

Herr
 Dr. Max Mustermann
 Paul-Ehrlich-Str. 23
 72076 Tübingen
 Deutschland

Name Muster, Erika (*TT.MM.JJJJ)
Geschlecht weiblich
Patienten-ID XXXXXX
Befunddatum TT.MM.JJJJ
Befund-ID R999999999

Indikation Mammakarzinom

Previously Reported Findings

External ID <i>receipt date</i>	Institution	Tumor / Tissue	Marker
XXXXXX MM/YYYY	Model Institution, Model City	Tissue: FFPE XXXX, breast, collected: MM/YYYY	IHC Results: ER: 90 %, HER2neu/ERBB2: 0, Ki-67/Mib-1: 31 %, PR: 90 %
XXXXXX MM/YYYY	Model Institution, Model City	Tissue: DNA XXXX, germline, collected: MM/YYYY	Wild-type Genes: <i>ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53</i>
XXXXXX MM/YYYY	Model Institution, Model City	Tissue: FFPE XXXX, brain, left cerebellar, collected: MM/YYYY	IHC Results: ER: 100 %, HER2neu/ERBB2: 1+, Ki-67/Mib-1: 32 %, PR: 30-40 % ISH Results: HER2neu/ERBB2: no amp

Information in table above makes no claim to completeness.

Medical History

Date	Treatment / Staging
MM/YYYY	tumor resection (primary in breast)
MM/YYYY	breast conserving surgery (primary in breast - right side - with result R0) pT2, pN1a, cM0, G3
MM/YYYY- MM/YYYY	cyclophosphamide + epirubicin (4 cycles)
MM/YYYY- MM/YYYY	docetaxel (4 cycles)
MM/YYYY- MM/YYYY	radiotherapy
MM/YYYY- MM/YYYY	tamoxifen
MM/YYYY	new metastases: liver, bone
MM/YYYY- MM/YYYY	letrozole, ribociclib



MM/YYYY

PD: liver

new metastases: brain (MRI of brain)

MM/YYYY

tumor resection (metastasis in brain - left cerebellar)

Information in table above makes no claim to completeness. Stated staging results do not comply with RECIST or RANO rules as applied in clinical studies but aim to generally describe the course of the patient's disease.



Herr
 Dr. Max Mustermann
 Paul-Ehrlich-Str. 23
 72076 Tübingen
 Deutschland

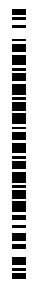
Name Muster, Erika (*TT.MM.JJJJ)
Geschlecht weiblich
Patienten-ID XXXXXX
Befunddatum TT.MM.JJJJ
Befund-ID R999999999

CancerPrecision® - Befund somatische Tumordiagnostik Muster, Erika (*TT.MM.JJJJ)

Indikation **Mammakarzinom**

Ergebnisse in der Übersicht

Tumorgewebe & Tumorgehalt (TG)	Keimbahn-Varianten	Tumor-Treiber	Fusionen, Strukturvarianten	Pharmakogenetik (PGx)
Hirnmetastase von MM/YYYY (FFPE-ID XXXXX) 60 % diagnostisch Diag. TG min. 20 %	Kein Hinweis auf pathogene oder wahrscheinlich pathogene Veränderungen	Identifizierte Tumortreiber: <i>PIK3CA, BRCA1, FOLR1, TP53</i> Relevante Gene ohne onkogene Veränderung: <i>BRCA2, ERBB2, ESR1, CD274, TACSTD2</i>	Kein Hinweis auf therapierelevante strukturelle Veränderungen (auf DNA- und RNA-Ebene)	Nachweis einer Keimbahnvariante im Gen <i>UGT1A1</i>
Mutationslast (TMB)	Mikrosatelliten-Instabilität (MSI)	Homologe-Rekombinations-Defizienz (HRD)	Virale Infektion	CHIP
1,7 Var/Mb Hoch ≥ 10	Kein Hinweis auf eine MSI (NGS Prädiktion) Score 0,16 Hinweis auf MSI ≥ 0,33	Hinweis auf eine HRD Score 48 Hinweis auf HRD ≥ 30	Kein Hinweis auf eine Infektion mit HPV/EBV/CMV/MCV im Tumor Hinweis auf Infektion ≥ 50 Reads	Kein Hinweis auf eine CHIP



Potenziell therapierelevante Veränderungen und rekurrente Tumor-Treiber

Gen	Funktionelle Klasse	Variante	NAF	Einfluss auf die Proteinfunktion	Therapie-Option zur Diskussion im MTB	Zulassung in der vorliegenden Entität (EMA/FDA)
HRD	N/A	N/A	N/A	N/A	PARP-Inhibitor	EMA & FDA
PIK3CA NM_006218.4	missense	c.1633G>A; p.Glu545Lys, Exon 10 chr3:178936091 G>A (hg19)	0,29	aktivierend OS2:VS, OS3, OP4	AKT-Inhibitor mTOR-Inhibitor PI3Kα-Inhibitor	EMA & FDA EMA & FDA EMA & FDA
					Mögliche Resistenz ggü. HER2-Inhibitor, BRAF-Inhibitor, EGFR-Inhibitor	-
BRCA1 NM_007294.4	stop_gained	c.2079_2082delinsGT; p.Asp693Glufs*2, Exon 10 chr17:41245465 CGCTG>CAC (hg19) und Verlust der Heterozygotie	0,61	wahrscheinlich inaktivierend OVS1, OP4	PARP-Inhibitor	EMA & FDA
FOLR1 (kodiert für Folat-Rezeptor alpha)	overexpression	gesamtes Gen	N/A	aktivierend	FRα-Antikörper-Wirkstoffkonjugat	nein
TP53 NM_000546.6	missense	c.844C>T; p.Arg282Trp, Exon 8 chr17:7577094 G>A (hg19) und heterozygote Deletion	0,58	Funktion verändert OS2:VS, OS3, OP4		

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

Proteinfunktion: 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.

Blau hervorgehobene Therapie-Optionen sind in der vorliegenden Entität zugelassen und erfüllen alle mit unseren Methoden überprüfbareren Zulassungskriterien.

Genexpression: Eine veränderte Genexpression muss nicht zwingend zu einer (therapeutisch) relevanten, veränderten Proteinbiosynthese führen. Wir empfehlen eine unabhängige Methode wie z.B. direkte Färbung der Zielstruktur auf Proteinebene durchzuführen, um therapeutische Entscheidungen basierend allein auf Genexpressionsdaten zu untermauern.

N/A: Nicht angegeben.

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.

Im Anhang finden Sie ebenfalls eine Tabelle mit für andere Entitäten zugelassenen Medikamenten auf Basis der detektierten Veränderungen. Diese kann Ihnen als Anhaltspunkt für mögliche off-label Therapieoptionen dienen.

Pharmakogenetisch relevante Varianten

Gen	Funktionelle Klasse	Variante	Transkript	Zygotie	Einfluss auf die Proteinfunktion	Betroffene Therapie-Option	Phänotyp
UGT1A1	5_prime_UTR	c.-41_-40dup (*28/*28) chr2:234668879 C>CAT (hg19)	NM_000463.3	homozygot	Risikofaktor	Topoisomerase-Inhibitor	poor metabolizer

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. Weitere Details zur Bewertung entnehmen Sie bitte dem Methodenteil.

Weitere automatisch detektierte somatische Varianten

In folgender Tabelle sind alle somatischen Varianten gelistet (Einzelnukleotid-Varianten und kleine Deletionen/Insertionen (≤ 40 bp)), die innerhalb der sequenzierten Region (Tumor-Panel V.8) automatisch erfasst wurden.

Gen	Funktionelle Klasse	Variante	Transkript	NAF
CTNNB1	missense	c.110C>A; p.Ser37Tyr, Exon 3 chr3:41266113 C>A (hg19)	NM_001904.4	0,41
CTR9	missense	c.2369A>G; p.His790Arg, Exon 18 chr11:10792176 A>G (hg19)	NM_014633.5	0,25
NOTCH3	missense	c.421C>T; p.Arg141Cys, Exon 4 chr19:15303029 G>A (hg19)	NM_000435.3	0,30

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.

