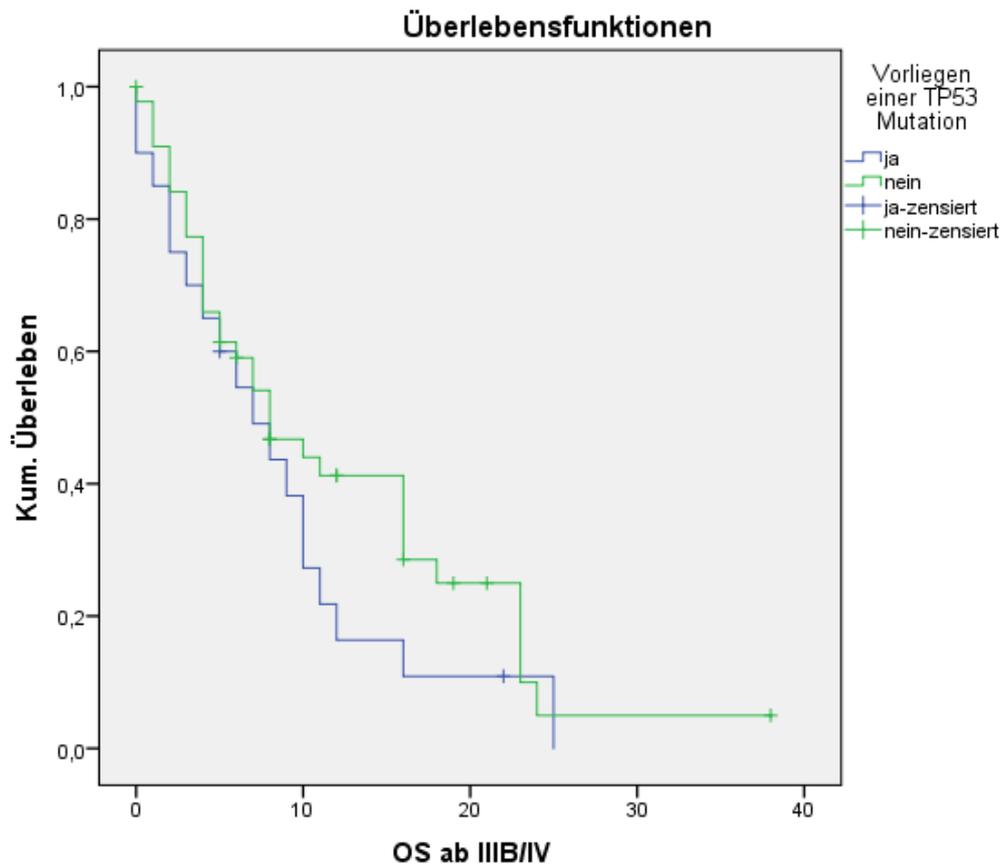


Abbildung 19: Überlebenskurven für Tumoren mit und ohne TP53-Mutation

### 3.3.6 Nach Anzahl der Komutationen

Auch in der Analyse nach Anzahl der Komutationen ohne *TP53*-Mutationen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Patienten ohne Komutationen und solche mit 2 Komutationen liegen im medianen Überleben sehr nah beieinander (8 gegen 7 Monate). Patienten mit nur einer Komutation haben dagegen mit 4 Monaten im Median deutlich kürzer gelebt – bei einem p-Wert von 0,461 ist die Wahrscheinlichkeit für einen Zufall aber hoch. Der Blick auf den Kaplan-Meier-Plot zeigt, dass die Überlebenskurven sehr nah beieinander liegen und sich kreuzen (Tabelle 20, Abbildung 20).

Tabelle 20: Übersicht Sterbefälle nach Anzahl der Komutationen und Perzentile der Überlebenszeit

Anzahl der Komutationen (außer TP53)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
0	52	41	11	21,2
1	8	7	1	12,5
2	4	3	1	25,0
3	1	1	0	0,0
Gesamt	65	52	13	20,0

Anzahl der Komutationen (außer TP53)	25,0 %		50,0 %		75,0 %	
	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler	Schätzer	Standardfehler
0	16,000	2,959	8,000	1,788	3,000	0,689
1	12,000	4,899	4,000	4,243	1,000	.
2	10,000	.	7,000	2,000	6,000	.
3	8,000	.	8,000	.	8,000	.
Gesamt	16,000	2,751	8,000	1,388	4,000	0,759

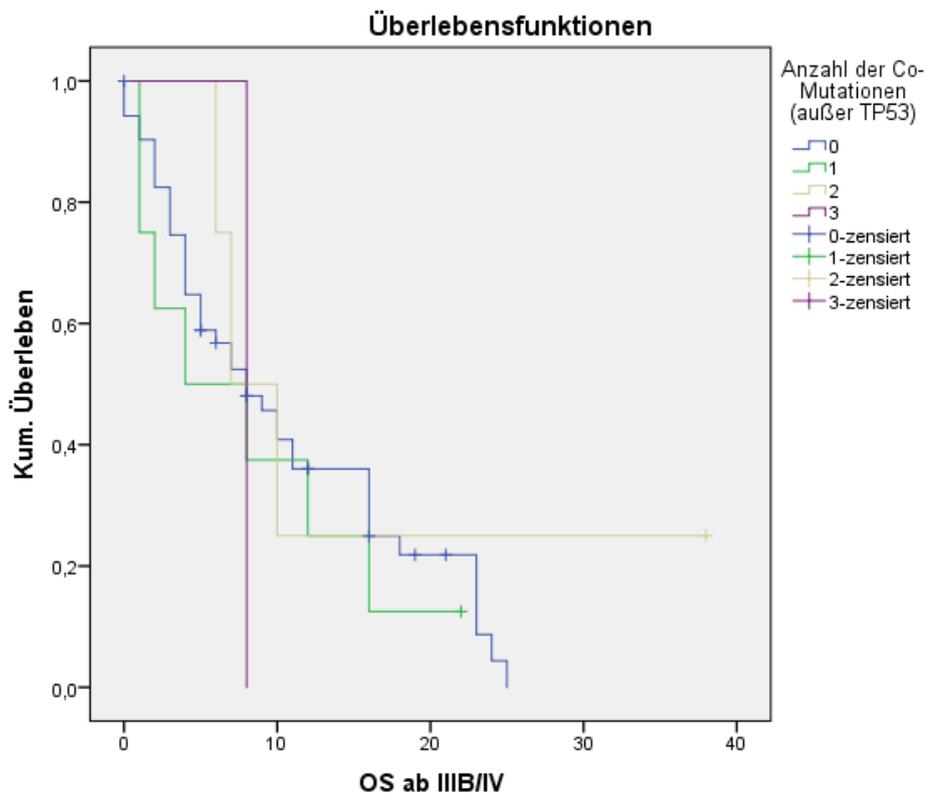


Abbildung 20: Überleben nach Anzahl der Komutationen

### 3.3.7 Nach PD-L1-Status

Man könnte erwarten, dass die Expression von PD-L1 zu einer schlechteren Überlebenserwartung führt. Tatsächlich liegt die mediane Überlebenszeit bei PD-L1-Positivität (n=26) mit 7 Monaten deutlich unter den 11 Monaten bei PD-L1-Negativität (n=7). Wegen der niedrigen Fallzahlen liegt das Ergebnis aber wieder über der Signifikanzschwelle ( $p=0,525$ ).

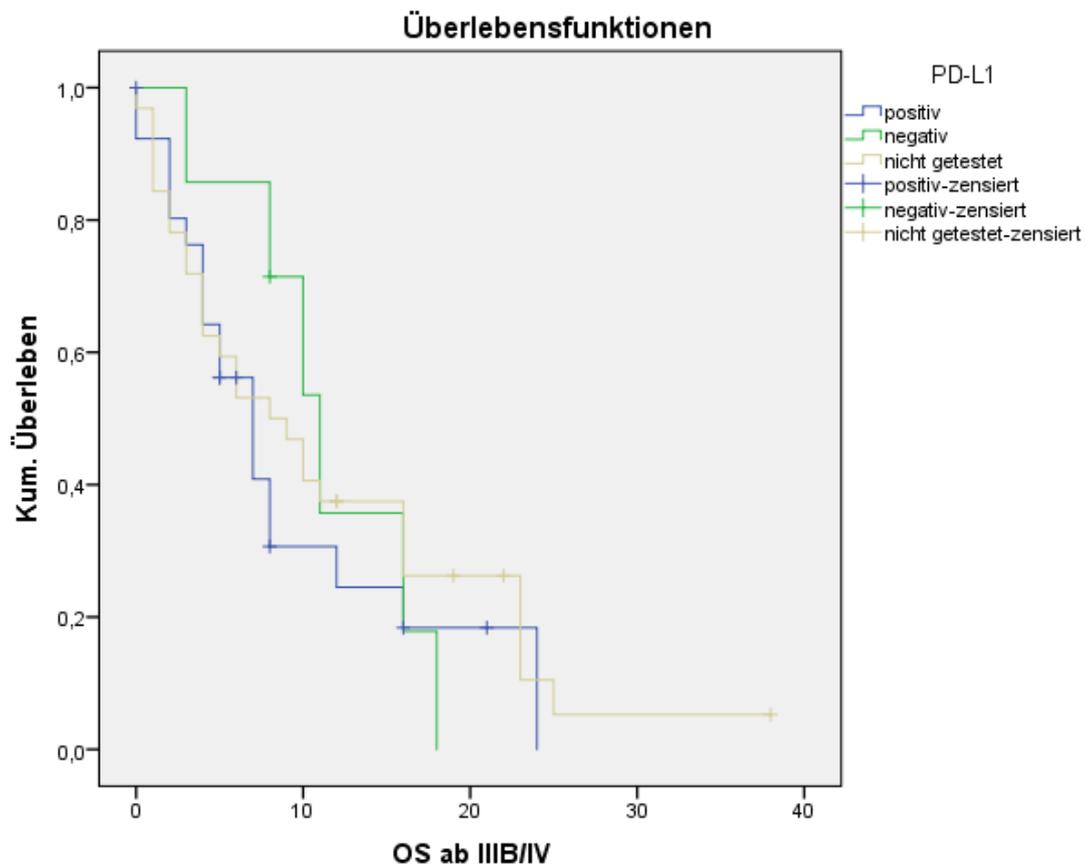


Abbildung 21: Überleben nach PD-L1-Status

Auffällig ist, dass die Überlebenskurve der nicht auf PD-L1 Getesteten (mediane Überlebenszeit 8 Monate) zunächst sehr eng mit der Kurve der positiv Getesteten verläuft, sich später davon trennt und der Kurve der negativ Getesteten annähert (Abbildung 21). Dies ist möglicherweise Ausdruck der Verteilung von Tumoren mit und ohne PD-L1-Expression in der Gruppe der nicht Getesteten.

### 3.3.8 Nach Therapie

Eine wesentliche Fragestellung war, welchen Einfluss die Therapien auf das Überleben der Patienten haben. Nicht überraschend hatten die Patienten, die nur eine symptomorientierte Therapie erhielten, die kürzeste mediane Überlebenszeit (2 Monate). Demgegenüber stehen 4 Monate für die Patienten, die noch palliative Bestrahlungen und Resektionen erhalten haben. Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,211$ ).

Deutlich besser ist das Überleben der Patienten, die eine Systemtherapie erhalten haben. Alle drei Gruppen (nur Chemotherapie, Chemotherapie mit TKI, jede Therapie mit Immuntherapie) haben signifikant länger gelebt als die Patienten ohne Systemtherapie ( $p<0,05$ ), vgl. Abbildung 22.

