

Name	Doe, Jane (*TT.MM.JJJJ)
Geschlecht	weiblich
Patienten-ID	#####
Befunddatum	TT.MM.JJJJ
Befund-ID	R#####

CancerEssential® Befund – Doe, Jane (*TT.MM.JJJJ)

Indikation Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Ergebnis

- **Es wurde eine Veränderung mit potenzieller Therapierrelevanz in den angeforderten Genen nachgewiesen.**
- **Kein Hinweis auf das Vorliegen therapierelevanter struktureller Veränderungen (Fusionen/Translokationen) auf DNA-Ebene.**

Potenziell therapierelevante Veränderungen:

Gen	Funktionelle Klasse	Variante	NAF	Einfluss auf die Proteinfunktion	Therapie-Option zur Diskussion im MTB	EMA/FDA Zulassung	Zulassung in der vorliegenden Entität
<i>EGFR</i>	inframe	c.2235_2249del; p.Glu746_Ala750del	0,25	aktivierend	EGFR-Inhibitor	EMA* & FDA*	EMA* & FDA*
					Resistenz ggü. Immun-Checkpoint-Inhibitor	N/A	N/A

NAF: *Novel allele frequency*, entspricht der Frequenz, mit der das mutierte Allel in der Sequenzierung detektierbar war (1 entspricht 100 %). Die beobachteten Frequenzen werden durch den Tumorgehalt und durch Kopienzahlveränderungen beeinflusst und entsprechen nicht direkt der Häufigkeit der Variante im Tumor. Der Einfluss der detektierten Variante auf die Funktion des Proteins wurde basierend auf der aktuellen Datenlage in die Kategorien inaktivierend/aktivierend/Funktion verändert, wahrscheinlich inaktivierend/aktivierend/Funktion verändert, unklar oder benigne eingeteilt. Details hierzu entnehmen Sie bitte dem Methodenteil.

Zulassung: Nur diejenigen Organisationen, welche eine Zulassung für die jeweilige Therapieoption erteilt haben, werden hier aufgelistet. Ein Sternchen weist auf Zulassungseinschränkungen hin (Details entnehmen Sie bitte dem Anhang).

Zugelassene zielgerichtete Therapeutika (EMA/FDA), die unter Therapie-Option gelistet sind, sowie genauere Zulassungskriterien und Angaben zu möglichen Resistenzen, entnehmen Sie bitte der Tabelle im Anhang.

Alle automatisch detektierten Varianten

In folgender Tabelle sind alle Varianten gelistet (Einzelnukleotid-Varianten und kleine Deletionen/Insertionen (≤ 40 bp)), die innerhalb der sequenzierten Region (Molekularpathologie Version 3) automatisch erfasst wurden.

Gen	Funktionelle Klasse	Variante	Transkript	NAF
EGFR	inframe	c.2235_2249del; p.Glu746_Ala750del	NM_005228.5	0,25

NAF: *Novel allele frequency*, entspricht der Frequenz, mit der das mutierte Allel in der Sequenzierung detektierbar war (1 entspricht 100 %). Die beobachteten Frequenzen werden durch den Tumorgehalt und durch Kopienzahlveränderungen beeinflusst und entsprechen nicht direkt der Häufigkeit der Variante im Tumor. Details hierzu entnehmen Sie bitte dem Methodenteil.

Empfehlung

Wir empfehlen Befunde molekulargenetischer Tumoranalysen in ein interdisziplinäres Tumorboard einzubringen.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich jederzeit gerne zur Verfügung.

Befund erstellt von: Dr. rer. nat. Vorname Nachname

Geprüft durch: Dr. rer. nat. Vorname Nachname

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Dr. rer. nat. Saskia Biskup

Dr. med. Friedmar Kreuz, M.A.