Aus den Sequenzierdaten der EDTA-Blut Probe (Normalgewebe) wurde folgender HLA-Typ bestimmt:

HLA-A*##.##, HLA-A*##.##, HLA-B*##.##, HLA-B*##.##, HLA-C*##.##, HLA-C*##.##, HLA-DPA1*##.##, HLA-DPA1*##.##, HLA-DPB1*##.##, HLA-DPB1*##.##, HLA-DQA1*##.##, HLA-DQA1*##.##, HLA-DQB1*##.##, HLA-DQB1*##.##, HLA-DRB1*##.##, HLA-DRB1*##.##, HLA-DRB3*##.##, HLA-DRB4*##.##

Kopienzahlveränderungen

Unsere Sequenzierdaten geben keinen Hinweis auf das Vorliegen von Kopienzahlveränderungen größerer genomischer Bereiche, die zurzeit als potentiell relevant eingestuft werden. Es liegen darüber hinaus keine Hinweise auf das Vorliegen homozygoter Deletionen oder starker Amplifikationen einzelner therapierelevanter Gene vor.

In der Gesamtschau liegen zudem Hinweise auf eine genomische Instabilität im Tumor vor.

Zusätzliche Expressionsdaten für angeforderte Gene

Die folgenden Genexpressionsdaten wurden zusätzlich analysiert.

Gen	Funktionelle Klasse	Variante	FPKM
CD274 (kodiert für PD-L1)	reduced expression	gesamtes Gen	0,73
ERBB2 (kodiert für HER2)	normal expression	gesamtes Gen	30,61
TACSTD2 (kodiert für TROP2)	normal expression	gesamtes Gen	66,71

FPKM: Fragments Per Kilobase Million, Expressionswert.

Eine veränderte Genexpression muss nicht zwingend zu einer (therapeutisch) relevanten, veränderten Proteinbiosynthese führen. Wir empfehlen eine unabhängige Methode wie z.B. direkte Färbung der Zielstruktur auf Proteinebene durchzuführen, um therapeutische Entscheidungen basierend allein auf Genexpressionsdaten zu untermauern.

Empfehlung

Die nachgewiesene Variante *28/*28 im Gen *UGT1A1* liegt in der Keimbahn homozygot vor. Für diesen Genotyp (auch bekannt als (TA)₇/(TA)₇, rs8175347 bzw. rs3064744) ist eine mögliche erhöhte Toxizität bei Behandlung mit Irinotecan-basierten Chemotherapeutika beschrieben worden (Steventon, 2020, PMID: 31092094; ClinPGx: Level of evidence 1A; Whirl-Carrillo et al., 2012, PMID: 22992668; Dean et al., aktualisiert 2018, Medical Genetics Summaries, PMID: 28520360). Darüber hinaus wird bei der Verwendung des TROP2-Inhibitors Sacituzumab Govitecan bei Patienten mit bekanntermaßen reduzierter *UGT1A1*-Aktivität eine engmaschige Kontrolle von Nebenwirkungen empfohlen, da diese möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie besitzen (siehe Fachinformation EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelyv-epar-product-information_de.pdf).

Dosisanpassungen bei der Einnahme eines Arzneimittels sollten ausschließlich in Absprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen.

Aufgrund der RNA-Expression von *FOLR1* empfehlen wir die immunhistochemische Färbung (IHC) des Folatrezeptor alpha.

Wir empfehlen Befunde molekulargenetischer Tumoranalysen in ein interdisziplinäres Tumorboard einzubringen.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich jederzeit gerne zur Verfügung.

Befund erstellt von: XXX

Geprüft durch: XXX

Validiert durch: XXX

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Berit Kerner

Fachärztin für Humangenetik

Ergänzende Informationen

Auftrag

1. Somatische molekulargenetische Analyse aus Tumorgewebe:

Tumor Panel-Analyse TUM01, Bewertung der therapierelevanten Varianten, Genexpressionsanalyse

2. RNA-Fusions-Panel-Analyse STR

Probenmaterial

Normalgewebe: EDTA-Blut

Tumorgewebe: Hirnmetastase

Probenentnahme MM/JJJJ

DNA- und RNA-Isolierung aus FFPE-Material (FFPE-ID: XXXX) mit geschätztem Tumorgehalt von 80 % (HE Färbung)

Diagnostisch geschätzter Tumorgehalt 60 %

Probeneingang

TT.MM.JJJJ (Normal-DNA: EDTA-Blut, ID PXXXXXX_1)

TT.MM.JJJJ (Tumor-DNA: FFPE-Material, ID PXXXXXX_2)

TT.MM.JJJJ (Tumor-DNA: FFPE-Material, ID PXXXXXX_3)

TT.MM.JJJJ (Tumor-RNA: FFPE-Material, ID PXXXXXX_4)

Untersuchte Regionen

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die folgenden Gene klinisch bewertet:

CACNA1S, DPYD, G6PD, NUDT15, RYR1, TPMT, UGT1A1 (Pharmakogenetik)

ABCB1, ABCG2, ABL1, ABL2, ABRAXAS1, ACD, ACVR1, ACVR2A, ADGRA2, ADRB1, ADRB2, AIP, AIRE, AJUBA, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ALOX12B, AMER1, ANKRD26, APC, APLNR, APOBEC3A, APOBEC3B, AR, ARAF, ARFRP1, ARHGAP35, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARID5B, ASXL1, ASXL2, ATM, ATR, ATRX, AURKA, AURKB, AURKC, AXIN1, AXIN2, AXL, B2M, B4GALNT1, BAP1, BARD1, BAX, BCHE, BCL10,

Methoden

DNA- und RNA-Isolierung: Die Isolierung der Tumor- und Normal-DNA sowie der Tumor-RNA wurde von der CeGaT GmbH durchgeführt. Falls nötig wurde eine Makrodissektion durchgeführt. Die Begutachtung des Tumormaterials erfolgte durch einen Facharzt für Pathologie.

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). Die Detektion von Veränderungen (Varianten calling, Kopienzahlveränderungen, strukturelle Varianten) sowie die Bestimmung der Mutationslast, der Mikrosatelliteninstabilität (MSI), der Homologen-Rekombinations-Defizienz (HRD) und viralen Infektion im Tumor können dadurch unter Umständen nur stark eingeschränkt oder gar nicht erfolgen.

Sequenzierung DNA: Es wurde DNA aus Normalgewebe und 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 X Plus System analysiert.

Sequenzierung RNA: Es wurde RNA aus Tumorgewebe sequenziert. Fusionstranskripte wurden mittels in-solution-hybridization Technologie angereichert. Für Fusionstranskripte mit bekannten Bruchpunkten wurden Bruchpunkt-überspannende Sonden verwendet. Für Gene mit unbekanntem Bruchpunkten oder einer großen Zahl von möglichen Fusionspartnern wurde zur Anreicherung die kodierende Sequenz verwendet. Anschließend wurde mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung auf dem Illumina NovaSeq X Plus System sequenziert.

Die Library-Herstellung für die Genexpressionsanalyse erfolgte mit dem TruSeq Total RNA (RiboZero rRNA removal Kit) oder SMARTer Stranded Total RNA Library Kit und wurde anschließend mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung auf dem Illumina HiSeq/NovaSeq System analysiert. Mapping der Sequenzierreads zum Referenzgenom hg19 wurde mit STAR durchgeführt.

Bioinformatik DNA: 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. Die HLA-Typisierung erfolgte anhand der Sequenzier-Daten des Normalgewebes mittels einer Weiterentwicklung der Software OptiType (Szolek et al., 2014, PMID: 25143287).

Bioinformatik RNA: Die Sequenzierdaten wurden mit Illumina bcl2fastq2 aufbereitet. Mitsequenzierte Adaptersequenzen wurden mit Skewer entfernt und die so erhaltenen Sequenzen durch den STAR aligner gegen das humane Referenzgenom (hg19) aligniert. Fusionen wurden mittels STAR-Fusion (Haas et al., 2017) detektiert. Intragenische strukturelle Varianten in den Genen *EGFR*, *MET*, *NFE2L2* und *PDGFRA* wurden zusätzlich aus dem STAR output extrahiert. Die Genexpressionsanalyse (Zahl der alignierten Reads pro Gen, Berechnung der normalisierten Read-Counts und der FPKM-Werte) wurde mit DESeq2 (Love et al., 2014, PMID: 25516281) in R (R Core Team 2015) durchgeführt.

Genetische Datenauswertung DNA: Bewertet werden alle somatischen Varianten (Single-Nucleotide Variants (SNVs)/Small Indels) innerhalb der kodierenden Regionen, sowie in deren flankierenden intronischen Regionen (-/+ 8 Basenpaare) mit einer Novel Allelfrequenz (NAF) von $\geq 5\%$ in der Tumorable. Bekannte Hotspotvarianten können darüber hinaus bis zu einer NAF von $\geq 2\%$ berichtet werden. Eine klinische Interpretation erfolgt anhand unterschiedlicher externer und interner Datenbanken sowie einer Literaturrecherche. 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 98,93 % der kodierenden Bereiche erreicht. Der diagnostische Tumorgehalt (Expertenschätzung) der Probe beträgt 60 %. Bei einer Sequenziertiefe von 35 Reads pro Base wird eine theoretische Sensitivität von $> 99\%$ für die Detektion von Varianten mit einer NAF $\geq 30\%$ erreicht.

