

Präzisionsmedizin – Chancen für Forschung und Therapie

Individualisierte Diagnostik und Therapie in der Onkologie

PROF. DR. BERNHARD WÖRMANN, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE, CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN, KLINIK FÜR HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE UND TUMORIMMUNOLOGIE



In der Onkologie findet derzeit ein schneller und durchgreifender Fortschritt statt, der in der Geschichte der Medizin ohne Parallele ist. Die molekulare Diagnostik hat große, durch Organbezug und Histologie definierte Krankheitsentitäten wie das Lungenkarzinom in biologisch und klinisch distinkte Krankheitsbilder parzelliert. Die Entdeckung krankheitsrelevanter, genetischer Aberrationen kann als weitgehend abgeschlossen angesehen werden. Jetzt findet die Phase der Translation in die Versorgung statt, sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie. Sie wird mit Überschriften wie „Personalisierte Medizin“, „Präzisionsonkologie“ oder „Individualisierte Therapie“ beschrieben. Hier stehen wir erst am Anfang und lernen fast täglich dazu. Neue Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen werden in die bestehenden Therapiealgorithmen integriert, andere werden herausgenommen – parallel dazu ändert sich die zielgerichtete Diagnostik. Angesichts der Fülle an Daten ist eine Verständigung über die Regeln wichtig: Was ist wirksam – was ist nützlich – was ist für den individuellen Patienten sinnvoll?