Fachärztin/Facharzt für Humangenetik

Ergänzende Informationen

Auftrag	Molekulargenetische Analyse aus Tumorgewebe Molekularpathologie Modul „Lungenkarzinome“
Probenmaterial	Tumorgewebe: Probe des bekannten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms Probenentnahme MM/JJJJ DNA-Isolierung aus FFPE Material (FFPE-ID: XXXX/JJ) nach Makrodissektion mit geschätztem Tumorgehalt von 50 % (HE Färbung) Diagnostisch bestimmter Tumorgehalt 50 %
Probeneingang	TT.MM.JJJJ (Tumor-FFPE)
Untersuchte Regionen	<i>AKT1</i> (NM_005163.2), <i>ALK-EML4</i> Translokationen (NM_004304.5), <i>BRAF</i> (NM_004333.6), <i>EGFR</i> (NM_005228.5), <i>ERBB2</i> (NM_004448.4), <i>FBXW7</i> (NM_033632.3), <i>FGFR1</i> (NM_023110.3), <i>FGFR2</i> (NM_022970.3), <i>FGFR3</i> (NM_000142.5), <i>KRAS</i> (NM_033360.4), <i>MAP2K1</i> (NM_002755.4), <i>MET</i> (NM_000245.4), <i>NOTCH1</i> (NM_017617.5), <i>NRAS</i> (NM_002524.5), <i>PIK3CA</i> (NM_006218.4), <i>PTEN</i> (NM_001304717.5), <i>RET</i> (NM_020630.6), <i>ROS1</i> Translokationen (NM_002944.3), <i>TP53</i> (NM_000546.6) (Lungenkarzinome) (Molekularpathologie Version 3)
Methoden	DNA-Isolierung: Die Isolierung der Tumor-DNA wurde von der CeGaT GmbH durchgeführt. Falls nötig, wurde eine Makrodissektion durchgeführt. Eine ggf. durchgeführte Begutachtung des Tumormaterials erfolgte durch einen Pathologen. Die pathologischen Leistungen (Bestätigung der histologischen Diagnose, Bestimmung des Tumorgehaltes) erfolgten in unserem Auftrag durch einen Facharzt für Pathologie. Die Leistungen der Pathologie gehören nicht zum Akkreditierungsumfang der ISO 15189. Probenqualität: Die Eignung einer Probe für molekulargenetische Analysen wird durch den Tumorgehalt und die Qualität des Ausgangsmaterials (z.B. chemische und physikalische Komponenten bei der Fixierung) beeinflusst (Arreaza et al., 2016 PMID: 27657050; Einaga et al., 2017, PMID: 28498833; Jones et al., 2019, PMID: 31061401). Bei geringer Materialqualität kann die Detektion von Varianten und Fusionen/strukturellen Veränderungen eingeschränkt oder gar unmöglich sein. Sequenzierung: Es wurde DNA aus Tumorgewebe sequenziert. Die kodierenden Bereiche sowie die angrenzenden Intronbereiche und weitere nicht kodierende, krankheitsrelevante Regionen wurden mittels in-solution-hybridization Technologie angereichert und anschließend mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung auf dem Illumina NovaSeq 6000/NovaSeq X Plus System analysiert. Bioinformatik: Die Sequenzierdaten wurden mit Illumina bcl2fastq2 aufbereitet. Mitsequenzierte Adaptersequenzen wurden mit Skewer entfernt und die so erhaltenen Sequenzen durch den Burrows Wheeler Aligner gegen das humane Referenzgenom (hg19) aligniert. Sequenzen, die nicht eindeutig einer genomischen Position zugeordnet werden konnten, wurden entfernt, ebenso Sequenzduplikate, die wahrscheinlich auf die Amplifikation zurückzuführen sind. Anhand der verbleibenden Sequenzen hoher Qualität wurden Sequenzvarianten (Einzelnukleotidaustausche und kurze Insertionen/Deletionen) bestimmt. Diese wurden mit verschiedenen internen und externen Datenbanken annotiert. Genetische Datenauswertung: Bewertet werden alle somatischen Varianten (SNVs/Small Indels) innerhalb der kodierenden Regionen, sowie in deren flankierenden intronischen Regionen (-/+ 8 Basenpaare) mit einer Novel Allelfrequenz (NAF) von > 5 % in der Tumprobe. Eine klinische Interpretation erfolgt anhand unterschiedlicher externer und interner Datenbanken sowie einer Literaturrecherche. Jederzeit kann die Liste aller Varianten angefordert werden. Die Sensitivität des Tests ist abhängig vom Tumorgehalt des Untersuchungsmaterials, der Probenqualität sowie der Sequenziertiefe. Im vorliegenden Fall wurde mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine Sequenziertiefe von min. 70X für > 99,9 % der kodierenden Bereiche erreicht. Der pathologisch bestimmte Tumorgehalt der Probe beträgt 50 %. Somatische Veränderungen treten somit rechnerisch mit einer NAF von 25 % auf. Bei einer Sequenziertiefe von 43 Reads pro Base wird eine theoretische Sensitivität von > 99 % für die Detektion von Varianten mit einer NAF \geq 25 % erreicht. Die Nomenklatur gefundener Varianten erfolgt nach den Richtlinien der HGVS. Bitte beachten Sie, dass befundete Varianten auch in der Keimbahn vorliegen können. Variantenklassifizierung: Die Einteilung der Relevanz der beobachteten Genveränderung auf die Funktion des Proteins erfolgt basierend auf der aktuellen Datenlage (u. a. cBioPortal, My Cancer Genome, Clinical Interpretations of Variants in Cancer (CIVIC), MD Anderson Personalized Medicine Center Datenbank, <i>TP53</i> Datenbank (ISB-CGC), CKB, OncoKB, PubMed Recherche) und/oder auf einer <i>in silico</i> -Vorhersage (MetaLR, PrimateAI und SpliceAI) in die Kategorien inaktivierend/aktivierend/Funktion verändert, wahrscheinlich inaktivierend/aktivierend/Funktion verändert, unklar oder benigne. Einteilung in „inaktivierend“: Frameshift-,