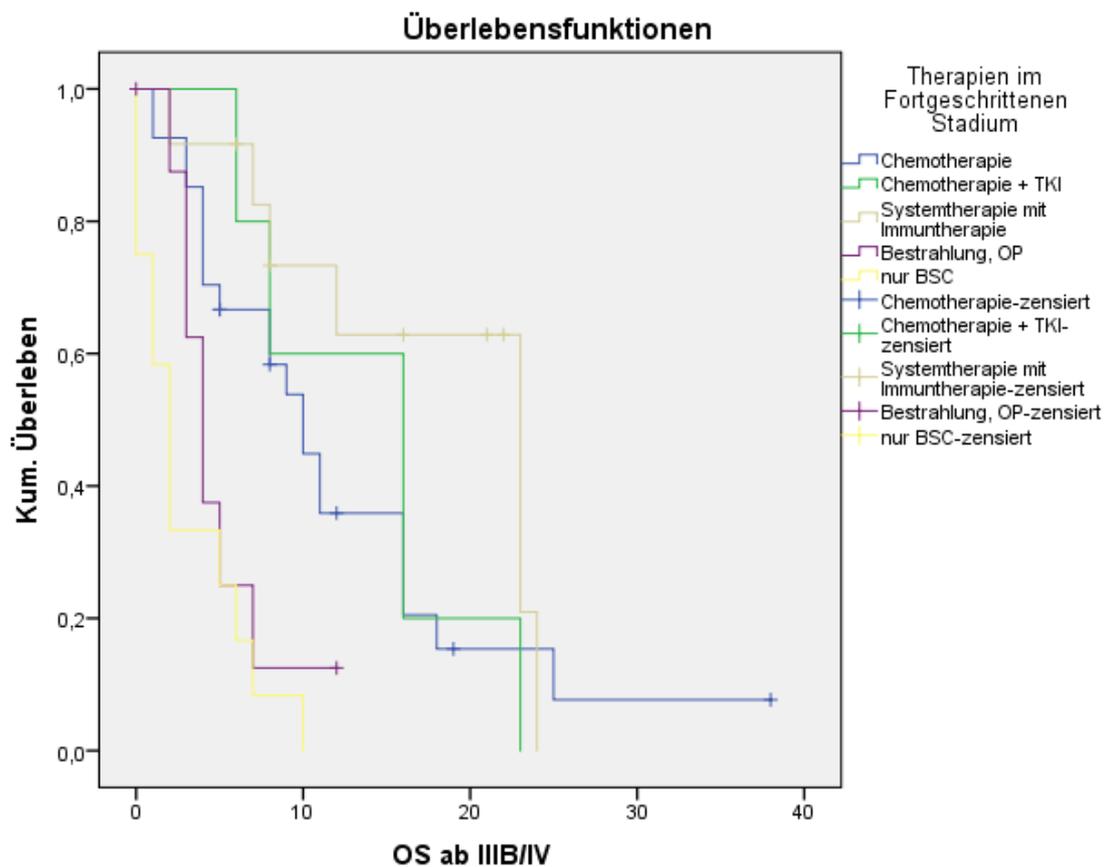


Abbildung 22: Überleben nach Therapieform

Innerhalb der Gruppe der Systemtherapien fallen eindeutige Aussagen schwerer. Zwar haben Patienten, die eine Immuntherapie erhalten haben, mit median 23 Monaten die längste Überlebenszeit, allerdings waren in dieser Gruppe am Ende des Beobachtungszeitraums noch 5 von 12 Patienten am Leben. Der Unterschied zum medianen Überleben der Chemotherapie-Gruppe (10 Monate) ist daher nicht signifikant ( $p=0,142$ ). Auch die anderen Unterschiede zwischen den Systemtherapien sind statistisch nicht signifikant, auch wenn sich gerade im Hinblick auf Immuntherapien Tendenzen abzeichnen. Zwar erhielten 3 Patienten MET-spezifische TKI (s. Kapitel 3.1.3), eine Überlebensanalyse war bei dieser Fallzahl allerdings nicht sinnvoll durchzuführen.

### 3.3.9 Die Rolle von platinbasierter Chemotherapie

Eine Frage, die zu klären war, war der Nutzen von Platin in der Behandlung *MET*-mutierter Bronchialkarzinome. Analysiert wurde das Überleben der Patienten, die Systemtherapie ohne Immuntherapie erhalten haben (Abbildung 23). Dies waren 44 Patienten, von denen 35 Platin erhielten.

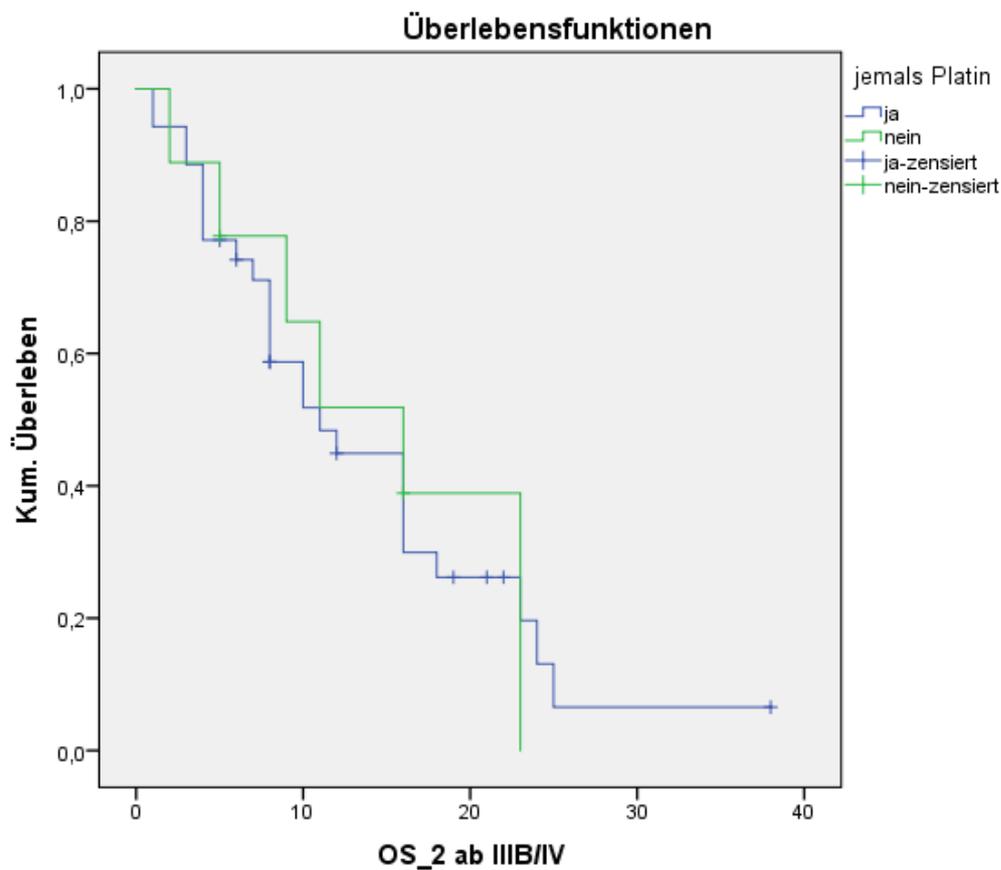


Abbildung 23: Überlebenszeit bei platinbasierter Chemotherapie gegen nicht-platinbasierter Chemotherapie

Die nicht mit Platin behandelten Patienten lebten mit im Median 16 Monaten 5 Monate länger als die mit Platin behandelten (11 Monate,  $p=0,940$ ). Ein relevanter Unterschied kann anhand dieser Daten also nicht behauptet werden.

### 3.3.10 Die Immuntherapien

Zur Vereinfachung wurden drei Gruppen gebildet: Keine Systemtherapie, Systemtherapie inklusive TKI und Systemtherapie mit Immuntherapie (Nivolumab und Pembrolizumab).

Die Gruppe der nicht systemisch Behandelten zeigt nun ein medianes Überleben von 3 Monaten, die der systemisch ohne Immuntherapie Behandelten 10 Monate (Unterschied statistisch signifikant,  $p < 0,01$ ) und die Patienten, die Immuntherapie erhielten, lebten im Median 23 Monate (Abbildung 24). Der Unterschied zwischen Systemtherapie mit und ohne Immuntherapie ist nicht signifikant ( $p = 0,112$ ).

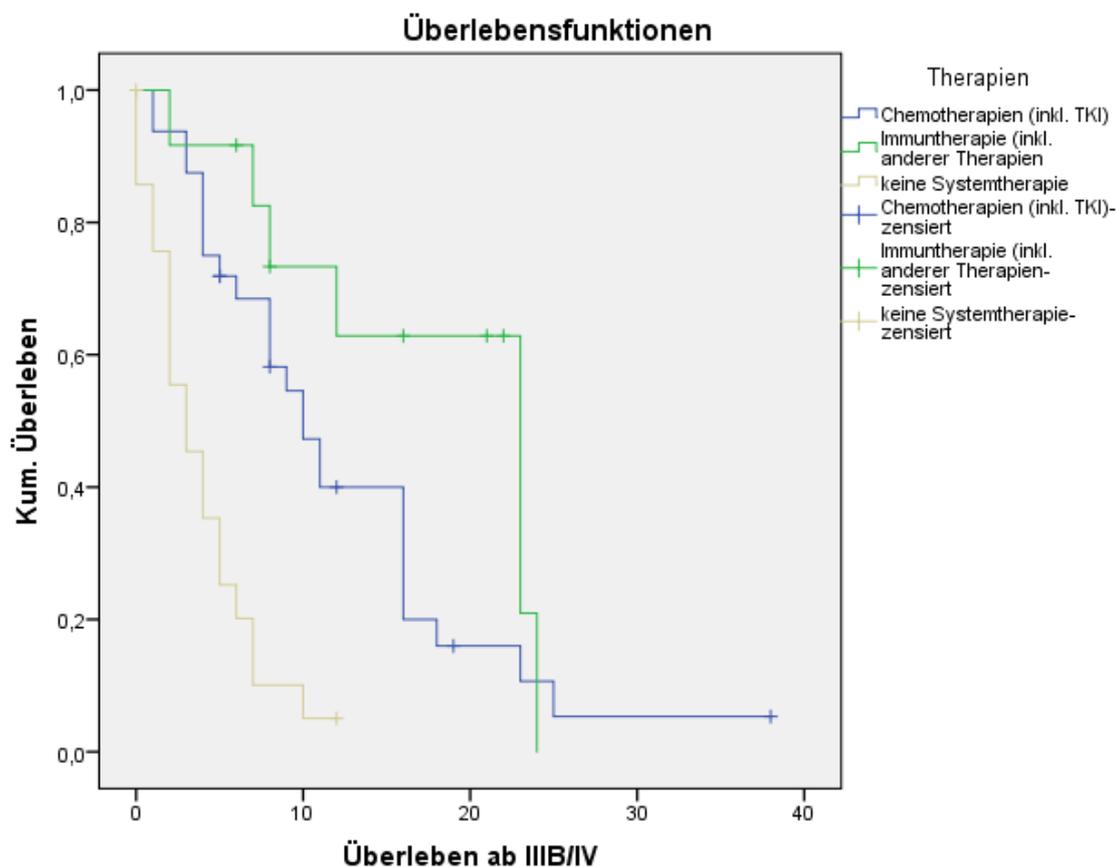


Abbildung 24: Überleben bei Aufteilung in 3 Therapie-Gruppen

Um die Frage zu klären, ob vor allem solche Patienten Immuntherapie erhielten, die ohnehin lange lebten, wurde die Gruppe genauer angesehen. Die Immuntherapie begann im Median 7 Monate nach Eintritt in Stadium IIIB oder IV.

Für 8 der 12 Patienten war es die Zweitlinientherapie, für 2 die erste Linie und für jeweils einen Patienten die dritte bzw. vierte Linie (Abbildung 25). Zur näheren Untersuchung des beobachteten Überlebensvorteils verglichen wir Zweitlinientherapien mit und ohne ICI und ermittelten auch das progressionsfreie Überleben (PFS). Das mediane PFS unterscheidet sich hier nicht mit 85 Tagen bei Immuntherapien (n=8) und 88 Tagen bei konventioneller Chemotherapie (n=7). Die Überlebenszeit lag bei 12 Monaten unter Immuntherapie und 16 Monaten bei konventioneller Chemotherapie (p=0,886).

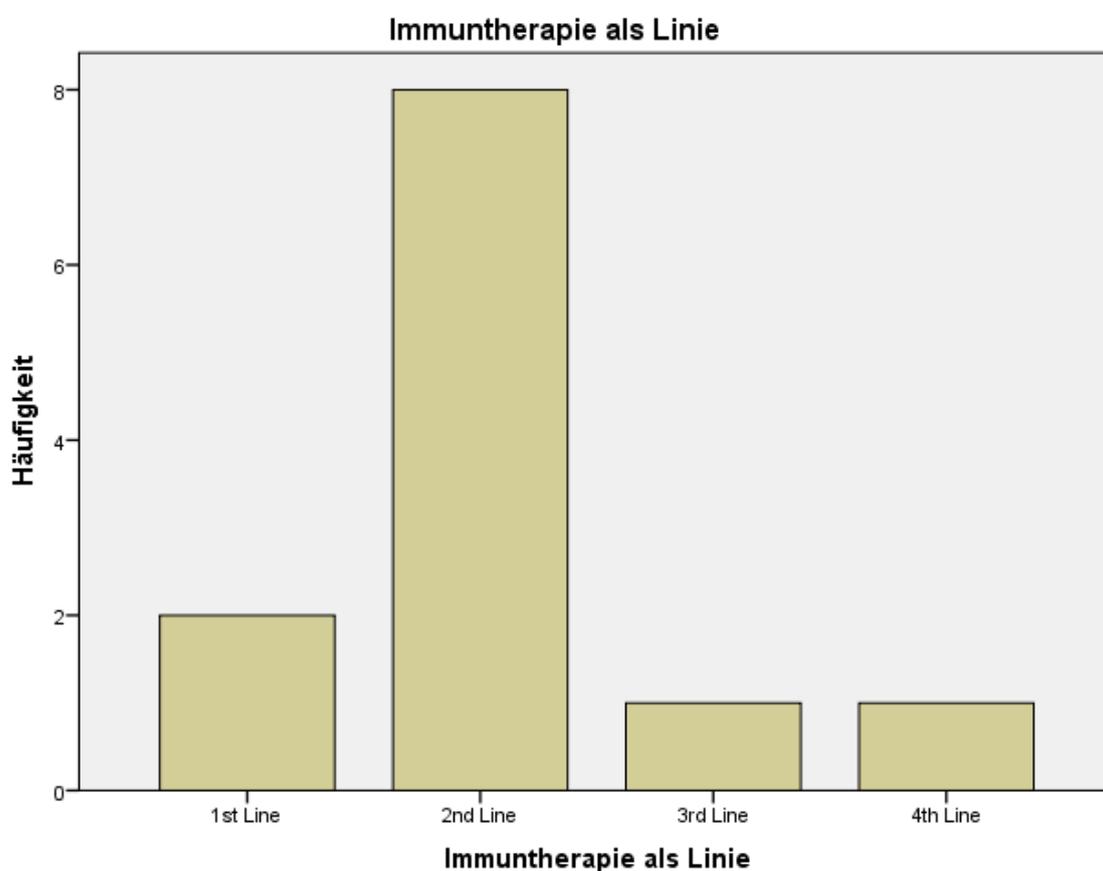


Abbildung 25: Darstellung, in welcher Therapielinie ICI verabreicht wurden

Da nicht jeder mit Immuntherapie behandelte Patient auch tatsächlich PD-L1 exprimierte, wurde nun die Kohorte derer, die mindestens Stadium IIIB erreichten, in die Gruppen der PD-L1 positiven und der nicht-positiven (negativ und nicht getestet) aufgeteilt und das Überleben analysiert (n=65).