Genetische Datenauswertung RNA: Die Sensitivität des CancerFusionRx®-Tests ist abhängig vom Tumorgehalt des Untersuchungsmaterials, der Probenqualität sowie der Datenmenge an sequenzierten Transkripten. Im vorliegenden Fall wurde mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine Datenmenge von 20,26 Gigabasen sequenziert. Der vorliegende Datensatz reicht somit für die Detektion struktureller Veränderungen



auf RNA-Ebene aus.

Variantenklassifizierung (SNVs/small indels): Die Klassifizierung der nachgewiesenen Veränderungen erfolgt auf Basis der ClinGen/CGC/VICC-Richtlinien (Horak et al., 2022, PMID: 35101336). Zur Präzisierung des Pathomechanismus werden Varianten, die anhand dieser Richtlinien als (wahrscheinlich) onkogen bewertet wurden, entsprechend ihrem Einfluss auf die Proteinfunktion des veränderten Gens den Kategorien (wahrscheinlich) inaktivierend/aktivierend/Funktion verändert zugeordnet. Die Einteilung erfolgt im Rahmen der Bewertung nach Horak et al. und basierend auf der aktuellen Datenlage (u. a. cBioPortal, My Cancer Genome, Clinical Interpretations of Variants in Cancer (CIVIC), MD Anderson Personalized Medicine Center Datenbank, TP53 Datenbank (tp53.cancer.gov), Clinical Knowledge Database (CKB), OncoKB, PubMed Recherche) und/oder auf einer *in silico*-Vorhersage (MetaLR, PrimateAI und SpliceAI). Varianten, die nach den ClinGen/CGC/VICC-Richtlinien als unklar oder (wahrscheinlich) benigne bewertet wurden, erhalten keine funktionelle Kategorie.

Die Relevanz von Keimbahnvarianten in Genen, welche zu unserem Pharmakogenetik Subpanel (PGX-01) gehören, wurden durch Verwendung der ClinPGx Datenbank und der Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Leitlinien ermittelt.

Im Rahmen der pharmakogenetischen Auswertung (PGX-01) werden nicht alle nachgewiesenen Veränderungen eines Gens berücksichtigt und nur Varianten mit therapeutischer Relevanz bzw. Varianten für die „Dosing Guidelines“ vorliegen, oder die evident Einfluss auf die Medikamentengabe haben, befundet.

Variantenklassifizierung (strukturelle Veränderungen): Die Einteilung der Relevanz der beobachteten strukturellen Veränderungen auf die Funktion des betroffenen Proteins bzw. des entstehenden Fusionsproteins erfolgt basierend auf der aktuellen Datenlage (u. a. FASMIC, PubMed Recherche) in die Kategorien aktivierend/inaktivierend/Funktion verändert, wahrscheinlich aktivierend/inaktivierend/Funktion verändert oder unklar. Einteilung in „aktivierend“ und „Funktion verändert“: Bekannt aktivierende/funktionsverändernde strukturelle Varianten mit gesicherter Evidenz der funktionellen Relevanz auf Proteinebene, die über funktionelle *in vivo/in vitro* Analysen gezeigt wurde. Einteilung in „inaktivierend“: Bekannt inaktivierende Veränderungen sowie solche, die aufgrund ihrer Lage mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem Verlust des Proteinproduktes führen (*nonsense-mediated decay*). Einteilung in „wahrscheinlich aktivierend/inaktivierend/Funktion verändert“: Ein Einfluss der strukturellen Variante auf die Funktion des entstehenden Fusionsproteins ist wahrscheinlich auf Grundlage der betroffenen Gene/Bruchpunktebereiche innerhalb dieser Gene (Literaturrecherche, Häufigkeit in Tumoren). Für diese strukturellen Varianten existieren keine funktionellen Daten. Einteilung in „unklar“: Eine genaue Einschätzung ist anhand der derzeit verfügbaren Daten nicht möglich.

Eine Variante wird als Treibermutation definiert, wenn sie eine krankheitsursächliche Keimbahnvariante darstellt, oder es sich um eine somatische Mutation handelt, welche für eine spezifische Tumorentität charakterisierend ist. Zusätzlich werden gut beschriebene somatische Mutationen in der untersuchten Tumorentität sowie in mehreren Entitäten rekurrent auftretende Mutationen als Treibermutationen klassifiziert.

Deletions- und Duplikationsanalyse: CNVs (copy number variations) wurden auf Basis von Sequenzen, die eindeutig einer genomischen Position zugeordnet werden konnten, unter Verwendung einer intern entwickelten Methode basierend auf der Sequenzierungstiefe berechnet (nicht anwendbar auf das mitochondriale Genom). Es wurden Referenzproben verwendet, um ein Modell der erwarteten Abdeckung zu erstellen, das sowohl mögliche Abweichungen im Laborprozess als auch Variation zwischen Proben generell widerspiegelt. Das CNV-Calling wurde durchgeführt, indem die normalisierte Abdeckung jeder Probe und deren Abweichung von der erwarteten Abdeckung berechnet wurden. Genomische Regionen werden als Variante bezeichnet, wenn sie signifikant von der erwarteten Abdeckung abweichen. Regionen auf dem Y-Chromosom sowie die pseudoautosomalen Regionen können nicht mit hoher Genauigkeit erfasst werden. Das NGS-basierte CNV-Calling erlaubt keine Aussage über den Integrationsort von Duplikationen.

Bitte beachten Sie, dass die auf Next-Generation Sequencing basierende Detektion von Kopienanzahlveränderungen eine geringere Sensitivität/Spezifität aufweist als beispielsweise eine MLPA.

Die Angaben der Kopienzahl im Tumorgewebe sowie ggf. aufgeführte Bruchpunkte stellen aus den NGS Daten abgeleitete Näherungswerte dar. Eine Kopienzahlveränderung wurde als therapeutisch relevant bewertet, sofern 1. es sich bei dieser um eine fokale oder Cluster Amplifikation von mindestens 4 Kopien bzw. eine homozygote Deletion handelt, bei der „druggable“ Gene betroffen sind und 2. der entsprechende Pathomechanismus des „druggable“ Gens gewährleistet ist (Amplifikation bei Onkogenen und Deletion bei Tumorsuppressorgenen).

Die Auflistung der berichteten Gene in der Tabelle weiterer chromosomaler Kopienzahlveränderungen stellt nur eine Auswahl an betroffenen möglicherweise zusätzlich therapeutisch relevanten Genen dar und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Da ein heterozygoter Verlust eines Allels nicht zwangsläufig zu einer reduzierten Proteinexpression und auch eine geringfügige Amplifikation nicht immer zu einer deutlich gesteigerten Proteinexpression führt, werden in dieser Tabelle nur starke Amplifikationen von mindestens 5 Kopien bzw. homozygote Deletionen berichtet. Zudem umfassen die chromosomalen Deletionen bzw. Amplifikationen



diverse Gene, so dass eine Bewertung der für den Tumor relevanten Tumorsuppressor- bzw. Onkogene unmöglich ist.