Nonsense-, sowie Spleiß-Stellen-Varianten, sofern nicht als benigne oder aktivierend beschrieben, sowie bekannt inaktivierende Varianten. Einteilung in „aktivierend“: Bekannt aktivierende Varianten. Einteilung in „Funktion verändert“: Bekannt funktionsverändernde Varianten. Varianten, die der Kategorie inaktivierend/aktivierend/Funktion verändert zugeordnet wurden, besitzen eine gesicherte Evidenz der funktionellen Relevanz auf Proteinebene, die über funktionelle *in vivo/in vitro* Analysen gezeigt wurde. Einteilung in „wahrscheinlich inaktivierend/aktivierend/Funktion verändert“: Eine Funktionsänderung des Proteins durch die Variante ist wahrscheinlich. Hierzu zählen Varianten mit einschlägigen Dateneinträgen in ClinVar und spezifischen Gendatenbanken von Konsortien, für die jedoch keine funktionellen Daten existieren. Die Bewertung dieser Varianten basiert auf Grundlage der Gen- und Proteinstruktur (Lage in Domäne, aktives Zentrum, Konservierungsgrad etc.), auf der Datenlage zu funktionell charakterisierten, die gleiche Aminosäure betreffenden Varianten oder benachbarten pathogenen Varianten, *in silico* Vorhersageprogrammen und der Häufigkeit in Tumoren. Einteilung in „unklar“: Eine genaue Einschätzung ist anhand der derzeit verfügbaren Daten nicht möglich. Einteilung in „benigne“: Es handelt sich um eine bekannt benigne Variante oder die betroffene Aminosäure ist nicht konserviert, *in silico* Programme stufen die Variante einheitlich als benigne ein und der Austausch kommt mehrfach im Tierreich vor.

Vorhersage struktureller Varianten: Genomische Regionen, die bekanntermaßen Bruchpunkte für Translokationen, Gen-Fusionen oder größere Insertionen/Deletionen beinhalten können, werden ebenfalls angereichert. Die Alignments werden bioinformatisch nach diskordanten Read-Paaren oder gesplitteten Reads als Hinweis auf das mögliche Vorliegen struktureller Veränderungen untersucht (Chen et al., 2016, PMID: 26647377). Die Ergebnisse werden visuell überprüft und ggf. vorliegende strukturelle Varianten manuell annotiert. Die auf strukturelle Varianten untersuchten genomischen Bereiche stellen eine Auswahl häufig veränderter Regionen dar und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sollten keine strukturellen Varianten befundet werden, garantiert dies nicht die Abwesenheit struktureller Veränderungen.

Die Detektion von ausgewählten strukturellen Varianten betrifft die folgenden Gene:

NTRK1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, BRAF, ALK, RET, MET, ROS1

Exon Nummern beziehen sich auf die kodierenden Exons in den jeweils angegebenen Transkripten.