Tabelle 21: Übersicht über Überlebensdaten nach PD-L1-Status und erhaltener Therapie

PD-L1	Therapie		Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
					N	Prozent
positiv	Systemtherapie	ohne	7	4	3	42,9
	Immuntherapie					
	Systemtherapie	mit	8	5	3	37,5
	Immuntherapie					
	keine Systemtherapie		11	10	1	9,1
	Gesamt		26	19	7	26,9
nicht positiv	Systemtherapie	ohne	25	22	3	12,0
	Immuntherapie					
	Systemtherapie	mit	4	2	2	50,0
	Immuntherapie					
	keine Systemtherapie		10	9	1	10,0
	Gesamt		39	33	6	15,4

Wie in Tabelle 21 dargestellt zeigt sich, dass 42,3 % (n=11) der insgesamt 26 PD-L1 positiven keine Systemtherapie mehr erhalten haben, wohingegen dies nur bei 25,6 % (n=10) der 39 nicht-positiven der Fall war. Nur 30,7 % (n=8) der PD-L1 positiven erhielten eine Immuntherapie, die restlichen bekamen eine Systemtherapie ohne Immuntherapie. Von den 39 nicht-positiven erhielt die Mehrheit von 64,1 % (n=25) eine Chemotherapie ohne Immuntherapie. 4 erhielten eine Immuntherapie.

Die 4 Patienten mit ICI, deren PD-L1-Status nicht bekannt oder negativ ist, lebten im Vergleich zu den nicht-PD-L1-positiven ohne Immuntherapie mehr als doppelt so lange (p=0,079). Für weitere Überlebenszeiten, vgl. Tabelle 22 mit den medianen Überlebenszeiten, sowie Abbildungen 26 und 27.

Tabelle 22: Mediane Überlebenszeiten verschiedener Therapien nach PD-L1-Status in Monaten

PD-L1-Status	Systemtherapie ohne ICI	Systemtherapie mit ICI	Keine Systemtherapie	Gesamt
PD-L1 positiv	8	12	4	7
PD-L1 nicht positiv	10	23	2	10

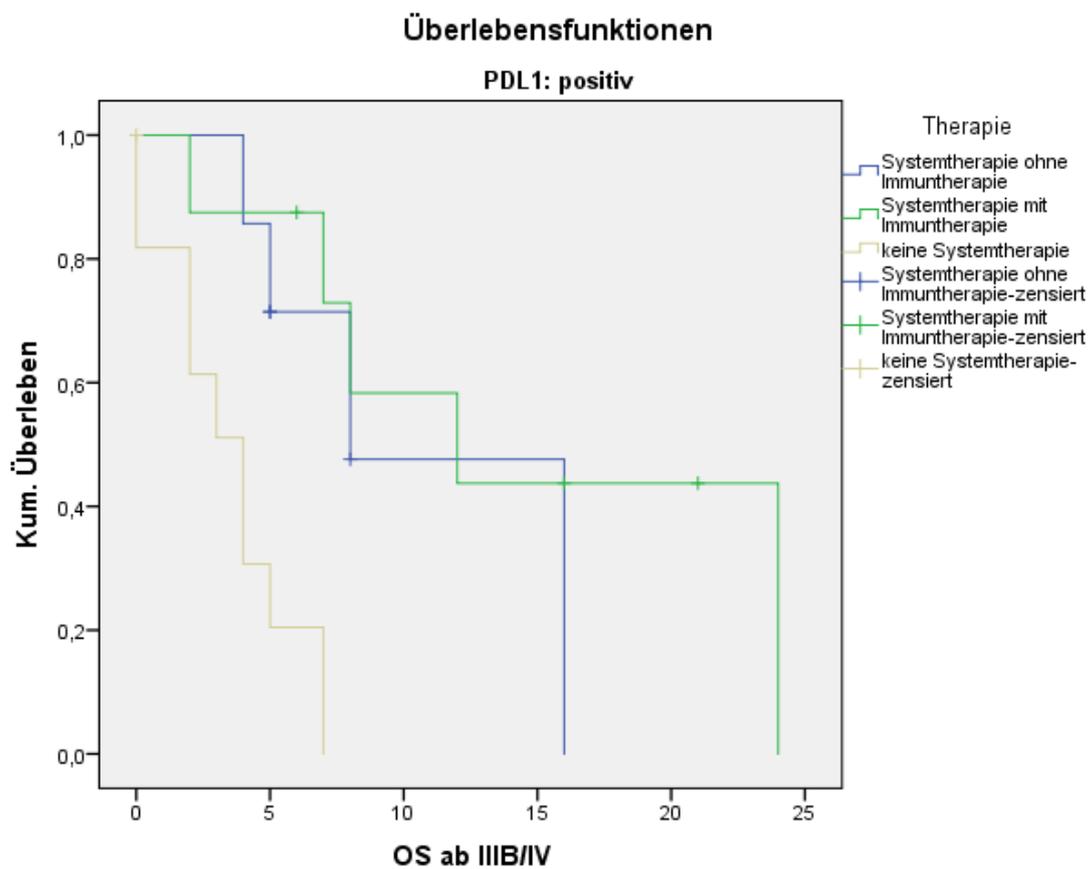


Abbildung 26: Überleben PD-L1-positiver nach Therapie

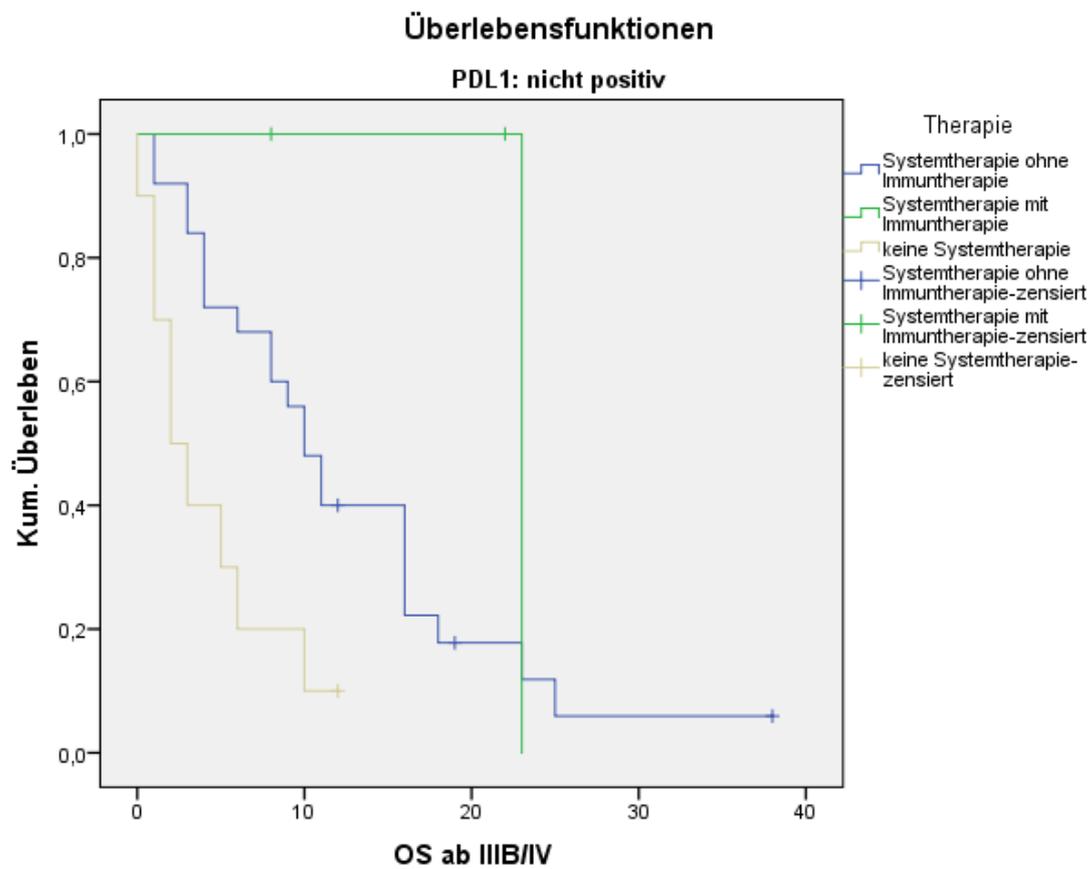


Abbildung 27: Überleben PD-L1-nicht-positiver (negativ und nicht getestet) nach Therapie

Zusammenfassend gibt es anhand dieser Daten eher keinen plausibel anzunehmenden Nutzen der Immuncheckpointinhibitoren bei *MET*-mutierten NSCLC.

## 4 Diskussion

Bei dieser Arbeit handelt es sich um die erste größere Studie zu Epidemiologie, molekularpathologischen Charakteristika und Überleben deutscher Patienten mit *MET*-mutiertem NSCLC. Wir identifizierten 70 Patienten, deren Tumorproben zwischen 2013 und 2016 im Netzwerk Genomische Medizin (NGM) mittels Next Generation Sequencing (NGS) gensequenziert wurden. Diese Patienten hatten, in Übereinstimmung mit vorherigen Studien mit amerikanischen und asiatischen Patienten, erhöhte Anteile an Frauen und Nierauchern sowie ein höheres Erkrankungsalter. So zeigte sich in unserer Kohorte ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Die aktiven Raucher machten nur 21 % (n=15) der Patienten aus. Die Patienten waren bei Erstdiagnose im Mittel 75 Jahre alt (77 Jahre im Fall der Exon-14-mutierten). Histologisch dominierten mit 89 % (n=62) die Adenokarzinome. Die *MET*-Mutation blieb in 77% (43 von 56 nach LUN4 sequenzierten) der Tumorproben die alleinige Treibermutation. Nur 9% (n=5) hatten mehr als eine weitere Mutation. *MET*-Exon-14-Mutationen hatten im Vergleich zu anderen *MET*-Mutationen signifikant seltener Komutationen (p=0,015). In das *MET*-Exon 14 fielen 82 % (n=46) der *MET*-Mutationen. Die restlichen 18 % (n=10) verteilten sich auf die Exone 16-19. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass *MET*-Exon-14-mutierte Adenokarzinome der Lunge ein eigenständiger Subtyp sind. Im Mittel lebten die Patienten 8 Monate nach Eintritt in ein fortgeschrittenes Stadium (IIIB/IV). Zwischen einigen Untergruppen zeigten sich dabei Tendenzen: Plattenepithelkarzinome hatten ein schlechteres Überleben als andere histologische Typen (4 gegen 8 Monate, p=0,054, Signifikanzniveau verfehlt). Patienten, die noch eine Systemtherapie erhalten haben, lebten länger als Patienten ohne Systemtherapie (p<0,05). Auffällig war die Überlebenszeit der Patienten, die Immuntherapie erhalten hatten. Mit 23 Monaten lag sie weit über den 10 Monaten der Patienten mit anderen Systemtherapien (p=0,112, nicht signifikant). Wir werten dies als eine Datenverzerrung, da vor allem Patienten, die bereits lange gelebt hatten, am Ende des Beobachtungszeitraums dieser Arbeit die dann erst in der Klinik eingesetzten Checkpointinhibitoren erhielten. Mehrere Patienten wurden noch

mit TKI behandelt, darunter 3 mit den MET-spezifischen TKI Crizotinib oder Capmatinib. Eine sinnvolle Überlebensanalyse war bei dieser Fallzahl nicht möglich.