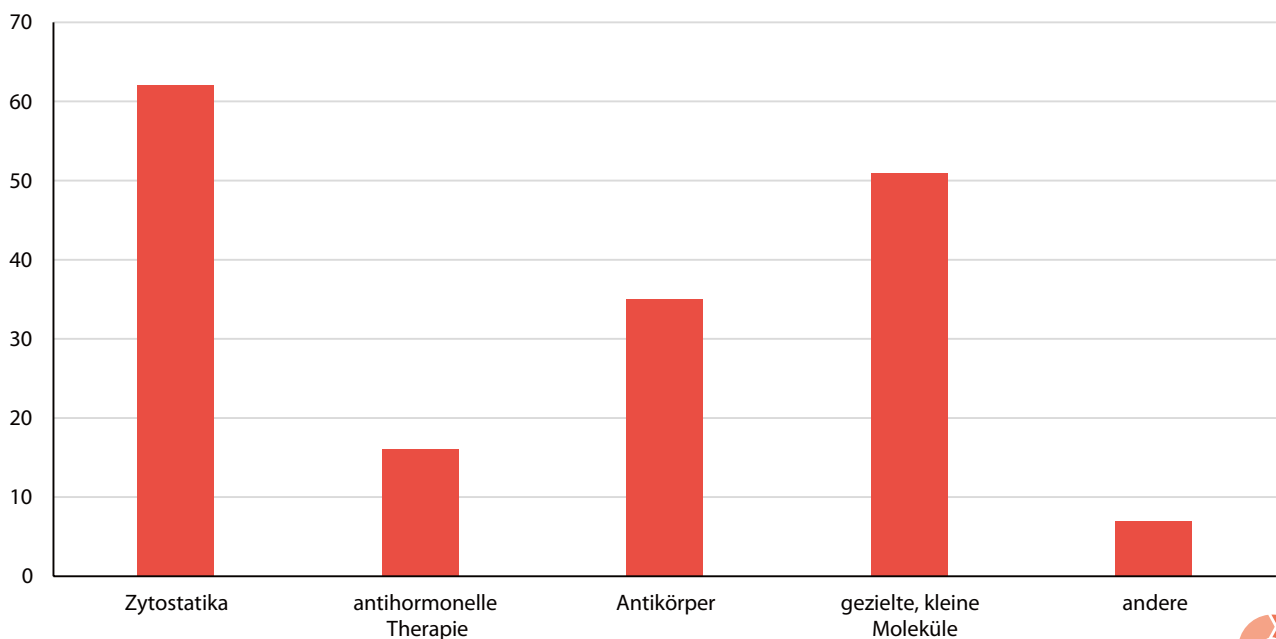
Einleitung

Die Therapie von Krebspatienten, insbesondere die systemische Tumorthherapie, erlebt derzeit einen bisher einmaligen Innovationsschub. Seit 2011 wurden mehr als 100 Arzneimittel neu oder in neuen Indikationen für die EU zugelassen. Basis der meisten Zulassungen sind Fortschritte der Grundlagenforschung, vor allem in der Identifikation relevanter genetischer Veränderungen in den Tumorzellen, aber auch in der Interaktion der Tumorzellen mit ihrer Umgebung, z. B. mit dem Immunsystem. Die Möglichkeiten für eine gezielte Therapie sind vielfältig, auf pharmakologischer Ebene werden besonders kleine Moleküle (...-nib) und monoklonale Antikörper (... mab) eingesetzt. Die Verteilung der antineoplastisch wirksamen Arzneimittel ist in Abbildung 1 dargestellt.

Das Konzept einer gezielten, an der Tumorzellbiologie orientierten Behandlung ist nicht neu. Vorläufer waren die endokrine Therapie mit Tamoxifen beim Mammakarzinom⁶ oder die am Zellzyklus orientierte Kombinationstherapie mit den sog. Zytostatika, z. B. bei den malignen Lymphomen⁴ oder der akuten lymphatischen Leukämie.

Entscheidend für die Entwicklung wirksamer Arzneimittel auf der Basis molekularer Aberrationen war die Identifikation sog. Treiberalterationen. Damit werden genetische Veränderungen bezeichnet, die entscheidend für die Entstehung und/oder die Ausbreitung der jeweiligen malignen Erkrankung sind. Einige dieser molekularen Aberrationen sind pathognomisch für die jeweilige Erkrankung, z. B. die Translokation BCR/ABL bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML)^{12, 15}. Die erfolgreiche Therapie der CML mit dem kleinen, gezielten Inhibitormolekül Imatinib war der Türöffner für die sogenannte Targeted Therapy.

Zahl und Verteilung antineoplastisch wirksamer Arzneimittel (Stand 10/2019)



Quelle: Prof. Dr. Wörmann



Abbildung 1: Die Möglichkeiten für eine gezielte Therapie sind vielfältig. Auf pharmakologischer Ebene werden besonders kleine Moleküle und monoklonale Antikörper eingesetzt.

Fast parallel dazu fand die Entwicklung monoklonaler Antikörper für die Krebstherapie statt. Ihr Ziel sind Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen. Türöffner war hier der Anti-CD20-Antikörper Rituximab bei Patienten mit B-Non-Hodgkin Lymphomen¹¹. Kurz danach folgte der Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab beim Mammakarzinom².

Sowohl für den Einsatz der kleinen, gezielten Moleküle als auch der monoklonalen Antikörper wurde schnell deutlich, dass die Therapie zwar gezielt ist, aber nicht

mehr im Sinne einer Begrenzung auf Tumorentitäten im traditionellen Sinne, d. h. definiert durch Organbezug und Histologie.

Kleine gezielte Moleküle

Der Durchbruch für den Einsatz gezielter Therapie mit kleinen Molekülen bei den soliden Tumoren wurde durch Vemurafenib bei Patienten mit Melanom und Nachweis einer BRAFV600 Mutation erzielt¹. Diese Mutation ist nicht

Melanom-spezifisch, sondern kann bei sehr unterschiedlichen Malignomen auftreten. Die Wirksamkeit von BRAF-Inhibitoren variiert dabei stark. Die Ansprechraten reichen von >90 Prozent bei der Haarzelleukämie über 50 Prozent² beim Melanom bis zu <10 Prozent in der Monotherapie des kolorektalen Karzinoms oder biliärer Tumoren⁵.

Diese Erfahrungen haben dazu geführt, dass die pharmazeutischen Unternehmen in den letzten zehn Jahren zunehmend molekulare Parameter als Einschlusskriterien für klinische Phase III-Studien zu gezielten Arzneimitteln gewählt und dabei unterschiedliche Tumorentitäten in sogenannten Basket-Studien zusammengefasst. Das führte Ende September 2019 zur EU-Zulassung von Laroctretinib als erstem sogenannten tumoragnostischen Arzneimittel, d. h. unabhängig von einer durch Histologie oder Organbe-