Vorhersage struktureller Varianten in DNA: 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 zusätzliche Detektion von ausgewählten strukturellen Varianten betrifft die folgenden Gene:

ALK, BCL2, BCR, BRAF, BRD4, EGFR, ERG, ETV4, ETV6, EWSR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FUS, MET, MYB, MYC, NOTCH2, NTRK1, PAX3, PDGFB, RAF1, RARA, RET, ROS1, SSX1, SUZ12, TAF15, TCF3, TFE3, TMPRSS2

Vorhersage struktureller Varianten in RNA: Im Rahmen dieser Untersuchung (CancerFusionRx®) wurden relevante strukturelle Varianten in den folgenden Genen klinisch bewertet:

ABL1, ACTB, ADGRG7, AFAP1, AGK, AKAP12, AKAP4, AKAP9, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ARHGAP26, ARHGAP6, ASPSCR1, ATF1, ATP1B1, ATRX, AVIL, AXL, BAG4, BCL2, BCOR, BCORL1, BCR, BEND2, BICC1, BRAF, BRD3, BRD4, CAMTA1, CCAR2, CCDC170, CCDC6, CCDC88A, CCNB3, CCND1, CD44, CD74, CEP85L, CIC, CLDN18, CLIP1, CLTC, CNTRL, COL1A1, CREB1, CREB3L1, CREB3L2, CRTC1, CTNNA1, DDIT3, DNAJB1, EGFR, EML4, EPC1, EPCAM, ERBB2, ERBB4, ERG, ESR1, ESRRA, ETV1, ETV4, ETV5, ETV6, EWSR1, EZR, FEV, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLI1, FN1, FOXO1, FOXO4, FOXR2, FUS, GLI1, GOPC, HEY1, HMGA2, HTRA1, IGF1R, INSR, JAK2, JAZF1, KIAA1549, KIF5B, KIT, LEUTX, LMNA, LPP, LTK, MAGI3, MAML1, MAML2, MAML3, MAMLD1, MAP3K8, MARS1, MAST1, MAST2, MEAF6, MET, MGA, MGMT, MITF, MN1, MRTFB, MSH2, MYB, MYBL1, MYC, NAB2, NCOA1, NCOA2, NCOA3, NCOA4, NFATC2, NFIB, NOTCH2, NPM1, NR4A3, NRG1, NRG2, NSD3, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUTM1, PAX3, PAX7, PAX8, PBX1, PDGFB, PDGFD, PDGFRA, PDGFRB, PHF1, PIK3CA, PLAG1, PML, POU5F1, PPARG, PPARGC1A, PPP1CB, PRKACA, PRKAR1A, PRKCA, PRKCB, PRKD1, PRKD2, PRKD3, PTPRZ1, QKI, RAD51B, RAF1, RANBP2, RARA, RELA, RELCH, RET, ROS1, RPS6KB1, RREB1, RSPO2, RSPO3, SDC1, SDC4, SH3PXD2A, SHTN1, SLC1A2, SLC34A2, SLC44A1, SLC45A3, SND1, SQSTM1, SS18, SSX1, SSX2, SSX4, STAT6, STRN, SUZ12, TACC1, TACC2, TACC3, TAF15, TCF12, TCF3, TERT, TFE3, TFEB, TFG, THADA, TMPRSS2, TPM3, TPR, TRIM24, TRIM33, TRIO, TTYH1, VGLL2, VGLL3, VMP1, WT1, WWTR1, YAP1, YWHAE, ZC3H7B, ZFTA, ZMYM2, ZNF703 (Strukturelle Varianten Panel Version 8)

Ausgewählte Bruchpunkte in den genannten Fusionsgenen:

TRIM24-BRAF, KIAA1549-BRAF, SND1-BRAF, EML4-ALK, CLTC-ALK, NPM1-ALK, TPM3-ALK, KIF5B-ALK, ETV6-NTRK3, EWSR1-ERG, EWSR1-FLI1, FGFR3-TACC3, FGFR2-BICC1, FGFR2-TACC3, FGFR1-TACC1, TMPRSS2-ERG, TPM3-NTRK1, TPR-NTRK1, TRIM24-NTRK2, AFAP1-NTRK2, QKI-NTRK2, ETV6-NTRK2, KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET, PRKAR1A-RET, TRIM33-RET, CD74-ROS1, EZR-ROS1, SLC34A2-ROS1, TPM3-ROS1, SDC4-ROS1, BRD4-NUTM1, BRD3-NUTM1, MGA-NUTM1, NSD3-NUTM1, NAB2-STAT6, CD74-NRG1, SDC4-NRG1, ATP1B1-NRG1, BCOR-CCNB3, DNAJB1-PRKACA, EGFR-PPARGC1A, CCDC88A-ALK, PPP1CB-ALK, PAX3-FOXO1, PAX7-FOXO1, SS18-SSX1, SS18-SSX2, EWSR1-WT1, EWSR1-ATF1, TRIO-TERT

Spezifische Transkriptvarianten:

EGFR del ex2-22 (mLEEK), EGFR del ex25-26 (EGFRvIb), EGFR del ex25-27 (EGFRvIVa), EGFR del ex26-27, EGFR del ex14-15 (vII), EGFR del ex2-7 (vIII), FGFR2IIIb, MET ex14 skipping, NFE2L2 ex2 skipping, PDGFRA del ex8-9

Mutationslast (Tumor Mutational Burden): Die Mutationslast ist definiert als die Anzahl somatischer SNV-, InDel- und essentieller Spleißveränderungen pro kodierender Megabase DNA. Es werden hierfür nur somatische Varianten berücksichtigt, die mindestens eine Allelfrequenz von 0,1 aufweisen. Trunkierende Veränderungen in Tumorsuppressorgenen sowie bekannte Driver-Mutationen und alle somatischen Varianten mit einer inhouse-Frequenz $\geq 1\%$ werden hierbei nicht berücksichtigt. Die Mutationslast wird ab einem Wert von ≥ 10 Mut/Mb als hoch eingestuft (Hellmann et al., 2018, PMID: 29658845; Reck et al., 2019, PMID: 31195357).

Mikrosatelliteninstabilität (MSI) im Tumorgewebe: Ein möglicher MSI-Status wird auf Basis der vorliegenden Sequenzierdaten vorhergesagt (step-wise difference (DIF); Threshold 0,33; Kautto et al., 2017, PMID: 27980218). Wir weisen darauf hin, dass ein diagnostisch gesicherter MSI-Status nur durch eine validierte Laboruntersuchung festgestellt werden kann.

Virale Infektion (DNA und RNA): Virale kodierende Sequenzen werden mithilfe von Sonden gebunden, die spezifisch für die Genome von EBV (Epstein-Barr-Virus), CMV (Cytomegalievirus), MCV (Merkelzell-Polyomavirus) sowie HPV (Humanes Papilloma-Virus) Typ 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 und 82 designt wurden. Reads, die sich nicht auf das menschliche Genom zurückführen lassen, werden mit diesen Genomen verglichen und Treffer gezählt.

Therapeutische Optionen: Für die Kategorisierung von Medikamenten in unterschiedliche Medikamentengruppen wurden die Informationen aus FDA, EMA und PubChem zusammengetragen. Zulassungsstatus und Limitationen wurden von www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/ (FDA - Food and Drug Administration) und ema.europa.eu (EMA - European Medicines Agency) übernommen.

Medikamente, die im Appendix als „Für die Tumorentität Ihrer Patientin zugelassene Medikamente“ gelistet sind, schließen gegebenenfalls auch Medikamente ein, die entitätsunabhängig für solide Tumoren zugelassen sind.

Ist der Biomarker gemäß aktueller Leitlinien (NCCN - National Comprehensive Cancer Network) 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.

Klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (CHIP): Das Vorliegen einer CHIP ist definiert durch niederfrequente (Allelfrequenz ~10 %) somatische Mutationen im peripheren Blut bei Abwesenheit einer hämatopoetischen Dysplasie. Die Krankheitsrelevanz solcher Varianten wird derzeit als unklar eingeschätzt. Es besteht nur ein geringes Potential (0,5-1 % pro Jahr) zur Transformation in eine myeloide oder lymphoide Neoplasie (Heuser et al., 2016, PMID: 27215596). Da CHIP Varianten mit Allelfrequenzen <5 % vorliegen können, handelt sich die Diagnose durch unsere Analyse um einen Zufallsbefund.

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.