Therapeutische Optionen: Für die Kategorisierung von Medikamenten in unterschiedliche Medikamentengruppen wurden die Informationen aus FDA, EMA und PubChem zusammengetragen. Zulassungsstatus und Limitationen wurden von drugs.com (FDA) und ema.europa.eu (EMA) übernommen.

Ist der Biomarker gemäß aktueller Leitlinien (NCCN und/oder ESMO) mit einem Nicht-Ansprechen, einem verminderten Ansprechen oder einer Resistenz gegenüber der angegebenen Medikamentenklasse in der vorliegenden Entität assoziiert, oder liegen in der aktuellen Literatur Daten für ein Nicht-Ansprechen, vermindertes Ansprechen oder eine Resistenz vor, werden entsprechende Medikamente mit einem Warnsymbol im Anhang versehen.

Die Probe hat die bei uns geltenden Qualitätskriterien nach Probeneingang und den jeweiligen analytischen Bearbeitungsschritten im Labor eingehalten.

Bei dem oben beschriebenen Verfahren handelt es sich um einen inhouse entwickelten und validierten Test (Laboratory developed test; LDT). Dabei wurde ein Mindesttumorgehalt von 20 % zugrunde gelegt.

Bezüglich Mitteilung, Weitergabe und wissenschaftlicher Verwendung dieses Befundes gelten die Bestimmungen des GenDG.

Anhang - in Frage kommende Medikamente

Wir weisen darauf hin, dass die hier erstellten Listen nur eine Auswahl an in Frage kommenden Medikamenten darstellen können. Die Aufzählung beschränkt sich zudem auf zielgerichtete Therapien und enthält keine gängigen Chemotherapien.

Zulassungen, welche die Tumorentität Ihrer Patientin betreffen, werden blau hervorgehoben.

EGFR, c.2235_2249del; p.Glu746_Ala750del, NM_005228.5:

Mögliche Therapien/Medikamente für das Gen *EGFR*

Medikament	Tumorentität	Zulassung	Zulassung beschränkt auf Biomarker/Sonstiges	Zulassung in Kombination mit weiterem Wirkstoff
Mobocertinib 3. Generation EGFR TKI EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	FDA	EGFR exon 20 insertion mutation adult, locally advanced or metastatic, disease progression on or after platinum-based chemotherapy	
Osimertinib 3. Generation EGFR TKI EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	EMA	- for the adjuvant treatment after complete tumour resection in adult patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumours have EGFR exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations. - for the first-line treatment of adult patients NSCLC with activating EGFR mutations. - for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC.	
		FDA	- as adjuvant therapy after tumor resection in adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 L858R mutations, as detected by an FDA-approved test. - for the first-line treatment of adult patients with metastatic NSCLC whose tumors have EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R mutations, as detected by an FDA-approved test. - for the treatment of adult patients with metastatic EGFR T790M mutation positive NSCLC, as detected by an FDA-approved test, whose disease has progressed on or after EGFR TKI therapy.	
Cetuximab EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor	Kolonkarzinom	EMA	EGFR expression, RAS wildtype metastatic, - in combination with irinotecan-based chemotherapy or FOLFOX. - as a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan.	Irinotecan, 5-FU based chemotherapy
		FDA	EGFR expression, KRAS wildtype metastatic - in combination with FOLFIRI for first-line treatment, - in combination with irinotecan in patients who are refractory to irinotecan-based chemotherapy - as a single-agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy or who are intolerant to irinotecan.	Irinotecan, 5-FU based chemotherapy
	Kopf-Hals-Karzinom	EMA	- in combination with radiation therapy for locally advanced disease. - in combination with platinum-based chemotherapy for recurrent and/or metastatic disease.	Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin