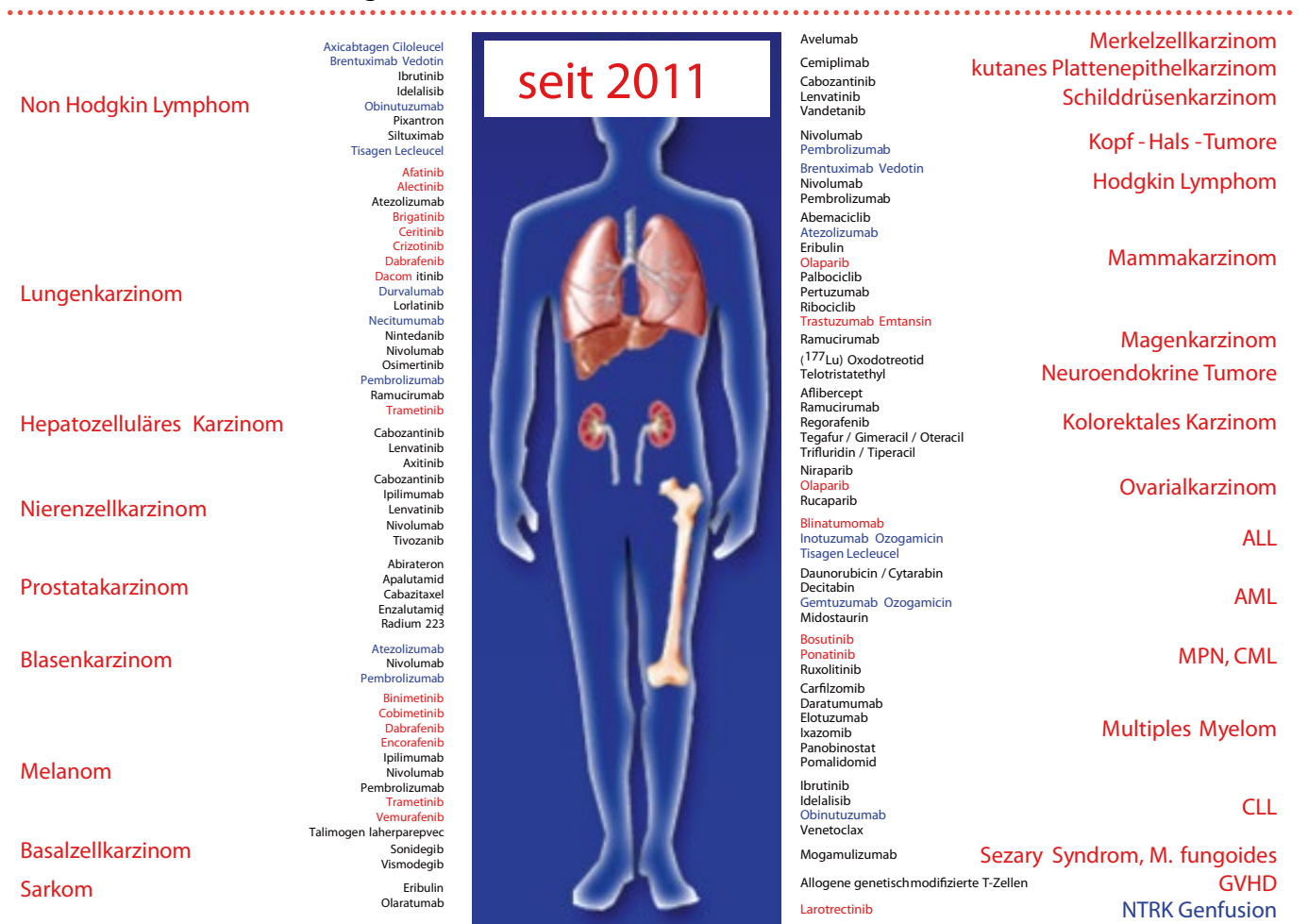
zug definierten Indikation⁷. Von der FDA war Laroctretinib bereits im November 2018 zugelassen worden.

Viele der kleinen Moleküle wurden zuerst gezielt für bestimmte genetische Aberrationen entwickelt, hemmen aber auch andere Proteine. So inhibiert Imatinib nicht nur BCR/ABL sondern auch C-KIT oder PDGFR, und ist inzwischen für 5 weitere, unterschiedliche maligne Erkrankungen zugelassen¹³.