Genetische Beratung

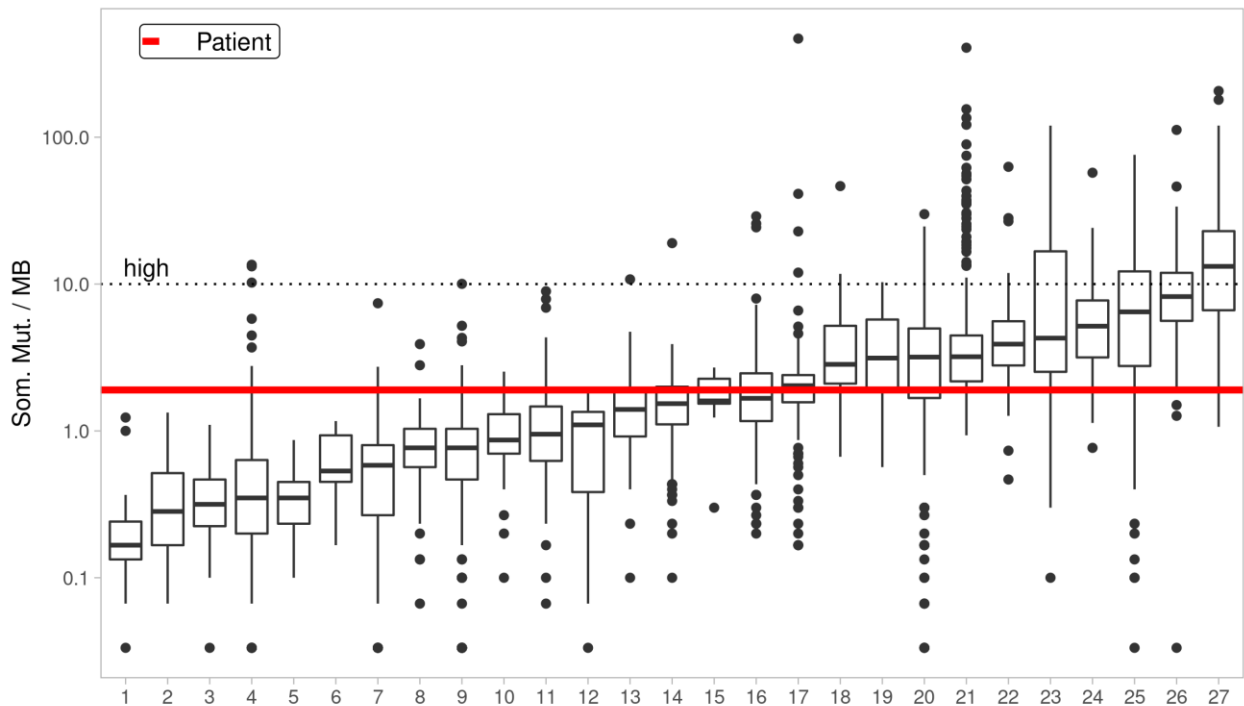
Bitte beachten Sie, dass dieser somatische Befund keine reguläre Keimbahndiagnostik ersetzen kann. Das Fehlen eines Hinweises auf therapierelevante oder wahrscheinlich ursächliche Keimbahnvarianten schließt das Vorhandensein von krankheitsrelevanten Keimbahnveränderungen nicht aus. Im Falle eines Nachweises einer Variante in der Keimbahn ist eine humangenetische Beratung in Erwägung zu ziehen. Die Klassifizierung von Varianten basiert auf den ACMG/ACGS-2024v1.2 Richtlinien (Richards et al., 2015, PMID: 25741868, Durkie et al., 2024, Association for Clinical Genomic Science).

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



Anhang - Mutationslast

Die nachfolgende Abbildung zeigt die aus den Paneldaten auf das Exom extrapolierte Mutationslast der hier analysierten Tumorprobe (roter Querbalken) in Relation zur publizierten Mutationslast, wie sie für unterschiedliche Tumorentitäten ermittelt wurde (Lawrence et al., 2013, PMID: 23770567). Eine hohe Mutationslast wurde bereits bei unterschiedlichen Tumorentitäten in Verbindung mit einem Ansprechen auf Immuntherapien gebracht (Johnson et al., 2016, PMID: 27671167; Rizvi et al., 2015, PMID: 25765070; Snyder et al., 2014, PMID: 25409260; Le et al., 2015, PMID: 26028255; Bouffet et al., 2016, PMID: 27001570; Hellmann et al., 2018, PMID: 29658845; Reck et al., 2019, PMID: 31195357).



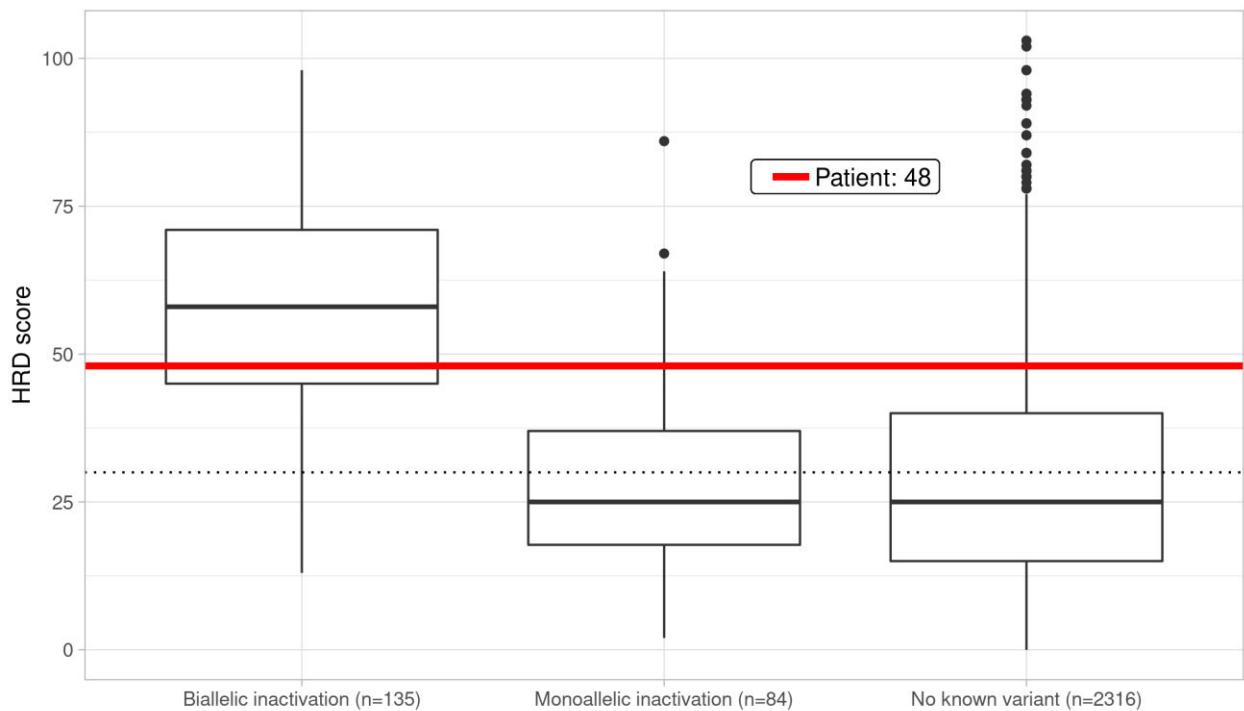
Verteilung der Mutationslast in 27 Tumorentitäten

Dargestellt ist die Verteilung der Mutationslast innerhalb 27 unterschiedlicher Tumorentitäten (n = 3083) in Relation zur in dieser Analyse bestimmten Mutationslast von 1,9 Varianten/MB (roter Querbalken). Die Boxplots zeigen jeweils den Bereich, in den 50 % der Werte fallen (*interquartile* Range IQR; Abstand zwischen Perzentil 75 und 25) als Kasten, sowie den Median (zentraler Querbalken). Als Ausreißer (Kreise) werden Werte angezeigt, die mehr als das 1,5-fache des IQR abweichen (dargestellt durch vertikale Linien). Y-Achse in logarithmischer Skalierung. Eine hohe Mutationslast (≥ 10 Mut/MB) ist durch eine gestrichelte Linie dargestellt (Hellmann et al., 2018, PMID: 29658845; Reck et al., 2019, PMID: 31195357).

Dargestellte Tumorentitäten: (1) Rhabdoid-Tumore, (2) Ewing-Sarkom, (4) Akute myeloische Leukämie, (5) Medulloblastom, (6) Karzinoid, (7) Neuroblastom, (8) Prostatakarzinom, (9) Chronische lymphatische Leukämie, (10) Niedrig-maligne Gliome, **(11) Brustkrebs**, (12) Pankreaskarzinom, (13) Multiples Myelom, (14) Klarzelliges Nierenkarzinom, (15) Papilläres Nierenzellkarzinom, (16) Ovarialkarzinom, (17) Glioblastom, (18) Zervixkarzinom, (19) Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, (20) Kopf-Hals-Karzinom, (21) Kolorektales Karzinom, (22) Ösophaguskarzinom, (23) Magentumore, (24) Blasenkarzinome, (25) Lungen-Adenokarzinome, (26) Lungen-Plattenepithelkarzinom, (27) Melanom (Abbildung verändert nach Lawrence et al., 2013, PMID: 23770567).