Medikament	Tumorentität	Zulassung	Zulassung beschränkt auf Biomarker/Sonstiges	Zulassung in Kombination mit weiterem Wirkstoff
		FDA	- Locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck in combination with radiation therapy. - Recurrent locoregional disease or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in combination with platinum-based therapy with fluorouracil. - Recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck progressing after platinum-based therapy.	Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, Fluorouracil (5-FU)
Erlotinib EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	EMA	- first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR activating mutations - switch maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with EGFR activating mutations and stable disease after first-line chemotherapy. - treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen. - tumors without EGFR activating mutations, indicated when other treatment options are not considered suitable.	
		FDA	EGFR exon 19 deletion or L858R locally advanced or metastatic NSCLC, treatment after progression following at least one prior chemotherapy regimen	
Gefitinib EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	EMA	EGFR activating mutation adult patients, locally advanced or metastatic NSCLC	
		FDA	EGFR exon 19 deletion or L858R first-line treatment, metastatic	
Necitumumab EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	FDA	metastatic squamous non-small cell lung cancer	Cisplatin, Gemcitabin
Panitumumab EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor	Kolonkarzinom	EMA	RAS wildtype adult patients, metastatic disease - in first-line in combination with FOLFOX or FOLFIRI - in second-line in combination with FOLFIRI for patients who have received first-line fluoropyrimidine-based chemotherapy (excluding irinotecan).	FOLFOX, FOLFIRI
		EMA	RAS wildtype adult patients, metastatic disease, monotherapy after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens	
		FDA	RAS wildtype metastatic	
Afatinib EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor HER2-Inhibitor HER4-Inhibitor	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	EMA	EGFR activating mutation -adult, EGFR TKI-naïve, locally advanced or metastatic NSCLC -adult, locally advanced or metastatic NSCLC of squamous histology progressing on or after platinum-based chemotherapy	
		FDA	metastatic squamous NSCLC, progressed after treatment with platinum-based chemotherapy	
		FDA	EGFR exon 19 deletions, exon 21 L858R, S768I, L861Q, G719X metastatic	
Dacomitinib EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor HER2-Inhibitor HER4-Inhibitor	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	EMA	EGFR activating mutation first-line, adult patients, locally advanced or metastatic NSCLC	
		FDA	EGFR exon 19 deletion or L858R metastatic NSCLC	

Medikament	Tumorentität	Zulassung	Zulassung beschränkt auf Biomarker/Sonstiges	Zulassung in Kombination mit weiterem Wirkstoff
Lapatinib EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor HER2-Inhibitor HER4-Inhibitor	Brustkrebs	EMA	HER2 overexpression adult patients, HR-negative metastatic disease, progressed on prior trastuzumab therapy(ies)	Trastuzumab
		EMA	HER2 overexpression adult patients, advanced or metastatic, progression under prior treatment which must have included anthracyclines and taxanes and therapy with trastuzumab in the metastatic setting	Capecitabine
		EMA	HER2 positive postmenopausal women with hormone receptor positive metastatic disease, not currently intended for chemotherapy	Exemestane, Letrozole, Anastrozole
		FDA	HER2 overexpression advanced or metastatic disease, following prior therapy including an anthracycline, a taxane, and trastuzumab; disease progression on trastuzumab	Capecitabine
		FDA	HER2 overexpression metastatic disease, postmenopausal women, hormonal therapy indicated	Letrozole
Neratinib EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor HER2-Inhibitor HER4-Inhibitor	Brustkrebs	EMA	HER2 positive, HR positive adjuvant treatment, adult patients with early breast cancer, following treatment with trastuzumab	
		FDA	HER2 positive adult patients, extended adjuvant treatment, early stage, to follow adjuvant trastuzumab-based therapy	
		FDA	HER2 positive adult, advanced or metastatic disease, two or more prior anti-HER2 based regimens in the metastatic setting	Capecitabine
Amivantamab EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor HGF/MET-Inhibitor	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	EMA	EGFR Exon 20 insertion mutation adult, locally advanced or metastatic, after failure of platinum-based chemotherapy	
		FDA	EGFR Exon 20 insertion mutation adult, locally advanced or metastatic, progress after platinum-based chemotherapy	
Vandetanib EGFR-Inhibitor EGFR/HER-Inhibitor RET-Inhibitor VEGF/VEGFR-Inhibitor	Schilddrüsenkarzinom	EMA	aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease, age ≥5 years, RET mutation not known or is negative, a possible lower benefit should be taken into account before individual treatment decision	
		FDA	symptomatic or progressive medullary thyroid cancer, unresectable (non-operable) locally advanced or metastatic disease	