Monoklonale Antikörper

Die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab wurde zuerst beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HER2-positiven Mammakarzinom gezeigt². HER2 ist auch in Subgruppen beim Adenokarzinom des Magens oder beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

Überblick zu seit 2011 neu zugelassenen Wirkstoffen



genetische Testung erforderlich, Immunhistochemie/Immunphänotypisierung erforderlich

Quelle: Prof. Dr. Wörmann

Abbildung 2: Zulassungen neuer, antineoplastisch wirksamer Arzneimittel in der EU seit 2011 und die Bindung an prädiktive Tests.



überexprimiert, Anti-HER2-Antikörper sind wirksam und werden in Leitlinien empfohlen^{9, 14}. Rituximab ist formal nur für Patienten mit follikulärem Lymphom und mit chronischer lymphatischer Leukämie (B-CLL) zugelassen, wirksam ist es aber fast allen Neoplasien der B-Zellreihe, i. e. diffus großzelliges Lymphom, Mantelzell-Lymphom, Marginalzonen-Lymphom, B-Linien-ALL u. a.

Die Organ-überschreitende Wirksamkeit ist besonders beim Einsatz monoklonaler Antikörper in der neueren Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren deutlich. Sowohl Nivolumab als auch Pembrolizumab haben in der EU bereits die Zulassung in sechs Tumorentitäten. Darüber hinaus hat Pembrolizumab in den USA seit Mai 2017 auch eine tumoragnostische Zulassung für Patienten mit Nachweis einer hohen Mikrosatelliten-Instabilität bzw. Defekten in der Mismatch-Reparatur, unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors und der Histologie¹⁶. In der Europäischen Union ist Pembrolizumab in dieser Indikation bisher nicht zugelassen.

Die Vielfalt der neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten weckt viele Hoffnungen, wirkt manchmal sogar unüberschaubar. Zur Orientierung müssen wir lernbereit sein, brauchen aber keine neuen Regeln.

Diagnostik

Die molekulargenetischen Untersuchungstechniken haben sich in den letzten Jahren rasant entwickelt von konventionellen Polymerasekettenreaktionen (PCR) oder Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung zum Next Generation Sequencing (NGS) mit Analyse des gesamten Exoms (Whole-Exome, WES), des gesamten Genoms (WGS) und des Transkriptoms (RNA-seq). Neun wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) Anfang 2019 ein Positionspapier „Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie: zielgerichtet – qualitätsgesichert – integriert“ veröffentlicht¹⁷. Kernaussagen sind:

- Die Indikation zur Anforderung von Molekulardiagnostik ist zielgerichtet. Ziele sind Maßnahmen zur Prävention, zum Screening, zur Diagnosesicherung und/oder zur Therapie.
- Molekulardiagnostische Verfahren in der Therapie sind indiziert, wenn das Ergebnis einen Einfluss auf das

weitere Vorgehen hat, in Übereinstimmung mit aktuellen Leitlinien.

- Die Durchführung der molekularbiologischen Analysen muss in die weiteren Schritte der Diagnostik nach der histologischen und zytologischen Untersuchung integriert sein. Maßnahmen der Qualitätssicherung sind Ringversuche und Akkreditierung.
- Daten müssen geschützt sein und in anonymisierter oder pseudonymisierter Form für Grundlagen- und Versorgungsforschung zur Verfügung stehen.

Integriert

In dem Positionspapier wurde ein Algorithmus zu Indikation und Ablauf einer integrierten, molekularpathologischen Diagnostik dargestellt, siehe Abbildung 3¹⁷.

Basis der Empfehlungen in den Leitlinien wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften für die Durchführung molekularbiologischer Tests sind in der Regel prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten. Diese müssen auch das Risiko der Überdiagnostik bei Patienten mit nur gering erhöhtem Erkrankungsrisiko und Kosten-Nutzen-Analysen bzw. die Wirtschaftlichkeit der nachfolgenden Verordnung berücksichtigen. Formale Basis der Empfehlungen für die Durchführung molekularbiologischer Tests in Deutschland sind die Vorgaben des Gendiagnostik-Gesetzes in der aktuellen Fassung vom November 2016³.