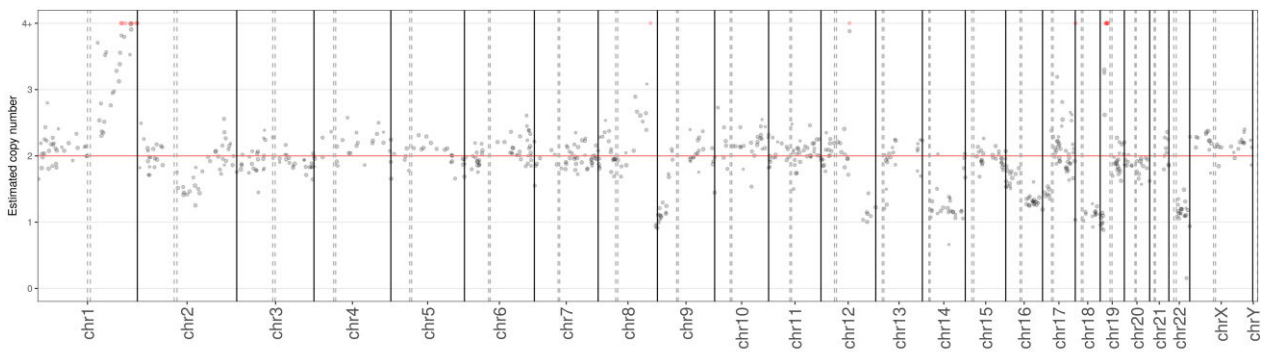
Anhang - Homologe-Rekombinations-Defizienz (HRD)



Homologe-Rekombinations-Defizienz (HRD)-Wert der untersuchten Probe im Vergleich zu Kohorten von Proben mit biallelischer Inaktivierung von HRD-assoziierten Genen (*ATM*, *BRCA1/2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C*), monoallelischer Inaktivierung von HRD-assoziierten Genen (oder Fehlen der zweiten Variante in den verfügbaren Daten) sowie Kontrollen ohne erkennbare Inaktivierung von HRD-assoziierten Genen. Der Wert wird als Summe der von Birkbak et al., 2012, PMID: 22576213; Abkevich et al., 2012, PMID: 23047548; Popova et al., 2012, PMID: 22933060 vorgeschlagenen Marker berechnet. Höhere Werte bedeuten eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HRD.

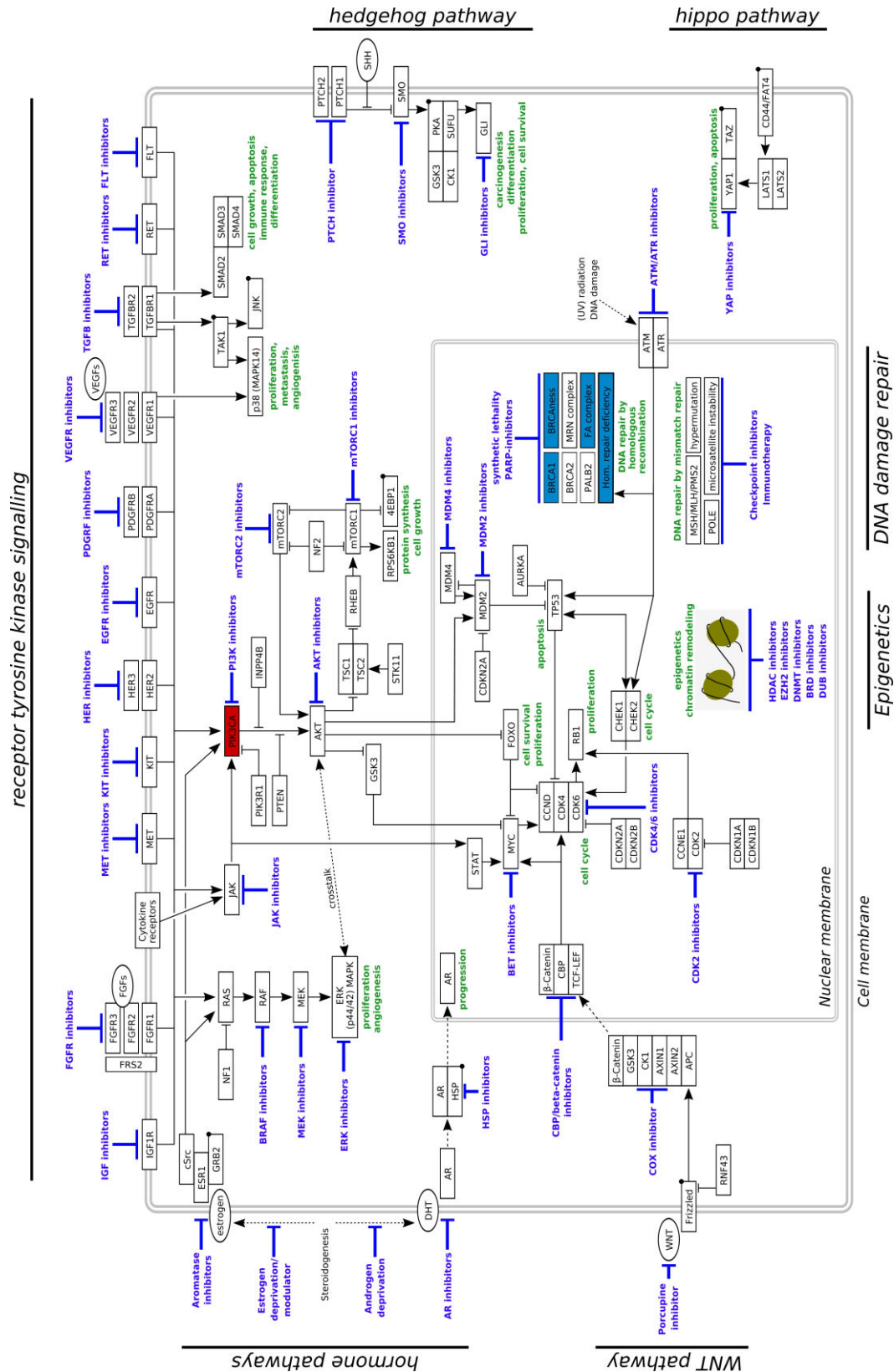


Anhang - Kopienzahlveränderungen



Das Genom eines Tumors kann größere Kopienzahlveränderungen aufweisen. Die Abbildung zeigt auf der X-Achse die Chromosomen, die Breite des jeweiligen Feldes ist hierbei proportional zur Basenanzahl im Chromosom dargestellt. Auf der Y-Achse werden die aus dem Coverage-Profil der sequenzierten Tumorprobe abgeleiteten Kopienzahlen dargestellt. Jeder Punkt enthält zusammengefasste Daten zur Abdeckung aus 1 Mb angereicherter DNA. Kopienzahlen von 0 (Homozygote Deletion) bis hin zu 4+ Kopien sind dargestellt. Ab 4 oder mehr Kopien werden die Datenpunkte rot markiert auf Höhe von 4 Kopien eingezeichnet. Bitte beachten Sie, dass der Tumorgehalt der Probe sowie dessen subklonale Zusammensetzung einen signifikanten Einfluss auf die errechneten Kopienzahlen haben können und die Abbildung nicht exakt die Kopienzahl in einer Tumorzelle wiedergeben kann, sondern die durchschnittliche Kopienzahl in der untersuchten Gewebeprobe darstellt.





Die Abbildung zeigt die wichtigsten Biomarker in tumor-relevanten Signalwegen inklusive der Angriffspunkte für potenzielle Medikamentengruppen. Ovale Felder: Liganden; Rechteckige Boxen: Untersuchte Biomarker; Rechteckige Boxen mit Punkt: Nicht untersuchte Biomarker; —: Hemmung; →: Aktivierung; ⊣: inhibierende Substanzen; ↔: Transport. **Im Tumorgewebe Ihrer Patientin veränderte Biomarker wurden farblich hervorgehoben. Blau:** Biomarker wahrscheinlich inaktiviert; **Rot:** Biomarker wahrscheinlich aktiviert; **Braun:** Funktion des Biomarkers wahrscheinlich verändert; Bitte beachten Sie, dass Crosstalks, Feedback-Schleifen, Interferenz-Effekte sowie bekannte Resistenzmechanismen nicht dargestellt sind.

Anhang - Genexpressionsanalyse der Tumorprobe

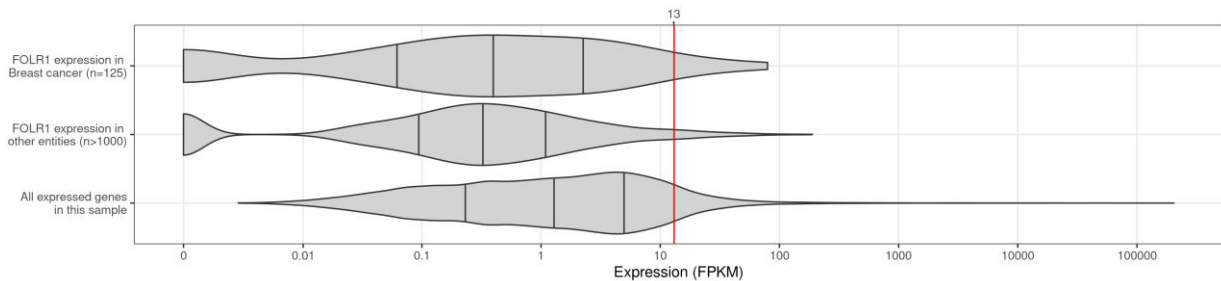
Die nachfolgende Tabelle listet die Expressionswerte aller therapierelevanten Gene und deren Interpretation (falls vorhanden). Die Verteilung der genspezifischen FPKM Werte innerhalb aller analysierten Proben ist in den darauffolgenden Abbildungen dargestellt.