#### 4.1. Stärken und Schwächen

*MET*-Mutationen sind bei NSCLC ein eher seltenes Ereignis, trotzdem übertrifft unsere Kohortengröße von 70 Patienten die meisten bisherigen Publikationen. Unsere Studie liefert erstmals eine Überlebensanalyse an deutschen Patienten und betrachtet auch *MET*-Mutationen in den Exonen 16-19.

Dennoch sind 70 Patienten absolut gesehen wenig. Daher schwächt das Problem kleiner Zahlen ihre Aussagekraft ab, denn selten waren statistisch signifikante Unterschiede zu beobachten. Zwar haben wir selbst keine Patienten ausgeschlossen, doch kann ein Selektionsbias durch das Einsendeverhalten der Zuweiser nicht ausgeschlossen werden. In Bezug auf die Aussagen zur Histologie und Epidemiologie des *MET*-mutierten NSCLC könnte eine Neigung der Einsender, Plattenepithelkarzinome nicht zur Gensequenzierung einzuschicken, die Ergebnisse verzerren. Möglicherweise hat die Tatsache, dass vor allem für Adenokarzinome gezielte Therapien zur Verfügung stehen, zu einer Überrepräsentation von Adenokarzinomen unter den eingesendeten Tumorproben geführt. Wirtschaftliche Aspekte oder Vorstellungen über den erwarteten Nutzen können zusätzliche Verzerrungen beigetragen haben.

#### 4.2 Epidemiologische Merkmale

Das mittlere Erkrankungsalter unserer Kohorte liegt bei 75 Jahren. Mit 77 Jahren liegt das Erkrankungsalter der *MET*-Exon-14-mutierten am oberen Ende der bislang berichteten Werte, die von 72 Jahren bei Schrock et al. (2016) bis 76,7 Jahren bei Gow et al. (2017) reicht (vgl. Tabelle 23). Castiglione et al. (2019) berichten ebenfalls 77 Jahre als mittleres Erkrankungsalter, die Studie greift ebenfalls auf nNGM-Daten zurück. Die Raucher-Anamnese unserer Kohorte folgt mit einem hohen Anteil von Nierauchern ebenfalls den in dieser Gruppe erhobenen Befunden (vgl. Literaturwerte in Tabelle 23). Der direkte Vergleich mit

anderen Publikationen zu *MET*-Exon-14-mutierten wird dadurch eingeschränkt, dass in diesen die Unterscheidung in aktive, frühere und Nieraucher nicht getroffen wurde, sondern nur die Kategorien „Raucher“ und „Nichtraucher“ geführt werden. Aufschlussreich zur Einordnung dieser Zahlen ist der Vergleich mit prospektiv erhobenen Daten aus dem Netzwerk Genomische Medizin (Thomas et al. 2013). Diese repräsentieren sämtliche von 2010 bis 2013 eingesandten Lungenkrebs-Proben. Im Vergleich zur Gesamtheit aller Lungenkrebspatienten im NGM sind unsere Patienten mit *MET*-Mutation 8 Jahre älter, der Anteil der Frauen war um 29 % höher und der Anteil der Nie-Raucher war fast 4 Mal so groß. Unsere Veröffentlichung im Journal of Thoracic Oncology (Kron et al. 2020) umfasst neben den *MET*-Exon-14-mutierten NSCLC dieser Doktorarbeit auch 278 Patienten mit *MET*-amplifizierten Tumoren. Diese Kohorte bietet sich als Vergleichsgruppe an. Dabei fällt auf, dass die Patienten mit Mutationen in den *MET*-Exonen 16 bis 19 mit im Mittel 65 Jahren im gleichen Alter wie die *MET*-amplifizierten erkrankten. Das Erkrankungsalter aller NGM-Patienten mit NSCLC lag bei 67 Jahren. (Thomas et al. 2013) Der Anteil aktiver Raucher ist unter allen *MET*-mutierten weniger als halb so hoch wie unter den *MET*-amplifizierten (23 % zu 53,9 %), der Anteil der Nieraucher 10 mal so hoch (41,6 % zu 4,3 %). Unter den *MET*-amplifizierten sind knapp zwei Drittel männlich.

Damit bestätigt sich die Beobachtung, dass *MET*-Exon-14 mutierte NSCLC vor allem Ältere, Frauen und Nieraucher treffen, nicht nur im Vergleich mit der publizierten Literatur, sondern auch durch die NGM-interne Kontrolle.

Andere *MET*-mutierte NSCLC scheinen dagegen keine besonderen epidemiologischen Merkmale aufzuweisen.

Tabelle 23: Vergleich der demographischen Charakteristika zwischen verschiedenen Publikationen

	Unsere Daten	(Zheng et al. 2016)	(Tong et al. 2016)	(Schrock et al. 2016)	(Gow et al. 2017)	(Castiglione et al. 2019)	(Thomas et al. 2013)	(Kron et al. 2020)
Gesamtzahl	70	21	18	298	27	26	3863	278
Alter	75	n/a	73,7	72	76,7	77	67	65
Geschlecht								
m	51,4 %	33,3 %	61,1 %	39,6 %	55,6 %	46,1 %	62,8 %	63,3 %
w	48,6 %	66,7 %	38,9 %	60,4 %	44,4 %	53,8 %	37,2 %	36,7 %
Raucher								
aktiv/je	23 %	19,05 %	50 %	5,4 %	40,7 %	38 %	89 %	52,9 %
ex	35,4 %							39,6 %
nie	41,6 %	80,95 %	50 %	8,4 %		62 %	11 %	4,3 %
Anmerkung		nur Adeno			nur Adeno		Vergleichsgruppe	MET-amplifizierte

### 4.3 Stadien und Histologie

Die meisten Erkrankungen (77 %) wurden in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Zum Vergleich untersuchten Zheng et al. (2016) vor allem frühe Stadien. Nur 5 % (n=1) der von ihnen identifizierten Adenokarzinome mit *MET*-Exon-14-Skipping-Mutation hatten ein höheres Stadium als Stadium II erreicht. Diese Zahlen sind daher nur mit Einschränkung zu vergleichen. Nach den Einschlusskriterien des NGM werden dort nur Tumoren im fortgeschrittenen Stadium IIIB/IV genotypisiert. Molekulare Diagnostik in früheren Stadien stellt eine seltene Ausnahme dar.

Wir sahen eine klare Dominanz von Adenokarzinomen, die knapp 90% aller Tumoren ausmachten. Dieser hohe Wert findet sich in Übereinstimmung mit vorbeschriebenen Werten (Tabelle 24). Schrock et al. (2016) geben allerdings „nur“ knapp 70 % Adenokarzinome an. Allgemein sind rund 68 % der im NGM analysierten NSCLC Adenokarzinome. Plattenepithelkarzinome sind dort mit einem Anteil von 30 % 4-mal so häufig wie in unserer *MET*-mutierten Kohorte. (Thomas et al. 2013) Auf einen möglichen Selektionsbias durch die Einsender, der Adenokarzinome bevorzugt, wurde bereits hingewiesen.

Tabelle 24: Verteilung der histologischen Subtypen in ausgewählten Publikationen

	Unsere Daten	(Zheng et al. 2016)	(Tong et al. 2016)	(Schrock et al. 2016)	(Gow et al. 2017)	(Castiglio ne et al. 2019)	(Thomas et al. 2013)
Gesamtzahl	70	23	18	298	28	26	3325 <sup>3</sup>
Histologie							
Adeno	88,6%	91,3%	55,6%	68,8%	96,4%	92,3%	67,7%
adenosquam.	1,4%	8,7%	5,6%	2,7%			
Plattenepithel	7,1%		38,8%	8,4%	3,6%	7,7%	30,6%
sarkomatoid	1,4%			2,7%			
neuroendokrin	1,4%			1%			
andere				16,4%			
Anmerkung							Nur NSCLC

<sup>3</sup> nur NSCLC

#### 4.4 Molekularpathologie

In der Literatur sind bereits Adenokarzinome mit *MET*-Exon-14-Mutation als eigenständige Subgruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome beschrieben worden. Die *MET*-Exon-14-Mutation gilt dabei als frühes Ereignis der Karzinogenese, während die *MET*-Amplifikation ein spätes Ereignis ist. (Zheng et al. 2016; Castiglione et al. 2019) Unsere Zahlen bestätigen die Eigenständigkeit der *MET*-Exon-14 Mutation, die in 82 % der Fälle allein auftrat. Diese Feststellung lässt sich nicht auf Karzinome mit anderen *MET*-Mutationen übertragen. Auch hier überwogen die Adenokarzinome als häufigster histologischer Subtyp (80 %), allerdings waren sie in nur der Hälfte der Fälle (50 %) die einzige potenzielle Treibermutation ( $p=0,015$ ). Mutationen in den Exonen 16-19 machen immerhin ein Fünftel der *MET*-Mutationen aus. Innerhalb dieser Gruppe sind Differenzierungen wegen der kleineren Fallzahlen schwierig. In Anbetracht der vorliegenden Daten muss aber davon ausgegangen werden, dass Exon-17-mutierte NSCLC eher keine eigenständige Subgruppe sind, da sie besonders häufig mit Komutationen, vor allem *PIK3CA* und *KRAS*, auftraten. Bei NSCLC mit Mutationen in den Exonen 16, 18 und 19 ist dies nicht aufgefallen. Damit sind sie möglicherweise einer gegen *MET* gerichteten Therapie zugänglich.

Die Literatur weist darauf hin, dass eine *MET*-Exon-14-Mutation bzw. ein Exon-14-Skipping mit erhöhter *MET*-Expression einhergeht. (Zheng et al. 2016; Tong et al. 2016; Gow et al. 2017) Wie in der Einleitung angesprochen, scheint sich der Mutationstyp auf das Expressionsmuster und die Aktivität auszuwirken. (Qiu et al. 2018) Diese Punkte waren anhand unserer Daten nicht überprüfbar, was primär daran liegt, dass sie unter den Bedingungen klinischer Erfordernisse erhoben wurden. Die Quantifizierung der *MET*-Expression ist offensichtlich nicht priorisiert worden. Stattdessen wurden häufig die Expressionen von *ALK* und *PD-L1* getestet. Letzterer war häufig positiv (76,5 %).

Autoren haben auch eine Assoziation von *MET*-Exon-14-Mutationen mit bestimmten Amplifikationen und Translokationen beschrieben. Diese beinhalteten *MDM2*- und *CDK4*-Amplifikationen (Schrock et al. 2016) sowie

*EGFR*- und/oder *HER2*-Amplifikationen (Zheng et al. 2016). Die Uniklinik Köln führte im Testzeitraum vor allem FISH zur Detektion von *ALK*-, *ROS1*- und *RET*-Translokationen durch. Hier gibt es jedoch keine Assoziationen, im Gegenteil: alle getesteten Proben waren negativ (s. Tabelle 25). Nur 3 Proben wurden (negativ) auf *HER2*-Amplifikation getestet, allerdings zeigten 3 von 7 (43 %) in der IHC angefärbten Proben eine Überexpression von *HER2*.

Tabelle 25: Amplifikationen und Translokationen unserer Kohorte.

Gen	getestet n (% von 70)	positiv n (% der Getesteten)
<i>MET</i> -Amp.	70 (100)	14 (20)
<i>ALK</i> -Transl.	34 (48,6)	0
<i>ROS</i> -Transl.	46 (65,7)	0
<i>RET</i> -Transl.	45 (64,3)	0
<i>FGFR1</i> -Amp.	6 (8,6)	0
<i>HER2</i> -Amp.	3 (4,3)	0

Die Häufigkeit von *MET*-Amplifikationen bei *MET*-Exon-14-Mutationen wird in der Literatur mit 14,6 – 33 % angegeben. Sie treten dabei häufiger auf als bei Lungenkarzinomen ohne *MET*-Mutation. (Schrock et al. 2016; Zheng et al. 2016) Die 20 %, die wir in unserer Population fanden, fallen in diesen Rahmen. Allerdings waren nur etwa 10 % hochgradig amplifiziert.

#### 4.5 Überleben

Die mediane Überlebenszeit ist mit 8 Monaten ab Eintritt in Stadium IIIB oder IV weder auffällig lang noch auffällig kurz. Es zeigt sich kein Unterschied zwischen Mutationen unterschiedlicher Lokalisation. In der Literatur wurde für *MET*-Exon-14-Mutationen ein vergleichsweise schlechtes Überleben beschrieben, die Zahlen sind jedoch nicht direkt vergleichbar. (Lee et al. 2017; Vuong et al. 2018) In der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurden Effekte unterschiedlicher Exon-14-Mutationen, wie sie von Qiu et al. (2018) beschrieben wurden. Demnach führen Deletionen und Insertionen eher zur cytoplasmatischen Anreicherung von *MET*, was für eine erhöhte *MET*-Aktivität sprechen kann und folglich potenziell

Auswirkungen auf das Überleben und das Ansprechen auf MET-spezifische Therapeutika haben kann.