Qualitätsgesichert

Heute steht zur Analyse genetischer Aberrationen häufig mehr als eine geeignete Methode zur Verfügung. Die Auswahl der Methode zur Durchführung der jeweiligen Analyse, z. B. Einzel-PCR, FISH, Panel-Sequenzierung, Expressionsanalyse, o. a. obliegt dem verantwortlichen Labor. Bisher hat die European Medicines Agency (EMA) für die EU über 30 Medikamente aus der Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren für die Therapie von malignen Erkrankungen zugelassen, davon ein Drittel unter der Voraussetzung des Nachweises einer definierten, genetischen Aberration. Anders als die U. S. Food and Drug Administration (FDA) nennt die EMA in der Arzneimittelzulassung die nachzuweisende genetische Aberration, legt aber in der Regel keinen Hersteller-bezogenen Test fest, sondern fordert ein validiertes Nachweisverfahren. Ein Test muss nicht immer positiv prädiktiv für den Einsatz eines Arzneimittels sein: Ein umgekehrtes Beispiel ist das Nicht-Ansprechen

auf eine Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom bei Nachweis von bestimmten KRAS- oder NRAS-Mutationen. Diese Antikörper sind nur indiziert bei Patienten, deren Tumor keine KRAS- oder NRAS-Mutation ausweist.

Entscheidend aus klinischer Sicht ist das zeitgerechte Erreichen eines validen Ergebnisses in der jeweiligen Testung, unabhängig von der Methode. Erforderliche Voraussetzung im verantwortlichen Labor sind die regelmäßige Durchführung der spezifischen, molekulardiagnostischen Analysen, die externe Validierung der Analysequalität durch Teilnahme an Qualitätskontrollen in Form von Ringversuchen und eine Akkreditierung bzw. Zertifizierung der Labore¹⁷.

Kontinuierlich angepasst an den Stand des Wissens

Im Vordergrund der wissenschaftlichen, auch der medialen Diskussion standen in den letzten Jahren neue Zielmoleküle und neuen Arzneimittel. Relevante neue Treiberalterationen werden voraussichtlich nicht mehr oder kaum noch identifiziert. Dafür häufen sich Beobachtungen, nach denen sog. gezielte Arzneimittel auch unabhängig von den primär beschriebenen, prädiktiven Markern wirksam sind. Beispiele sind:

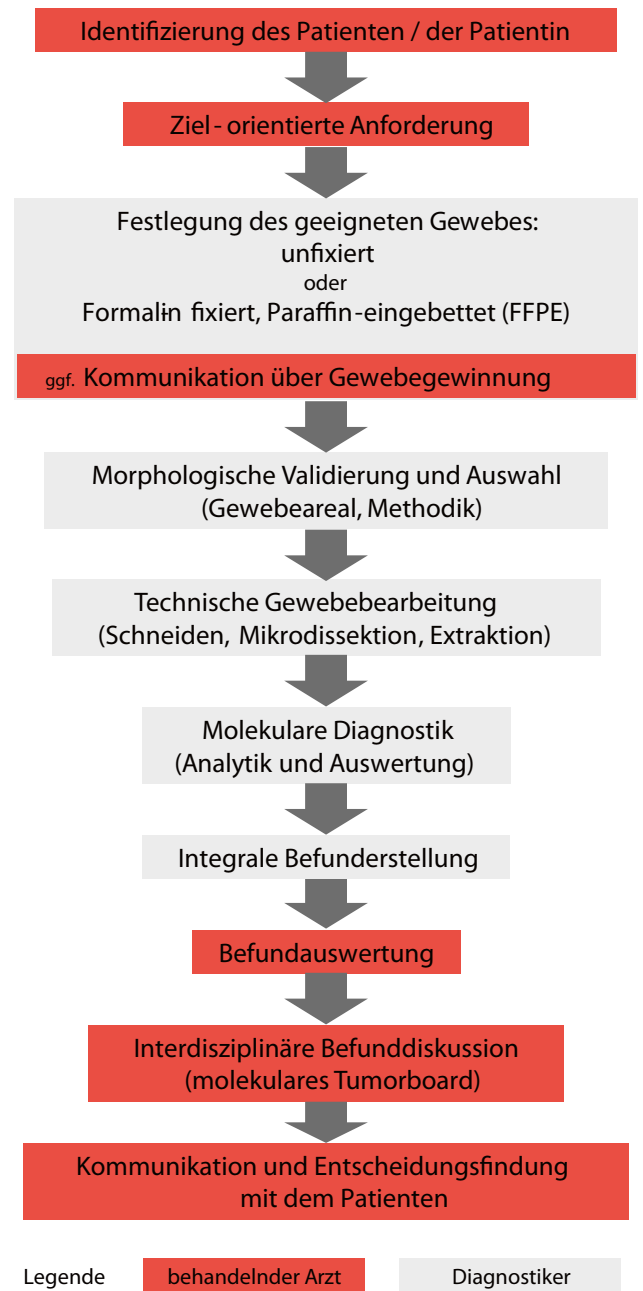
- Der JAK2-Inhibitor Ruxolitinib bei myeloproliferativen Neoplasien ohne JAK2-Mutationen,
- PARP-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom ohne BRCA1/2 Mutationen,
- CDK4/6 Inhibitoren beim Mammakarzinom ohne Cyclin-D1-Amplifikation ,
- Der PD-L1 Antikörper Atezolizumab beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom ohne erhöhte Mutationslast (tumor mutational burden, TMB),
- ...