Gen	Interpretation	FPKM	Median	Mittelwert	Perzentile
<i>FOLR1</i> (kodiert für Folat-Rezeptor alpha)	Überexpression	13	0,3 (0,28)	3,2 (2)	96 (97)
<i>CD274</i> (kodiert für PD-L1)	verringerte Expression	0,73	1,2 (1,3)	1,8 (2)	24 (27)
<i>ERBB2</i> (kodiert für HER2)	normale Expression	31	15 (4,1)	48 (7,4)	78 (99)
<i>TACSTD2</i> (kodiert für TROP2)	normale Expression	67	61 (0,41)	87 (24)	55 (87)

Falls zwei Werte angegeben sind, bezieht sich der erste Wert auf analysierte Proben deren Tumorentität mit der aktuellen Analyse übereinstimmt. Werte in Klammern beziehen sich auf analysierte Proben deren Tumorentität von der aktuellen Analyse abweicht.

Perzentile: Prozentualer Anteil analysierter Proben deren genspezifischer FPKM Wert niedriger ist als der der aktuellen Analyse.

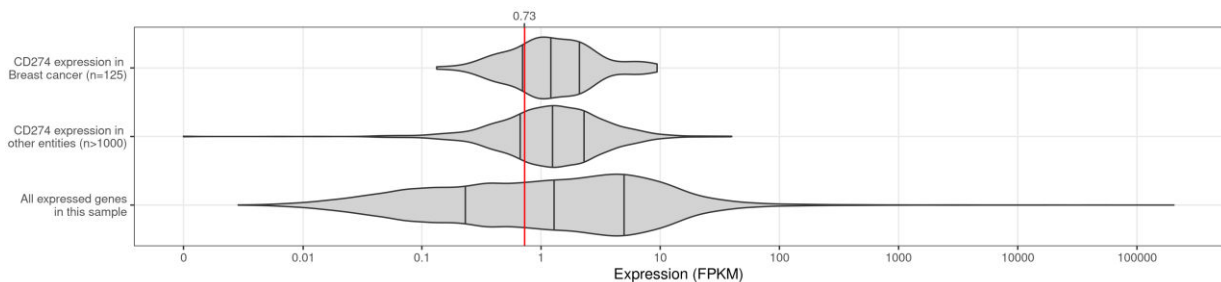
FOLR1 Expression



Die X-Achse zeigt die Genexpression in FPKM in logarithmischer Skalierung. Der rote Balken markiert die Stärke der Genexpression des betrachteten Gens in der untersuchten Probe. Die durch Längsbalken dargestellte Unterteilung der Violinplots stellt die Perzentile in der jeweiligen Verteilung dar (Perzentile von links nach rechts: 0-25, 25-50, 50-75 und 75-100).

Jede Abbildung zeigt von oben nach unten: 1) Die Verteilung der Genexpression des angegebenen Gens in einer Kohorte von Tumor-Proben passend zur Tumorentität Ihrer Patientin. 2) Die Verteilung der Genexpression des angegebenen Gens in einer Kohorte von Tumor-Proben anderer Tumorentitäten. 3) Die Verteilung der Genexpression aller exprimierten Gene in der untersuchten Tumor-RNA Ihrer Patientin.

CD274 Expression

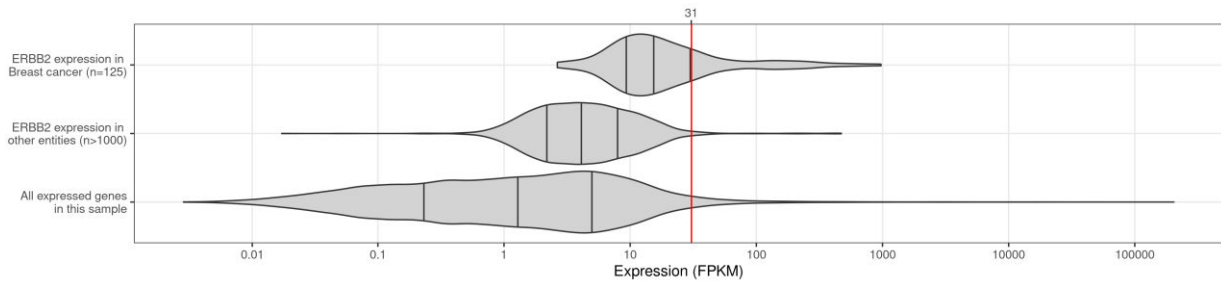


Die X-Achse zeigt die Genexpression in FPKM in logarithmischer Skalierung. Der rote Balken markiert die Stärke der Genexpression des betrachteten Gens in der untersuchten Probe. Die durch Längsbalken dargestellte Unterteilung der Violinplots stellt die Perzentile in der jeweiligen Verteilung dar (Perzentile von links nach rechts: 0-25, 25-50, 50-75 und 75-100).

Jede Abbildung zeigt von oben nach unten: 1) Die Verteilung der Genexpression des angegebenen Gens in einer Kohorte von Tumor-Proben passend zur Tumorentität Ihrer Patientin. 2) Die Verteilung der Genexpression des angegebenen Gens in einer Kohorte von Tumor-Proben anderer Tumorentitäten. 3) Die Verteilung der Genexpression aller exprimierten Gene in der untersuchten Tumor-RNA Ihrer Patientin.



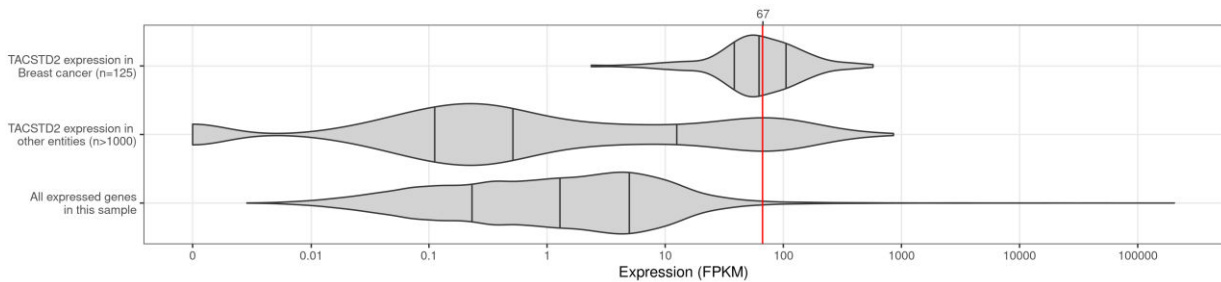
ERBB2 Expression



Die X-Achse zeigt die Genexpression in FPKM in logarithmischer Skalierung. Der rote Balken markiert die Stärke der Genexpression des betrachteten Gens in der untersuchten Probe. Die durch Längsbalken dargestellte Unterteilung der Violinplots stellt die Perzentile in der jeweiligen Verteilung dar (Perzentile von links nach rechts: 0-25, 25-50, 50-75 und 75-100).

Jede Abbildung zeigt von oben nach unten: 1) Die Verteilung der Genexpression des angegebenen Gens in einer Kohorte von Tumor-Proben passend zur Tumorentität Ihrer Patientin. 2) Die Verteilung der Genexpression des angegebenen Gens in einer Kohorte von Tumor-Proben anderer Tumorentitäten. 3) Die Verteilung der Genexpression aller exprimierten Gene in der untersuchten Tumor-RNA Ihrer Patientin.

TACSTD2 Expression



Die X-Achse zeigt die Genexpression in FPKM in logarithmischer Skalierung. Der rote Balken markiert die Stärke der Genexpression des betrachteten Gens in der untersuchten Probe. Die durch Längsbalken dargestellte Unterteilung der Violinplots stellt die Perzentile in der jeweiligen Verteilung dar (Perzentile von links nach rechts: 0-25, 25-50, 50-75 und 75-100).