In der Frage nach der Wirksamkeit verschiedener Therapie-Regime bei Bronchialkarzinomen mit *MET*-Mutation zeichnen sich Tendenzen ab. Auffällig und statistisch signifikant ist das sehr kurze Überleben der Patienten, die nicht mehr systemisch behandelt wurden im Vergleich zu den Patienten, die eine Chemotherapie erhielten. Dies scheint zunächst dafür zu sprechen, dass Patienten unbedingt systemisch behandelt werden sollten. Allerdings deuten Arztbriefe aus der Gruppe der nicht systemisch behandelten Patienten darauf hin, dass diese Patienten aufgrund ihres fortgeschrittenen Tumorleidens bereits in einem zu schlechten Allgemeinzustand waren, sodass eine zytostatische Therapie nicht mehr durchzuführen oder nicht mehr erfolgversprechend war. Der ECOG-Score zur Abschätzung des Allgemeinzustandes wurde in den Kliniken nicht systematisch erhoben, respektive dokumentiert. Damit ist die Annahme, dass nicht-systemisch behandelte Patienten bei Diagnosestellung generell gebrechlicher waren als systemisch behandelte zwar plausibel, aber nicht nachzuweisen.

Zu diskutieren ist das anfänglich beobachtete längere Überleben der Patienten, die mit Immuncheckpointinhibitoren (ICI) behandelt wurden. Im Vergleich zu jenen, die systemisch ohne Immuntherapie behandelt worden waren, lebten sie mit median 23 Monaten ein Jahr länger als die nicht-Immuntherapierten (10 Monate,  $p=0,112$ ).

Allerdings sind die meisten Immuntherapien später im Krankheitsverlauf – meistens in der zweiten Linie – verabreicht worden. Im Vergleich der Zweitlinientherapie mit ICI ( $n=8$ ) mit konventioneller Chemotherapie ( $n=7$ ) war der scheinbare Überlebensvorteil der Immuntherapie nicht zu bestätigen. Erklärend für den anfänglich gesehenen Überlebensvorteil kann sein, dass ICI erst gegen Ende des Beobachtungszeitraums Verbreitung fanden. Damit konnten – logischerweise – nur Patienten damit therapiert werden, die in der späteren Hälfte der Beobachtungszeit noch lebten, was das mediane Überleben fälschlich erhöhte.

Auch in der Literatur wurde bislang kein Nutzen von Immuntherapien beobachtet. Von *MET*-Exon-14-mutierten NSCLC wurde ein schlechteres Ansprechen auf ICI berichtet. (Sabari et al. 2017) Insgesamt gelten *MET*- und viele andere Treibermutationen als negativ prädiktiv für den Erfolg einer Immuntherapie, weswegen Tumoren mit nachgewiesener Treibermutation häufig von Phase-III-Studien für ICI ausgeschlossen wurden. (Mhanna et al. 2019) Eine neuere Arbeit zeigt hingegen eine Ansprechrate *MET*-mutierter NSCLC von 36 % auf ICI, was aus Sicht der Autoren ein ähnlicher Outcome wie bei nicht-selektierten NSCLC ist. (Guisier et al. 2020) Die Entwicklung der Immuntherapien und ihr zukünftiger Stellenwert bleiben abzuwarten.

Die Ergebnisse jüngster Phase-II-Studien zu *MET*-spezifischen TKI (vgl. Kapitel 1.3.4) deuten einen Vorteil der gezielten Therapie an. Im Falle Capmatinibs und Tepotinibs erachtete die FDA die Ergebnisse als ausreichend für eine beschleunigte Zulassung für die Therapie *MET*-Exon-14-mutierter NSCLC.

## 4.6 Ausblick

An einer Kohorte von 70 in der Routinediagnostik des Netzwerk Genomische Medizin identifizierten Patienten mit *MET*-mutiertem NSCLC konnten wir bestätigen, dass Tumoren mit *MET*-Exon-14-Mutationen eine eigenständige Subgruppe des NSCLC darstellen und haben diese klinisch und molekular beschrieben. Mittlerweile stehen für diese Tumoren mit Capmatinib und Tepotinib zugelassene oder sich im Zulassungsprozess befindende spezifische TKI zur Verfügung. Exon-17-Mutationen waren hingegen fast immer mit anderen Treibermutationen vergesellschaftet und sind daher eher als Komutationen im Sinne von „passenger mutations“ zu werten. Andere non-Exon-14-Mutationen haben durchaus das Potential, einer gezielten Therapie zugänglich zu sein.

Forschungsansätze für die Zukunft umfassen

- a) Die Performance unterschiedlicher Mutationstypen wie Indels und Punktmutationen in Exon 14. Hier wäre eine prospektive Studie wünschenswert, in der für *MET*-mutierte NSCLC regelhaft auch eine Expressionsanalyse durchgeführt und mit dem klinischen Outcome verglichen wird.
- b) Der Einsatz der verfügbaren und mitunter bereits beschleunigt zugelassenen *MET*-spezifischen TKI beim *MET*-Exon-14-mutierten NSCLC wird in zukünftigen klinischen Studien weiter evaluiert werden.
- c) Wir fanden Hinweise dafür, dass Exon-17-Mutationen keine eigenständige Subgruppe sind, andere non-Exon-14-Mutationen aber schon. Diese These kann in einer weiteren Kohortenstudie überprüft werden.  
Im Hinblick auf die Seltenheit von non-Exon-14-Mutationen dürften epidemiologische Studien in einem regionalen Rahmen kaum sinnvoll zu bewerkstelligen sein. Hierzu bedarf es globaler Studien.
- d) Die Wirksamkeit *MET*-spezifischer TKI bei *MET*-non-Exon-14-Mutationen wird zu prüfen sein.

## 4.7 Kritik

Diese Arbeit verdeutlicht den Wert einer breit aufgestellten molekularpathologischen Testung in der onkologischen Routine. Nicht nur bietet sie dem einzelnen Patienten Zugang zu modernen Therapien, sondern sie stellt auch das wissenschaftliche Fundament für die Erprobung solcher zielgerichteter Therapieregime. Wir schlüsseln Krebserkrankungen nach ihren genomischen Ursachen immer weiter auf und finden dabei immer feinere Unterschiede. Standen am Anfang dieser Entwicklung noch die häufigen Treibermutationen wie *EGFR* beim Lungenkrebs, identifizieren wir nun immer kleinere Subgruppen mit immer weniger Patienten. Das *MET*-mutierte Lungenkarzinom ist ein Beispiel dafür.

Eine immer breite angelegte, routinemäßige molekulare Testung bedeutet für die Entwicklung personalisierter Therapien einen Effizienzgewinn, weil auch seltener auftretende potenzielle Targets mit geringem Aufwand in die Routinediagnostik integriert werden können.

Wie oben beschrieben, bedarf die weitere Entwicklung der personalisierten Onkologie einer Veränderung der Strukturen, um ein effektives Screening der Patienten zu ermöglichen, das eine für wissenschaftliche Zwecke ausreichende Datenerhebung ermöglicht. Dem deutschen Gesundheitssystem angemessen wäre eine Netzwerkstruktur mit einer zentralisierten molekularen Diagnostik, Empfehlung und Qualitätssicherung, jedoch einer dezentralen, heimatnahen Behandlung. Ein solcher Ansatz wird für das fortgeschrittene Lungenkarzinom in Deutschland seit April 2018 im Rahmen des von der Deutschen Krebshilfe und den Krankenkassen unterstützten nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM) umgesetzt.

Die differenzierte Therapie von Krebserkrankungen könnte allerdings aufgrund der zunehmenden Komplexität durch niedergelassene Onkologen bald nicht mehr zu leisten sein. Gerade für die kleinen Subgruppen könnte eine Behandlung an spezialisierten Zentren erforderlich werden – ein Trend, der mit der Gründung universitärer Krebszentren wie dem Centrum für Integrierte Onkologie Aachen, Bonn, Köln, Düsseldorf (CIO ABCD) bereits begonnen hat. Zu welchen berufspolitischen Konflikten dies führen könnte, ist nicht Gegenstand dieser

Arbeit. Netzwerkstrukturen wie im (n)NGM mit zentralisierter Diagnostik und Beratung, aber dezentraler Behandlung können eine versöhnliche Perspektive bieten.

## 5 Zusammenfassung

**Einleitung:** Lungenkrebs ist die führende Ursache krebsbezogenen Todes weltweit. In den letzten Jahren sind *MET*-Mutationen als Target gezielter Therapien bekannt geworden. Sie machen etwa 1-3 % aller NSCLC aus. *MET*-Exon-14 Mutationen treten nicht gemeinsam mit anderen Treibermutationen auf. Insbesondere Adenokarzinome mit Exon-14-Mutation sind als distinkte Subgruppe des NSCLC beschrieben worden. Seit 2020 stehen mit Crizotinib, Capmatinib und Tepotinib erprobte Wirkstoffe für diese Gruppe zur Verfügung, wobei nur Capmatinib und Tepotinib für diese Indikation zugelassen sind. Die Patienten sind älter, häufiger Frauen und seltener Raucher als andere Lungenkrebspatienten. Wir führten eine retrospektive Studie an europäischen Patienten durch.

**Methoden:** Wir identifizierten 70 Patienten mit *MET*-mutiertem NSCLC aus dem Netzwerk Genomische Medizin. Sie umfassen Mutationen in den Exonen 14, 16, 17, 18 und 19. Die Tumorproben waren mittels NGS gensequenziert worden. Der Amplifikationsstatus von *MET*, *FGFR1* und *HER2* sowie Translokationen von *ROS1* und *RET* konnten mit FISH erhoben werden. Zur Expressionsanalyse wurde IHC genutzt.

**Ergebnisse:** Die Patienten waren im Median 75 Jahre alt, 41 % haben nie geraucht. 70 % wurden in Stadium IV erstdiagnostiziert. 90 % der Tumoren waren Adenokarzinome. 82 % der *MET*-Mutationen waren in *MET*-Exon 14 lokalisiert, der Rest verteilt sich auf die Exone 16 bis 19. Häufigste Komutation war *TP53* (30 %), die häufigsten Treibermutationen waren *KRAS* (8,6 %) und *PIK3CA* (5,7 %). Bei Exon-14-Mutationen traten signifikant seltener Komutationen auf als bei Mutationen in den Exonen 16-19 ( $p=0,015$ ). *MET*-Exon-17-Mutationen gingen besonders häufig mit weiteren Treibermutationen einher. 20 % wiesen eine *MET*-Amplifikation auf, andere Amplifikationen wurden nicht entdeckt. Bei etwa der Hälfte der Fälle wurde eine Testung auf PD-L1-Expression durchgeführt, davon waren 76,5 % positiv.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 8 Monate. Patienten, die eine systemische Therapie erhielten, lebten länger als Patienten ohne systemische Therapie (10

gegen 3 Monate,  $p < 0,001$ ). Ein Vorteil für Immuntherapien bestand nicht. Bei Plattenepithelkarzinomen war die Überlebenszeit deutlich kürzer als bei anderen histologischen Typen (4 gegen 8 Monate,  $p = 0,054$ , nicht signifikant). Keine Unterschiede gab es bei Aufschlüsselung nach Geschlecht, Raucherstatus, Ort der *MET*-Mutation, *MET*-Amplifikationsstatus sowie Platingehalt der Chemotherapie.

**Diskussion:** Die Ergebnisse bestätigen die bisherigen Erkenntnisse über die epidemiologischen, klinischen und molekularen Merkmale des *MET*-Exon-14-mutierten NSCLC. Zusätzlich werfen sie ein Licht auf NSCLC mit Mutationen in den Exonen 16-19. Diese machen ein Fünftel der *MET*-Mutationen aus und waren häufig die einzige identifizierte potenzielle Treibermutation – dies gilt aber nicht für Exon-17-Mutationen. Diese werden wir als Komutation anderer Treibermutationen. Weitere Forschung ist nötig, um zu klären, ob es sich bei den übrigen um eine molekulargenetisch definierte Subgruppe ähnlich den Exon-14-mutierten NSCLC handelt. Die Seltenheit dieser Mutationen lässt eine Ausweitung der routinemäßigen molekularpathologischen Testung auf nationaler Ebene ratsam erscheinen. Phase-III-Studien mit den neuen spezifischen *MET*-TKI werden notwendig sein, um für *MET*-Exon-14-mutierte NSCLC gezielte Therapien zu evaluieren. Die zukünftige Rolle der Immuntherapien ist noch nicht abzusehen. Ob non-Exon-14-Mutationen als Targets einer gezielten Therapie in Frage kommen, wird zu prüfen sein.

## 6 Literaturverzeichnis

Awad, Mark M.; Oxnard, Geoffrey R.; Jackman, David M.; Savukoski, Daniel O.; Hall, Dimity; Shivdasani, Priyanka; Heng, Jennifer C.; Dahlberg, Suzanne E.; Jänne, Pasi A.; Verma, Suman; Christensen, James; Hammerman, Peter S.; Sholl, Lynette M. (2016): MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (7), S. 721–730. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.4600.