Die zu rigorose Fixierung auf eine molekularbiologische Testung – „der Patient hat ein Recht auf Testung“ – beinhaltet das Risiko des Ausschlusses von Patienten, die ebenfalls auf die Therapie ansprechen können. Die oben beschriebene Forderung nach Integration der molekularbiologischen Diagnostik in die Patientenbetreuung kann sicherstellen, dass Erkenntnisse über die Wertigkeit von Tests auf der Basis von Therapieergebnissen rasch in die diagnostische Versorgung übertragen werden.

Therapie

Onkologische Therapie ist häufig multimodal. Therapiekonzepte werden im Rahmen von Tumorkonferenzen (Tumor-

Durchführung von Molekulardiagnostik in der Onkologie



Quelle: Prof. Dr. Wörmann



Abbildung 3: Algorithmus zu Indikation und Ablauf einer integrierten, molekularpathologischen Diagnostik, wie sie neun Fachgesellschaften in einem Positionspapier konsentiert haben.

boards) diskutiert und als Empfehlung an den Patienten formuliert. Die folgenden Anmerkungen fokussieren auf die systemische Tumorthherapie.

Zugelassen

Seit 2011 wurden mehr als 100 Arzneimittel neu oder in neuen Indikationen für die EU zugelassen. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Indikationen, gleichzeitig auch über die Bindung an spezifische Testverfahren. Die Darstellung zeigt, dass es zwar zahlreiche prädiktive Tests gibt, die Mehrzahl der Arzneimittel aber ohne Nachweis spezifischer und prädiktiver Marker eingesetzt werden.