Jede Abbildung zeigt von oben nach unten: 1) Die Verteilung der Genexpression des angegebenen Gens in einer Kohorte von Tumor-Proben passend zur Tumorentität Ihrer Patientin. 2) Die Verteilung der Genexpression des angegebenen Gens in einer Kohorte von Tumor-Proben anderer Tumorentitäten. 3) Die Verteilung der Genexpression aller exprimierten Gene in der untersuchten Tumor-RNA Ihrer Patientin.

Die dargestellten Gene stellen eine manuelle Auswahl dar. Bitte beachten Sie, dass der Tumorgehalt der Probe maßgeblich Einfluss auf die gemessene Genexpression hat. Besonders ein Expressionsverlust (heterozygot, homozygot) in Kombination mit einem niedrigen Tumorgehalt kann ggf. nicht sicher detektiert werden. Eine veränderte Genexpression muss nicht zwingend zu einer (therapeutisch) relevanten, veränderten Proteinbiosynthese führen. Wir empfehlen eine unabhängige Methode wie z.B. direkte Färbung der Zielstruktur auf Proteinebene durchzuführen, um therapeutische Entscheidungen basierend auf Genexpressionsdaten zu untermauern. Die verwendete Methode der RNA-Sequenzierung kann posttranslationale Proteinveränderungen nicht erfassen.



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.

Für eine umfassende Beurteilung der aufgeführten Therapieoptionen berücksichtigen Sie bitte auch die Vorbefunde und den Krankheits-/Therapieverlauf Ihrer Patientin (eine Übersicht finden Sie im Abschnitt „Onkologischer Verlauf“ auf Seite 1). Darüber hinaus kann für bestimmte Biomarker eine Überprüfung mittels einer von der FDA/EMA zugelassenen Methode nötig sein.

Für die Tumorentität Ihrer Patientin zugelassene Medikamente

Nachfolgend gelistet sind für die Tumorentität sowie das Alter Ihrer Patientin zugelassene Medikamente mit Biomarker-basierten Zulassungsbeschränkungen, welche durch die detektierten Veränderungen **erfüllt** sind. Es werden weiterhin Medikamente gelistet, deren Zulassungsbeschränkungen im Rahmen dieser Analyse nicht geprüft werden können.

Medikament	Betroffene Gene	Zulassung	Erfüllte Zulassungsbeschränkungen	Weitere zu prüfende Zulassungsbeschränkungen	Zulassung in Kombination mit weiterem Wirkstoff
Alpelisib PI3K α -Inhibitor PI3K-Inhibitor	PIK3CA	EMA	adult and PIK3CA mutation	HER2-negative (via IHC/ISH), HR-positive women: postmenopausal; locally advanced or metastatic, after disease progression following endocrine therapy as monotherapy	Fulvestrant
		FDA	adult and PIK3CA-mutated	HER2-negative (via IHC/ISH), HR-positive advanced or metastatic, following progression on or after an endocrine-based regimen	Fulvestrant
Capiasertib AKT-Inhibitor	PIK3CA	EMA	adult and one or more PIK3CA/AKT1/PTEN-alterations	HER2-negative (via IHC/ISH), ER-positive locally advanced or metastatic, following recurrence or progression on or after an endocrine-based regimen	Fulvestrant
		FDA	adult and one or more PIK3CA/AKT1/PTEN-alterations	HER2-negative (via IHC/ISH), HR-positive locally advanced or metastatic, following progression on at least one endocrine-based regimen in the metastatic setting or recurrence on or within 12 months of completing adjuvant therapy	Fulvestrant
Everolimus mTOR-Inhibitor	PIK3CA	EMA	female	HER2-negative (via IHC/ISH), HR-positive advanced, postmenopausal without symptomatic visceral disease: after recurrence or progression following a non-steroidal aromatase inhibitor	Exemestane
		FDA	female	HER2-negative (via IHC/ISH), HR-positive advanced, postmenopausal, after failure of treatment with letrozole or anastrozole	Exemestane
Inavolisib PI3K α -Inhibitor PI3K-Inhibitor	PIK3CA	EMA	adult and PIK3CA-mutated	HER2-negative (via IHC/ISH), ER-positive locally advanced or metastatic, following recurrence on or within 12 months of completing adjuvant endocrine treatment; after a CDK 4/6 inhibitor in the (neo)adjuvant setting: interval of at least 12 months between termination of CDK 4/6 inhibitor treatment and the detection of recurrence	Palbociclib, Fulvestrant
		FDA	adult and PIK3CA-mutated	HER2-negative (via IHC/ISH), HR-positive locally advanced or metastatic, endocrine-	Palbociclib, Fulvestrant



Medikament	Betroffene Gene	Zulassung	Erfüllte Zulassungsbeschränkungen	Weitere zu prüfende Zulassungsbeschränkungen	Zulassung in Kombination mit weiterem Wirkstoff
------------	-----------------	-----------	-----------------------------------	--	---

resistant, following recurrence on or after completing adjuvant endocrine therapy

Nachfolgend gelistet sind für die Tumorentität Ihrer Patientin zugelassene Medikamente mit Biomarker-basierten Zulassungsbeschränkungen, welche durch die detektierten Veränderungen **nicht erfüllt** sind.

Medikament	Betroffene Gene/Biomarker	Zulassung	Nicht erfüllte Zulassungsbeschränkungen	Weitere zu prüfende Zulassungsbeschränkungen	Zulassung in Kombination mit weiterem Wirkstoff
------------	---------------------------	-----------	---	--	---

Olaparib PARP-Inhibitor	HRD, <i>BRCA1</i>	EMA	adult and germline <i>BRCA1/2</i> -mutation	HER2-negative (via IHC/ISH) adjuvant, high risk early breast cancer, after (neo)adjuvant chemotherapy	Tamoxifen, Raloxifene, Fulvestrant, Toremifene, Amcenestrant, Elacestrant, Vepdegestrant
----------------------------	-------------------	-----	---	---	--

		EMA	adult and germline <i>BRCA1/2</i> -mutation	HER2-negative (via IHC/ISH) - adjuvant, high risk early breast cancer, after (neo)adjuvant chemotherapy - locally advanced or metastatic, after anthracycline and taxane in the (neo)adjuvant or metastatic setting unless patients were not suitable for these treatments; HR-positive: progress on or after endocrine therapy or considered unsuitable for endocrine therapy	
--	--	-----	---	---	--

		FDA	adult and deleterious or suspected deleterious germline <i>BRCA</i> -mutated	HER2-negative (via IHC/ISH) - adjuvant treatment, high-risk early breast cancer, after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy - metastatic, after chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting; HR-positive cancer: following prior endocrine therapy or considered inappropriate for endocrine therapy	
--	--	-----	--	---	--

Talazoparib PARP-Inhibitor	HRD, <i>BRCA1</i>	EMA	adult and germline <i>BRCA1/2</i> -mutation	HER2-negative (via IHC/ISH) metastatic or locally advanced, after an (neo)adjuvant anthracycline and/or a taxane unless patients were not suitable for these treatments; HR positive: after endocrine-based therapy or unsuitable for endocrine-based therapy.	
-------------------------------	-------------------	-----	---	--	--

		FDA	adult and deleterious or suspected deleterious germline <i>BRCA</i> -mutated	HER2-negative (via IHC/ISH) metastatic or locally advanced cancer	
--	--	-----	--	---	--



Weitere für andere Tumorentitäten zugelassene Medikamente

Nachfolgend werden basierend auf den detektierten Veränderungen alle Medikamente gelistet, die für andere Tumorentitäten zugelassen sind.

Medikament	Betroffene Gene/Biomarker	Tumorentität	Zulassung
Niraparib PARP-Inhibitor	HRD, BRCA1	Eileiterkrebs	EMA, FDA
		Ovarialkarzinom	EMA, FDA
		Peritonealkarzinom	EMA, FDA
		Prostatakarzinom	EMA, FDA
Rucaparib PARP-Inhibitor	HRD, BRCA1	Eileiterkrebs	EMA, FDA
		Ovarialkarzinom	EMA, FDA
		Peritonealkarzinom	EMA, FDA
		Prostatakarzinom	FDA
ONC-201 (dordaviprone) AKT-Inhibitor DRD2-Antagonist ERK-Inhibitor	PIK3CA	Gliom	FDA
Sirolimus mTOR-Inhibitor	PIK3CA	Weichgewebstumor	FDA
Temsirolimus mTOR-Inhibitor	PIK3CA	B-Zell-Lymphom (BCL)	EMA
		Nierenzellkarzinom	EMA, FDA
Mirvetuximab soravtansine-gynx FR α -Antikörper-Wirkstoffkonjugat	FOLR1	Eileiterkrebs	EMA, FDA
		Ovarialkarzinom	EMA, FDA
		Peritonealkarzinom	EMA, FDA