Büttner, R.; Wolf, J.; Kron, A. (2019): Das nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM). Modell für eine innovative Diagnostik und Therapie von Lungenkrebs im Spannungsfeld eines öffentlichen Versorgungsauftrages. In: *Der Pathologe* 40 (3), S. 276–280. DOI: 10.1007/s00292-019-0605-4.

Castiglione, Roberta; Alidousty, Christina; Holz, Barbara; Wagener, Svenja; Baar, Till; Heydt, Carina; Binot, Elke; Zupp, Susann; Kron, Anna; Wolf, Jürgen; Merkelbach-Bruse, Sabine; Reinhardt, Hans Christian; Buettner, Reinhard; Schultheis, Anne Maria (2019): Comparison of the genomic background of MET-altered carcinomas of the lung: biological differences and analogies. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 32 (5), S. 627–638. DOI: 10.1038/s41379-018-0182-8.

Chmielowiec, Jolanta; Borowiak, Malgorzata; Morkel, Markus; Stradal, Theresia; Munz, Barbara; Werner, Sabine; Wehland, Jürgen; Birchmeier, Carmen; Birchmeier, Walter (2007): c-Met is essential for wound healing in the skin. In: *The Journal of cell biology* 177 (1), S. 151–162. DOI: 10.1083/jcb.200701086.

Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie (2019): Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. In: *www.onkopedia.com*.

Digumarthy, Subba R.; Mendoza, Dexter P.; Zhang, Eric W.; Lennerz, Jochen K.; Heist, Rebecca S. (2019): Clinicopathologic and Imaging Features of Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. In: *Cancers* 11 (12). DOI: 10.3390/cancers11122033.

Drilon, Alexander; Cappuzzo, Federico; Ou, Sai-Hong Ignatius; Camidge, D. Ross (2017): Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 12 (1), S. 15–26. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.10.014.

Drilon, Alexander; Clark, Jeffrey W.; Weiss, Jared; Ou, Sai-Hong Ignatius; Camidge, D. Ross; Solomon, Benjamin J.; Otterson, Gregory A.; Villaruz, Liza C.; Riely, Gregory J.; Heist, Rebecca S.; Awad, Mark M.; Shapiro, Geoffrey I.; Satouchi, Miyako; Hida, Toyooki; Hayashi, Hidetoshi; Murphy, Danielle A.; Wang, Sherry C.; Li, Sherry; Usari, Tiziana; Wilner, Keith D.; Paik, Paul K. (2020): Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. In: *Nature medicine* 26 (1), S. 47–51. DOI: 10.1038/s41591-019-0716-8.

Finn, Olivera J. (2008): Cancer immunology. In: *The New England journal of medicine* 358 (25), S. 2704–2715. DOI: 10.1056/NEJMra072739.

for the Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (2000): Chemotherapy for non-small cell lung cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD002139. DOI: 10.1002/14651858.CD002139.

Fossella, Frank; Pereira, Jose R.; Pawel, Joachim von; Pluzanska, Anna; Gorbounova, Vera; Kaukel, Eckhard; Mattson, Karin V.; Ramlau, Rodryg; Szczesna, Aleksandra; Fidias, Panagiotis; Millward, Michael; Belani, Chandra P. (2003): Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (16), S. 3016–3024. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.046.

Frampton, Garrett M.; Ali, Siraj M.; Rosenzweig, Mark; Chmielecki, Juliann; Lu, Xinyuan; Bauer, Todd M.; Akimov, Mikhail; Bufill, Jose A.; Lee, Carrie; Jentz, David; Hoover, Rick; Ou, Sai-Hong Ignatius; Salgia, Ravi; Brennan, Tim; Chalmers, Zachary R.; Jaeger, Savina; Huang, Alan; Elvin, Julia A.; Erlich, Rachel; Fichtenholtz, Alex; Gowen, Kyle A.; Greenbowe, Joel; Johnson, Adrienne; Khaira, Depinder; McMahon, Caitlin; Sanford, Eric M.; Roels, Steven; White, Jared; Greshock, Joel; Schlegel, Robert; Lipson, Doron; Yelensky, Roman; Morosini, Deborah; Ross, Jeffrey S.; Collisson, Eric; Peters, Malte; Stephens, Philip J.; Miller, Vincent A. (2015): Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. In: *Cancer discovery* 5 (8), S. 850–859. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0285.

Gentile, Alessandra; Trusolino, Livio; Comoglio, Paolo M. (2008): The Met tyrosine kinase receptor in development and cancer. In: *Cancer metastasis reviews* 27 (1), S. 85–94. DOI: 10.1007/s10555-007-9107-6.

Goldstraw, Peter; Chansky, Kari; Crowley, John; Rami-Porta, Ramon; Asamura, Hisao; Eberhardt, Wilfried E. E.; Nicholson, Andrew G.; Groome, Patti; Mitchell, Alan; Bolejack, Vanessa (2016): 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. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 11 (1), S. 39–51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.

Gow, Chien-Hung; Hsieh, Min-Shu; Wu, Shang-Gin; Shih, Jin-Yuan (2017): A comprehensive analysis of clinical outcomes in lung cancer patients harboring a MET exon 14 skipping mutation compared to other driver mutations in an East Asian population. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 103, S. 82–89. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.12.001.

Greenman, Christopher; Stephens, Philip; Smith, Raffaella; Dalgliesh, Gillian L.; Hunter, Christopher; Bignell, Graham; Davies, Helen; Teague, Jon; Butler, Adam; Stevens, Claire; Edkins, Sarah; O'Meara, Sarah; Vastrik, Imre; Schmidt, Esther E.; Avis, Tim; Barthorpe, Syd; Bhamra, Gurpreet; Buck, Gemma; Choudhury, Bhudipa; Clements, Jody; Cole, Jennifer; Dicks, Ed; Forbes, Simon; Gray, Kris; Halliday, Kelly; Harrison, Rachel; Hills, Katy; Hinton, Jon; Jenkinson, Andy; Jones, David; Menzies, Andy; Mironenko, Tatiana; Perry, Janet; Raine, Keiran; Richardson, Dave; Shepherd, Rebecca; Small, Alexandra; Tofts, Calli; Varian, Jennifer; Webb, Tony; West, Sofie; Widaa, Sara; Yates, Andy; Cahill, Daniel P.; Louis, David N.; Goldstraw, Peter; Nicholson, Andrew G.; Bressan, Francis; Looijenga, Leendert; Weber, Barbara L.; Chiew, Yoke-Eng; DeFazio, Anna; Greaves, Mel F.; Green, Anthony R.; Campbell, Peter; Birney, Ewan; Easton, Douglas F.; Chenevix-Trench, Georgia; Tan, Min-Han; Khoo, Sok Kean; Teh, Bin Tean; Yuen, Siu Tsan; Leung, Suet Yi; Wooster, Richard; Futreal, P. Andrew; Stratton, Michael R. (2007): Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. In: *Nature* 446 (7132), S. 153–158. DOI: 10.1038/nature05610.

Guisier, Florian; Dubos-Arvis, Catherine; Viñas, Florent; Doubre, Helene; Ricordel, Charles; Ropert, Stanislas; Janicot, Henri; Bernardi, Marie; Fournel, Pierre; Lamy, Régine; Pérol, Maurice; Dauba, Jerome; Gonzales, Gilles; Falchero, Lionel; Decroisette, Chantal; Assouline, Pascal; Chouaid, Christos; Bylicki, Olivier (2020): Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced Non Small Cell Lung Cancer with BRAF, HER2 or MET mutation or RET-translocation. GFPC 01-2018. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.129.

Heist, Rebecca S.; Shim, Hyo Sup; Gingipally, Shalini; Mino-Kenudson, Mari; Le, Long; Gainor, Justin F.; Zheng, Zongli; Aryee, Martin; Xia, Junfeng; Jia, Peilin; Jin, Hailing; Zhao, Zhongming; Pao, William; Engelman, Jeffrey A.; Iafrate, A. John (2016): MET Exon 14 Skipping in Non-Small Cell Lung Cancer. In: *The oncologist* 21 (4), S. 481–486. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0510.

Herbst, R. S.; Heymach, J. V.; Lippman, S. M. (2008): Lung Cancer. In: *New England Journal of Medicine* 359, S. 1367–1380. DOI: 10.1111/j.1468-0254.2008.00239.x.

Heydt, C.; Kostenko, A.; Merkelbach-Bruse, S.; Wolf, J.; Büttner, R. (2016): ALK evaluation in the world of multiplex testing: Network Genomic Medicine (NGM): the Cologne model for implementing personalised oncology. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 27 Suppl 3, iii25-iii34. DOI: 10.1093/annonc/mdw303.

Huh, Chang-Goo; Factor, Valentina M.; Sánchez, Aránzazu; Uchida, Koichi; Conner, Elizabeth A.; Thorgeirsson, Snorri S. (2004): Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (13), S. 4477–4482. DOI: 10.1073/pnas.0306068101.

Kelly, K.; Crowley, J.; Bunn, P. A.; Presant, C. A.; Grevstad, P. K.; Moinpour, C. M.; Ramsey, S. D.; Wozniak, A. J.; Weiss, G. R.; Moore, D. F.; Israel, V. K.; Livingston, R. B.; Gandara, D. R. (2001): Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (13), S. 3210–3218. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.13.3210.

Khanna, Priyanka; Blais, Normand; Gaudreau, Pierre-Olivier; Corrales-Rodriguez, Luis (2017): Immunotherapy Comes of Age in Lung Cancer. In: *Clinical lung cancer* 18 (1), S. 13–22. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.06.006.

Kong-Beltran, Monica; Seshagiri, Somasekar; Zha, Jiping; Zhu, Wenjing; Bhawe, Kaumudi; Mendoza, Nerissa; Holcomb, Thomas; Pujara, Kanan; Stinson, Jeremy; Fu, Ling; Severin, Christophe; Rangell, Linda; Schwall, Ralph; Amler, Lukas; Wickramasinghe, Dineli; Yauch, Robert (2006): Somatic mutations lead to an oncogenic deletion of met in lung cancer. In: *Cancer research* 66 (1), S. 283–289. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2749.

König, Katharina; Peifer, Martin; Fassunke, Jana; Ihle, Michaela A.; Künstlinger, Helen; Heydt, Carina; Stamm, Katrin; Ueckeroth, Frank; Vollbrecht, Claudia; Bos, Marc; Gardizi, Masyar; Scheffler, Matthias; Nogova, Lucia; Leenders, Frauke; Albus, Kerstin; Meder, Lydia; Becker, Kerstin; Florin, Alexandra; Rommerscheidt-Fuss, Ursula; Altmüller, Janine; Kloth, Michael; Nürnberg, Peter; Henkel, Thomas; Bikár, Sven-Ernö; Sos, Martin L.; Geese, William J.; Strauss, Lewis; Ko, Yon-Dschun; Gerigk, Ulrich; Odenthal, Margarete; Zander, Thomas; Wolf, Jürgen; Merkelbach-Bruse, Sabine; Buettner, Reinhard; Heukamp, Lukas C. (2015): Implementation of Amplicon Parallel Sequencing Leads to Improvement of Diagnosis and Therapy of Lung Cancer Patients. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 10 (7), S. 1049–1057. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000570.

Krishnaswamy, Soundararajan; Kanteti, Rajani; Duke-Cohan, Jonathan S.; Loganathan, Sivakumar; Liu, Wanqing; Ma, Patrick C.; Sattler, Martin; Singleton, Patrick A.; Ramnath, Nithya; Innocenti, Federico; Nicolae, Dan L.; Ouyang, Zheng; Liang, Jie; Minna, John; Kozloff, Mark F.; Ferguson, Mark K.; Natarajan, Viswanathan; Wang, Yi-Ching; Garcia, Joe G. N.; Vokes, Everett E.; Salgia, Ravi (2009): Ethnic differences and functional analysis of MET mutations in lung cancer. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 15 (18), S. 5714–5723. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0070.

Kron, A.; Scheffler, M.; Heydt, C.; Ruge, L.; Schaepers, C.; Eisert, A.; Merkelbach-Bruse, S.; Riedel, R.; Nogova, L.; Fischer, R. N.; Michels, S.; Abdulla, D. S. Y.; Koleczko, S.; Fassunke, J.; Schultheis, A. M.; Kron, F.; Ueckerth, F.; Wessling, G.; Sueptitz, J.; Beckers, F.; Braess, J.; Panse, J.; Grohé, C.; Hamm, M.; Kabitz, H-J; Kambartel, K.; Kaminsky, B.; Krueger, S.; Schulte, C.; Lorenz, J.; Lorenzen, J.; Meister, W.; Meyer, A.; Kappes, J.; Reinmuth, N.; Schaaf, B.; Schulte, W.; Serke, M.; Buettner, R.; Wolf, J. (2020): Genetic Heterogeneity of MET-aberrant Non-Small Cell Lung Cancer and its Impact on the Outcome of Immunotherapy. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 20, S1556-0864. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.11.017.