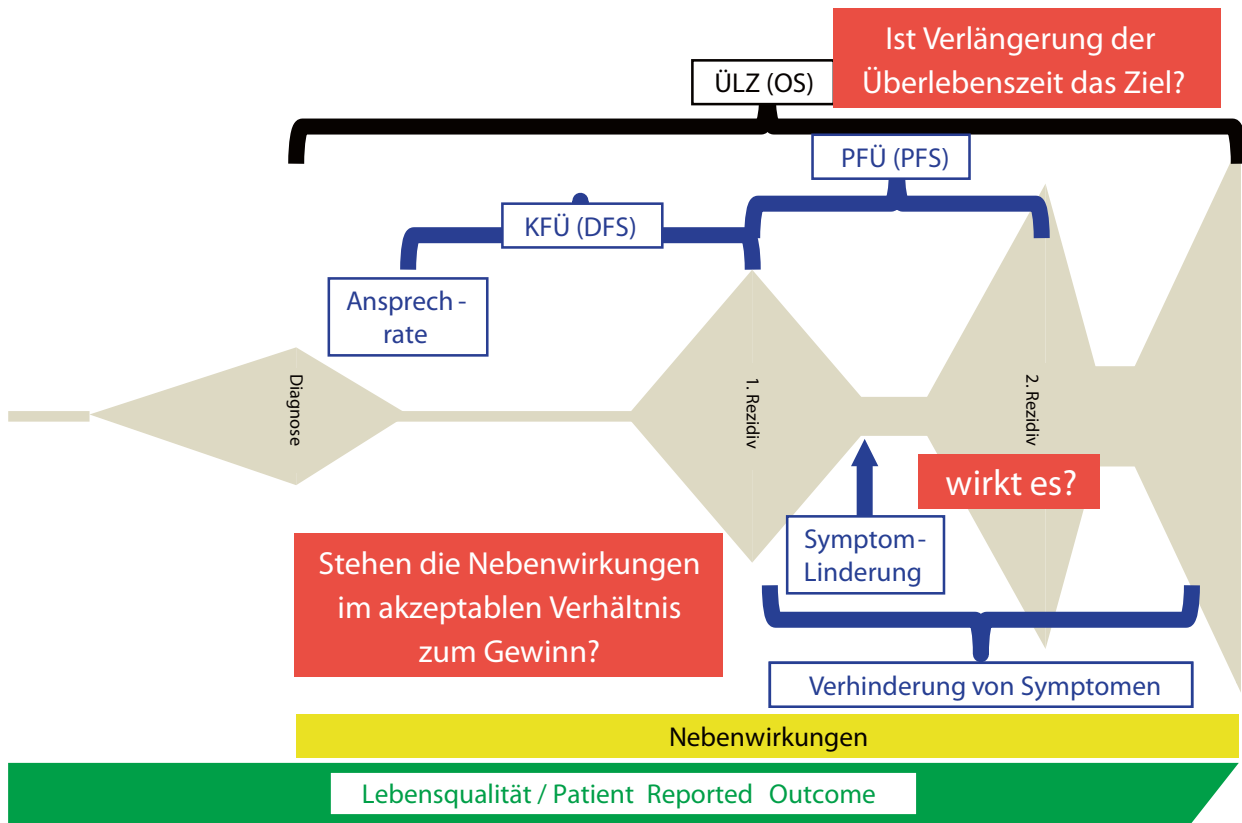
Wirksam

Viele neue Arzneimittel haben eine Wirksamkeit über die zugelassenen Indikationen hinaus, sind dafür aber nicht zugelassen. Für den Patienten (und auch für die behandelnden Ärzte) bedeuten diese Arzneimittel Hoffnung, für das solidarisch finanzierte Gesundheitssystem sind eine Belastung. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) hat die ESMO

Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) für die Bewertung genomischer Alterationen in Bezug auf Eignung für eine gezielte Therapie erstellt¹⁰. Sie unterscheidet die genomischen Ziele in diesen Untergruppen:

- Ebene I geeignet für die Implementierung in die Routineversorgung
- A randomisierte klinische Studie(n) mit patientenrelevanter Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit
- B prospektive, nicht-randomisierte Studie(n) mit Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens
- C prospektive, nicht-randomisierte Studie(n) in unterschiedlichen Tumoren (Basket-Studie) mit Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens in verschiedenen Tumorentitäten

Patientenrelevante Endpunkte in der Onkologie



KFÜ = Krankheitsfreies Überleben (engl. Disease free survival)

ÜLZ = Überlebenszeit (engl. Overall survival)

PFÜ = Progressionsfreies Überleben (engl. Progression free survival)

Quelle: Prof. Dr. Wörmann



Abbildung 4: In der frühen Nutzenbewertung wird fast nur das Gesamtüberleben, bei den Zulassungsbehörden auch das progressionsfreie Überleben akzeptiert. Allerdings gibt es noch weitere Dimensionen patientenrelevanter Endpunkte.

- Ebene II möglicherweise geeignet, weitere Daten erforderlich
- Ebene III klinischer Nutzen in anderer Indikation gezeigt
- Ebene IV präklinische Daten
- Ebene V keine Evidenz für Monotherapie, aber Hinweis auf Wirksamkeit in Kombinationstherapien
- Ebene X keine Evidenz für Wirksamkeit.


Während die Einordnung einzelner Zielstrukturen in diese erste ESCAT-Version diskutabel ist, erlaubt sie doch eine Brücke zwischen der molekulardiagnostischen Diagnostik und der Umsetzung in die individuelle Therapie.

Sinnvoll

Die große Mehrzahl der klinischen Studien zur Wirksamkeit neuer Arzneimittel hat Parameter des Überlebens als primären Endpunkt. Die Nutzenbewertung akzeptiert (fast) nur das Gesamtüberleben, die Zulassungsbehörden auch das progressionsfreie Überleben. Damit sind die Dimensionen der patientenrelevanten Endpunkte jedoch nicht vollständig abgebildet, siehe Abbildung 4.