Kwon, Dohee; Koh, Jaemoon; Kim, Sehui; Go, Heounjeong; Kim, Young A.; Keam, Bhumsuk; Kim, Tae Min; Kim, Dong-Wan; Jeon, Yoon Kyung; Chung, Doo Hyun (2017): MET exon 14 skipping mutation in triple-negative pulmonary adenocarcinomas and pleomorphic carcinomas: An analysis of intratumoral MET status heterogeneity and clinicopathological characteristics. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 106, S. 131–137. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.02.008.

Lee, Geun Dong; Lee, Seung Eun; Oh, Doo-Yi; Yu, Dan-Bi; Jeong, Hae Min; Kim, Jooseok; Hong, Sungyoul; Jung, Hun Soon; Oh, Ensel; Song, Ji-Young; Lee, Mi-Sook; Kim, Mingi; Jung, Kyungsoo; Kim, Jhingook; Shin, Young Kee; Choi, Yoon-La; Kim, Hyeong Ryul (2017): MET Exon 14 Skipping Mutations in Lung Adenocarcinoma: Clinicopathologic Implications and Prognostic Values. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 12 (8), S. 1233–1246. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.04.031.

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) (2018): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms.

Liu, Shuying; Meric-Bernstam, Funda; Parinyanitikul, Napa; Wang, Bailiang; Eterovic, Agda K.; Zheng, Xiaofeng; Gagea, Mihai; Chavez-MacGregor, Mariana; Ueno, Naoto T.; Lei, Xiudong; Zhou, Wanding; Nair, Lakshmy; Tripathy, Debu; Brown, Powel H.; Hortobagyi, Gabriel N.; Chen, Ken; Mendelsohn, John; Mills, Gordon B.; Gonzalez-Angulo, Ana M. (2015): Functional consequence of the MET-T1010I polymorphism in breast cancer. In: *Oncotarget* 6 (5), S. 2604–2614. DOI: 10.18632/oncotarget.3094.

Liu, Si-Yang; Gou, Lan-Ying; Li, An-Na; Lou, Na-Na; Gao, Hong-Fei; Su, Jian; Yang, Jin-Ji; Zhang, Xu-Chao; Shao, Yang; Dong, Zhong-Yi; Zhou, Qing; Zhong, Wen-Zhao; Wu, Yi-Long (2016): The Unique Characteristics of MET Exon 14 Mutation in Chinese Patients with NSCLC. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 11 (9), S. 1503–1510. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.016.

Markham, Anthony (2020): Tepotinib: First Approval. In: *Drugs* 80 (8), S. 829–833. DOI: 10.1007/s40265-020-01317-9.

Mellman, Ira; Coukos, George; Dranoff, Glenn (2011): Cancer immunotherapy comes of age. In: *Nature* 480 (7378), S. 480–489. DOI: 10.1038/nature10673.

Mhanna, Laurent; Guibert, Nicolas; Milia, Julie; Mazieres, Julien (2019): When to Consider Immune Checkpoint Inhibitors in Oncogene-Driven Non-Small Cell Lung Cancer? In: *Current treatment options in oncology* 20 (7), S. 60. DOI: 10.1007/s11864-019-0652-3.

Michels, Sebastian; Heydt, Carina; van Veggel, Bianca; Deschler-Baier, Barbara; Pardo, Nuria; Monkhorst, Kim; Rüsseler, Vanessa; Stratmann, Jan; Griesinger, Frank; Steinhäuser, Susanne; Kostenko, Anna; Diebold, Joachim; Fassunke, Jana; Fischer, Rieke; Engel-Riedel, Walburga; Gautschi, Oliver; Geissinger, Eva; Haneder, Stefan; Ihle, Michaela A.; Kopp, Hans-Georg; Langen, Adrianus J. de; Martinez-Marti, Alex; Nogova, Lucia; Persigehl, Thorsten; Plenker, Dennis; Poesken, Michael; Rodermann, Ernst; Rosenwald, Andreas; Scheel, Andreas H.; Scheffler, Matthias; Spengler, Werner; Seggewiss-Bernhardt, Ruth; Brägelmann, Johannes; Sebastian, Martin; Vrugt, Bart; Hellmich, Martin; Sos, Martin L.; Heukamp, Lukas C.; Felip, Enriqueta; Merkelbach-Bruse, Sabine; Smit, Egbert F.; Büttner, Reinhard; Wolf, Jürgen (2019): Genomic Profiling Identifies Outcome-Relevant Mechanisms of Innate and Acquired Resistance to Third-Generation Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Lung Cancer. In: *JCO precision oncology* 3. DOI: 10.1200/PO.18.00210.

Michels, Sebastian; Scheel, Andreas Hans; Scheffler, Matthias; Schultheis, Anne Maria; Gautschi, Oliver; Aebbersold, Franziska; Diebold, Joachim; Pall, Georg; Rothschild, Sacha; Bubendorf, Lukas; Hartmann, Wolfgang; Heukamp, Lukas; Schildhaus, Hans-Ulrich; Fassunke, Jana; Ihle, Michaela Angelika; Künstlinger, Helen; Heydt, Carina; Fischer, Rieke; Nogovà, Lucia; Mattonet, Christian; Hein, Rebecca; Adams, Anne; Gerigk, Ulrich; Schulte, Wolfgang; Lüders, Heike; Grohé, Christian; Graeven, Ullrich; Müller-Naendrup, Clemens; Draube, Andreas; Kambartel, Karl-Otto; Krüger, Stefan; Schulze-Olden, Susanne; Serke, Monika; Engel-Riedel, Walburga; Kaminsky, Britta; Randerath, Winfried; Merkelbach-Bruse, Sabine; Büttner, Reinhard; Wolf, Jürgen (2016): Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 11 (1), S. 122–127. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.016.

Molina, Julian R.; Yang, Ping; Cassivi, Stephen D.; Schild, Steven E.; Adjei, Alex A. (2008): Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. In: *Mayo Clinic proceedings* 83 (5), S. 584–594. DOI: 10.4065/83.5.584.

Novartis (2020): Novartis announces MET inhibitor Tabrecta approved in Japan for advanced non-small cell lung cancer with METex14. News release. Online verfügbar unter <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-met-inhibitor-tabrecta-approved-japan-advanced-non-small-cell-lung-cancer-metex14>, zuletzt geprüft am 16.12.2020.

Paez, J. Guillermo; Jänne, Pasi A.; Lee, Jeffrey C.; Tracy, Sean; Greulich, Heidi; Gabriel, Stacey; Herman, Paula; Kaye, Frederic J.; Lindeman, Neal; Boggon, Titus J.; Naoki, Katsuhiko; Sasaki, Hidefumi; Fujii, Yoshitaka; Eck, Michael J.; Sellers, William R.; Johnson, Bruce E.; Meyerson, Matthew (2004): EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. In: *Science (New York, N.Y.)* 304 (5676), S. 1497–1500. DOI: 10.1126/science.1099314.

Paik, Paul K.; Felip, Enriqueta; Veillon, Remi; Sakai, Hiroshi; Cortot, Alexis B.; Garassino, Marina C.; Mazieres, Julien; Viteri, Santiago; Senellart, Helene; van Meerbeeck, Jan; Raskin, Jo; Reinmuth, Niels; Conte, Pierfranco; Kowalski, Dariusz; Cho, Byoung Chul; Patel, Jyoti D.; Horn, Leora; Griesinger, Frank; Han, Ji-Young; Kim, Young-Chul; Chang, Gee-Chen; Tsai, Chen-Liang; Yang, James C-H; Chen, Yuh-Min; Smit, Egbert F.; van der Wekken, Anthonie J.; Kato, Terufumi; Juraeva, Dilafuz; Stroh, Christopher; Bruns, Rolf; Straub, Josef; Johne, Andreas; Scheele, Jürgen; Heymach, John V.; Le, Xiuning (2020): Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. In: *The New England journal of medicine* 383 (10), S. 931–943. DOI: 10.1056/NEJMoa2004407.

Pérez-Ramírez, Cristina; Cañadas-Garre, Marisa; Jiménez-Varo, Enrique; Faus-Dáder, María José; Calleja-Hernández, Miguel Ángel (2015): MET: a new promising biomarker in non-small-cell lung carcinoma. In: *Pharmacogenomics* 16 (6), S. 631–647. DOI: 10.2217/pgs.15.11.

Peruzzi, Benedetta; Bottaro, Donald P. (2006): Targeting the c-Met signaling pathway in cancer. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 12 (12), S. 3657–3660. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0818.

Pesch, Beate; Kendzia, Benjamin; Gustavsson, Per; Jöckel, Karl-Heinz; Johnen, Georg; Pohlabein, Hermann; Olsson, Ann; Ahrens, Wolfgang; Gross, Isabelle Mercedes; Brüske, Irene; Wichmann, Heinz-Erich; Merletti, Franco; Richiardi, Lorenzo; Simonato, Lorenzo; Fortes, Cristina; Siemiatycki, Jack; Parent, Marie-Elise; Consonni, Dario; Landi, Maria Teresa; Caporaso, Neil; Zaridze, David; Cassidy, Adrian; Szeszenia-Dabrowska, Neonila; Rudnai, Peter; Lissowska, Jolanta; Stücker, Isabelle; Fabianova, Eleonora; Dumitru, Rodica Stanescu; Bencko, Vladimir; Foretova, Lenka; Janout, Vladimir; Rudin, Charles M.; Brennan, Paul; Boffetta, Paolo; Straif, Kurt; Brüning, Thomas (2012): Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. In: *International journal of cancer* 131 (5), S. 1210–1219. DOI: 10.1002/ijc.27339.

Qiu, Tian; Li, Weihua; Zhang, Tongtong; Xing, Puyuan; Huang, Wenting; Wang, Bingning; Chu, Lixia; Guo, Lei; Liu, Xiuyun; Li, Yan; Ying, Jianming; Li, Junling (2018): Distinct MET Protein Localization Associated With MET Exon 14 Mutation Types in Patients With Non-small-cell Lung Cancer. In: *Clinical lung cancer* 19 (4), e391-e398. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.12.006.

Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin.

Sabari, Joshua K.; Montecalvo, Joseph; Chen, Ruqin; Dienstag, Jordan A.; Mrad, Chebli; Bergagnini, Isabella; Lai, Wei-Chu Victoria; Arbour, Kathryn Cecilia; Shu, Catherine A.; Hellmann, Matthew David; Riely, Gregory J.; Kris, Mark G.; Rudin, Charles M.; Rekhman, Natasha; Drilon, Alexander E. (2017): PD-L1 expression and response to immunotherapy in patients with MET exon 14-altered non-small cell lung cancers (NSCLC). In: *JCO* 35 (15\_suppl), S. 8512. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.8512.

Saffroy, Raphaël; Fallet, Vincent; Girard, Nicolas; Mazieres, Julien; Sibilot, Denis Moro; Lantuejoul, Sylvie; Rouquette, Isabelle; Thivolet-Bejui, Françoise; Vieira, Thibaut; Antoine, Martine; Cadranel, Jacques; Lemoine, Antoinette; Wislez, Marie (2017): MET exon 14 mutations as targets in routine molecular analysis of primary sarcomatoid carcinoma of the lung. In: *Oncotarget* 8 (26), S. 42428–42437. DOI: 10.18632/oncotarget.16403.

Scagliotti, G. V.; Marinis, F. de; Rinaldi, M.; Crinò, L.; Gridelli, C.; Ricci, S.; Matano, E.; Boni, C.; Marangolo, M.; Failla, G.; Altavilla, G.; Adamo, V.; Ceribelli, A.; Clerici, M.; Di Costanzo, F.; Frontini, L.; Tonato, M. (2002): Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 20 (21), S. 4285–4291. DOI: 10.1200/JCO.2002.02.068.

Scheffler, Matthias; Schultheis, Anne; Teixido, Cristina; Michels, Sebastian; Morales-Espinosa, Daniela; Viteri, Santiago; Hartmann, Wolfgang; Merkelbach-Bruse, Sabine; Fischer, Rieke; Schildhaus, Hans-Ulrich; Fassunke, Jana; Sebastian, Martin; Serke, Monika; Kaminsky, Britta; Randerath, Winfried; Gerigk, Ulrich; Ko, Yon-Dschun; Krüger, Stefan; Schnell, Roland; Rothe, Achim; Kropf-Sanchen, Cornelia; Heukamp, Lukas; Rosell, Rafael; Büttner, Reinhard; Wolf, Jürgen (2015): ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. In: *Oncotarget* 6 (12), S. 10577–10585. DOI: 10.18632/oncotarget.3387.

Schildhaus, Hans-Ulrich; Heukamp, Lukas C.; Merkelbach-Bruse, Sabine; Riesner, Katharina; Schmitz, Katja; Binot, Elke; Paggen, Ellen; Albus, Kerstin; Schulte, Wolfgang; Ko, Yon-Dschun; Schlesinger, Andreas; Ansén, Sascha; Engel-Riedel, Walburga; Brockmann, Michael; Serke, Monika; Gerigk, Ulrich; Huss, Sebastian; Göke, Friederike; Perner, Sven; Hekmat, Khosro; Frank, Konrad F.; Reiser, Marcel; Schnell, Roland; Bos, Marc; Mattonet, Christian; Sos, Martin; Stoelben, Erich; Wolf, Jürgen; Zander, Thomas; Buettner, Reinhard (2012): Definition of a fluorescence in-situ hybridization score identifies high- and low-level FGFR1 amplification types in squamous cell lung cancer. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 25 (11), S. 1473–1480. DOI: 10.1038/modpathol.2012.102.

Schildhaus, Hans-Ulrich; Nogova, Lucia; Wolf, Jürgen; Buettner, Reinhard (2013): FGFR1 amplifications in squamous cell carcinomas of the lung: diagnostic and therapeutic implications. In: *Translational lung cancer research* 2 (2), S. 92–100. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.03.03.

Schildhaus, Hans-Ulrich; Schultheis, Anne M.; Rüschoff, Josef; Binot, Elke; Merkelbach-Bruse, Sabine; Fassunke, Jana; Schulte, Wolfgang; Ko, Yon-Dschun; Schlesinger, Andreas; Bos, Marc; Gardizi, Masyar; Engel-Riedel, Walburga; Brockmann, Michael; Serke, Monika; Gerigk, Ulrich; Hekmat, Khosro; Frank, Konrad F.; Reiser, Marcel; Schulz, Holger; Krüger, Stefan; Stoelben, Erich; Zander, Thomas; Wolf, Jürgen; Buettner, Reinhard (2015): MET amplification status in therapy-naïve adeno- and squamous cell carcinomas of the lung. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 21 (4), S. 907–915. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0450.

Schiller, Joan H.; Harrington, David; Belani, Chandra P.; Langer, Corey; Sandler, Alan; Krook, James; Zhu, Junming; Johnson, David H. (2002): Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. In: *The New England journal of medicine* 346 (2), S. 92–98. DOI: 10.1056/NEJMoa011954.

Schrock, Alexa B.; Frampton, Garrett M.; Suh, James; Chalmers, Zachary R.; Rosenzweig, Mark; Erlich, Rachel L.; Halmos, Balazs; Goldman, Jonathan; Forde, Patrick; Leuenberger, Kurt; Peled, Nir; Kalemkerian, Gregory P.; Ross, Jeffrey S.; Stephens, Philip J.; Miller, Vincent A.; Ali, Siraj M.; Ou, Sai-Hong Ignatius (2016): Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 11 (9), S. 1493–1502. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.06.004.

Stewart BW, Wild C. P. (Hg.) (2014): World Cancer Report 2014: World Health Organization.

Thomas, Roman; Buettner, Reinhard; Wolf, Juergen (The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM)) (2013): A genomics-based classification of human lung tumors. In: *Science translational medicine* 5 (209), 209ra153. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006802.

Tong, Joanna H.; Yeung, Sai F.; Chan, Anthony W. H.; Chung, Lau Y.; Chau, Shuk L.; Lung, Raymond Wai Ming; Tong, Carol Y.; Chow, Chit; Tin, Edith K. Y.; Yu, Yau H.; Li, Hui; Pan, Yi; Chak, Wing P.; Ng, Calvin S. H.; Mok, Tony S. K.; To, Ka F. (2016): MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 22 (12), S. 3048–3056. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2061.

Travis, William D.; Brambilla, Elisabeth; Nicholson, Andrew G.; Yatabe, Yasushi; Austin, John H. M.; Beasley, Mary Beth; Chirieac, Lucian R.; Dacic, Sanja; Duhig, Edwina; Flieder, Douglas B.; Geisinger, Kim; Hirsch, Fred R.; Ishikawa, Yuichi; Kerr, Keith M.; Noguchi, Masayuki; Pelosi, Giuseppe; Powell, Charles A.; Tsao, Ming Sound; Wistuba, Ignacio (2015): The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 10 (9), S. 1243–1260. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630.

U.S. Food and Drug Administration (Hg.) (2016): FDA Approves Crizotinib Capsules. Online verfügbar unter <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-crizotinib-capsules#:~:text=On%20March%2011%2C%202016%2C%20the,whose%20tumors%20are%20ROS1%2Dpositive.>, zuletzt geprüft am 17.12.2020.

U.S. Food and Drug Administration (Hg.) (2020): FDA grants accelerated approval to capmatinib for metastatic non-small cell lung cancer. Online verfügbar unter <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-capmatinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer#:~:text=On%20May%206%2C%202020%2C%20the,by%20an%20FDA%2Dapproved%20test.>, zuletzt geprüft am 16.12.2020.

Vuong, Huy Gia; Ho, An Thi Nhat; Altibi, Ahmed M. A.; Nakazawa, Tadao; Kato, Ryohei; Kondo, Tetsuo (2018): Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 123, S. 76–82. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.07.006.

Weinstein, I. Bernard (2002): Addiction to Oncogenes - the Achilles Heel of Cancer. In: *Science (New York, N.Y.)* 297 (5578), S. 63–64. DOI: 10.1126/science.1073096.

Weinstein, I. Bernard; Joe, Andrew (2008): Oncogene addiction. In: *Cancer research* 68 (9), 3077-80; discussion 3080. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-3293.

Wolf, Jürgen; Seto, Takashi; Han, Ji-Youn; Reguart, Noemi; Garon, Edward B.; Groen, Harry J. M.; Tan, Daniel S. W.; Hida, Toyooki; Jonge, Maja de; Orlov, Sergey V.; Smit, Egbert F.; Souquet, Pierre-Jean; Vansteenkiste, Johan; Hochmair, Maximilian; Felip, Enriqueta; Nishio, Makoto; Thomas, Michael; Ohashi, Kadoaki; Toyozawa, Ryo; Overbeck, Tobias R.; Marinis, Filippo de; Kim, Tae-Min; Laack, Eckart; Robeva, Anna; Le Mouhaer, Sylvie; Waldron-Lynch, Maeve; Sankaran, Banu; Balbin, O. Alejandro; Cui, Xiaoming; Giovannini, Monica; Akimov, Mikhail; Heist, Rebecca S. (2020): Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. In: *The New England journal of medicine* 383 (10), S. 944–957. DOI: 10.1056/NEJMoa2002787.

Xiaomin Liu; Ping Wang; Caiyan Zhangand; Zhongliang Ma (2017): Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. In: *Oncotarget* 8, S. 50209–50220. DOI: 10.18632/oncotarget.16854.

Zhang, Yue-Lun; Yuan, Jin-Qiu; Wang, Kai-Feng; Fu, Xiao-Hong; Han, Xiao-Ran; Threapleton, Diane; Yang, Zu-Yao; Mao, Chen; Tang, Jin-Ling (2016): The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. In: *Oncotarget* 7 (48), S. 78985–78993. DOI: 10.18632/oncotarget.12587.

Zheng, Difan; Wang, Rui; Ye, Ting; Yu, Su; Hu, Haichuan; Shen, Xuxia; Li, Yuan; Ji, Hongbin; Sun, Yihua; Chen, Haiquan (2016): MET exon 14 skipping defines a unique molecular class of non-small cell lung cancer. In: *Oncotarget* 7 (27), S. 41691–41702. DOI: 10.18632/oncotarget.9541.

# 7 Anhang

## 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des HGF-Rezeptors MET nach Gentile et al. (2008) Autor: Carsten Schäpers, Lizenz CC BY-SA 4.0.....	15
Abbildung 2: Häufigkeit von Mutationen in einer kölnener Kohorte. Abb. nach König et al. (2015) .....	19
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Auswertungsstruktur. Autor: Carsten Schäpers, Lizenz CC BY-SA 4.0.....	26
Abbildung 4: Balkendiagramm zur Altersverteilung .....	27
Abbildung 5: Geschlechtsverteilung nach Raucherstatus .....	29
Abbildung 6: Histologie .....	30
Abbildung 7: Balkendiagramm zu Therapien im fortgeschrittenen Stadium.....	32
Abbildung 8: Balkendiagramm zur Verteilung der MET-Mutationen auf die Exone .....	33
Abbildung 9: Anzahl der Komutationen (außer TP53) bei nicht-MET-amplifizierten.....	37
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben ab Stadium IIIB/IV .....	39
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Beobachtungszeit. Zensierte Daten markieren den Tod des Patienten. ....	40
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für aktive (current), frühere (former) und Nieraucher (never).....	41
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Tumoren unterschiedlicher Histologie .....	42
Abbildung 14: Überleben der Plattenepithelkarzinome gegen andere Karzinome .....	43
Abbildung 15: Überlebenskurven für unterschiedliche MET-Mutationen .....	45
Abbildung 16: Überleben nach Exon-14 vs. non-Exon-14-Mutation .....	46
Abbildung 17: Überlebensanalyse nach Vorliegen einer MET-Amplifikation .....	47
Abbildung 18: Überleben nach MET-Amplifikationslevel im Vergleich zu nicht-amplifizierten .....	48
Abbildung 19: Überlebenskurven für Tumoren mit und ohne TP53-Mutation.....	49
Abbildung 20: Überleben nach Anzahl der Komutationen.....	50
Abbildung 21: Überleben nach PD-L1-Status.....	51
Abbildung 22: Überleben nach Therapieform .....	52
Abbildung 23: Überlebenszeit bei platinbasierter Chemotherapie gegen nicht-platinbasierter Chemotherapie .....	54
Abbildung 24: Überleben bei Aufteilung in 3 Therapie-Gruppen.....	55

Abbildung 25: Darstellung, in welcher Therapielinie ICI verabreicht wurden .....	56
Abbildung 26: Überleben PD-L1-positiver nach Therapie.....	58
Abbildung 27: Überleben PD-L1-nicht-positiver (negativ und nicht getestet) nach Therapie .....	59

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: relevante Literatur zu Exon-14-mutierten NSCLC .....	17
Tabelle 2: TKI mit Wirkung gegen MET .....	21
Tabelle 3: Die verwendeten Panels und darin sequenzierte Gene und Exone .....	24
Tabelle 4: Raucheranamnese .....	28
Tabelle 5: Alter bei Erstdiagnose und Angaben zur Rauchanamnese .....	28
Tabelle 6: Stadien bei Erstdiagnose .....	29
Tabelle 7: Histologie .....	30
Tabelle 8: Therapien im fortgeschrittenen Stadium .....	31
Tabelle 9: Verteilung der Mutationen auf MET-Exone.....	33
Tabelle 10: Anzahl der Komutationen außer TP53 (LUN 4).....	34
Tabelle 11: Komutationen und Ort der MET-Mutation .....	34
Tabelle 12: Komutationen der Exon-14-Mutation .....	35
Tabelle 13: Anzahl der Komutationen bei Exon-17-mutierten Tumoren (ohne TP53) .....	35
Tabelle 14: FISH bei MET-mutierten NSCLC .....	36
Tabelle 15: IHC bei NSCLC.....	38
Tabelle 16: Perzentile Überlebenszeit.....	39
Tabelle 17: Übersicht über Gesamthäufigkeit der Mutationen und Sterbeereignisse .....	44
Tabelle 18: Überlebenszeit Perzentile.....	45
Tabelle 19: Überlebenszeit-Perzentile bei Tumoren mit und ohne TP53-Mutation.....	48
Tabelle 20: Übersicht Sterbefälle nach Anzahl der Komutationen und Perzentile der Überlebenszeit .....	50
Tabelle 21: Übersicht über Überlebensdaten nach PD-L1-Status und erhaltener Therapie .....	57
Tabelle 22: Mediane Überlebenszeiten verschiedener Therapien nach PD-L1-Status .....	58
Tabelle 23: Vergleich der demographischen Charakteristika zwischen verschiedenen Publikationen .....	63
Tabelle 24: Verteilung der histologischen Subtypen in ausgewählten Publikationen.....	64
Tabelle 25: Amplifikationen und Translokationen unserer Kohorte. ....	66

## 8 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Kron, A.; Scheffler, M.; Heydt, C.; Ruge, L.; **Schaepers, C.**; Eisert, A.; Merkelbach-Bruse, S.; Riedel, R.; Nogova, L.; Fischer, R. N.; Michels, S.; Abdulla, D. S. Y.; Koleczko, S.; Fassunke, J.; Schultheis, A. M.; Kron, F.; Ueckerth, F.; Wessling, G.; Sueptitz, J.; Beckers, F.; Braess, J.; Panse, J.; Grohé, C.; Hamm, M.; Kabitz, H-J; Kambartel, K.; Kaminsky, B.; Krueger, S.; Schulte, C.; Lorenz, J.; Lorenzen, J.; Meister, W.; Meyer, A.; Kappes, J.; Reinmuth, N.; Schaaf, B.; Schulte, W.; Serke, M.; Buettner, R.; Wolf, J. (2020): Genetic Heterogeneity of MET-aberrant Non-Small Cell Lung Cancer and its Impact on the Outcome of Immunotherapy. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 20, S1556-0864. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.11.017.

## 9 Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht veröffentlicht.