Entscheidend für die Verordnung durch den behandelnden Arzt ist der Abgleich der Daten aus den klinischen Studien, der Zulassung und der Nutzenbewertung mit der Situation des Patienten. Hierfür ist ein rascher Wissenstransfer in leicht zugänglichen Medien erforderlich. Ein Modell

Wissenstransfer zu Fakten und Bewertungen am Beispiel von ONKOPEDIA – hier: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom



**Pembrolizumab
NSCLC, squamous, combination, first line**

**EU Approval
2019**

Facts				Appraisal																																					
Parameter	results	HR	p value																																						
RR ²	38.4 vs 57.9 ⁷			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">3b</td><td style="width: 10%;">3a</td><td style="width: 10%;">2c</td><td style="width: 10%;">2b</td><td style="width: 10%;">2a</td><td style="width: 10%;">1b</td><td style="width: 10%;">1a</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Evidence (LoE)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td style="background-color: black;"></td><td></td> </tr> </table>										5	4	3b	3a	2c	2b	2a	1b	1a	Evidence (LoE)																		
5	4	3b	3a	2c	2b	2a	1b	1a																																	
Evidence (LoE)																																									
PFS ³	4.8 vs 6.4	0.56 ⁸	p < 0.001	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">1</td><td style="width: 20%;">2</td><td style="width: 20%;">3</td><td style="width: 20%;">4</td><td style="width: 20%;">5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Clinical benefit (ESMO MCBS)</td> <td></td><td></td><td style="background-color: yellow;"></td><td></td> </tr> </table>										1	2	3	4	5	Clinical benefit (ESMO MCBS)																						
1	2	3	4	5																																					
Clinical benefit (ESMO MCBS)																																									
OS ⁴	11.3 vs 15.9	0.64 ⁸	p < 0.001	<div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px;"> ■ curative ■ non-curative </div>																																					
QoL ⁵				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;">lower</td> <td style="width: 15%;">not proven</td> <td style="width: 15%;">not quantifiable</td> <td style="width: 15%;">minor</td> <td style="width: 15%;">considerable</td> <td style="width: 15%;">major</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Additional benefit (G-BA)</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>PD-L1 <50%</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td style="background-color: black;"></td><td></td> </tr> <tr> <td>PD-L1 ≥50%</td> <td></td><td style="background-color: black;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>											lower	not proven	not quantifiable	minor	considerable	major	Additional benefit (G-BA)							PD-L1 <50%							PD-L1 ≥50%						
	lower	not proven	not quantifiable	minor	considerable	major																																			
Additional benefit (G-BA)																																									
PD-L1 <50%																																									
PD-L1 ≥50%																																									
SAE ⁶	68.2 vs 69.8																																								
Patients	first line, squamous																																								
Trial	KEYNOTE-407, phase 3																																								
Randomisation	1:1																																								
N¹	559																																								
New Therapy	Carboplatin + Paclitaxel + Pembrolizumab																																								
Control	Carboplatin + Paclitaxel																																								
<small>Legend: ¹ N - number of patients; ² RR - remission rate, in %; ³ PFS - progression-free survival, in months; ⁴ OS - overall survival, in months; ⁵ QoL - quality of life; ⁶ SAE - serious adverse events, CTCAE grade 3/4; ⁷ results for control, results for new therapy; ⁸ hazard ratio for new therapy;</small>																																									
Publication DOI: 10.1056/NEJMoa1810865																																									

Quelle: Prof. Dr. Wörmann



Abbildung 5: Ein Modell für raschen Wissenstransfer wird in ONKOPEDIA angeboten. Dort kann nach Aufrufen des Therapiealgorithmus' über einen Reiter das Informationsblatt „Facts and Appraisal“ angeklickt werden.

wird gerade in ONKOPEDIA beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom angeboten⁸. Über den Therapiealgorithmus kann bei der jeweiligen Empfehlung durch Anklicken ein Informationsblatt „Facts and Appraisal“ angesteuert werden, siehe Abbildung 5.

Neben den Daten der Zulassungsstudie mit differenzierter Darstellung der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels in den verschiedenen Endpunkten werden auch die zusammenfassenden Bewertungen zum Level of Evidence, zur Bewertung in der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale und die Bewertungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses durch den Gemeinsamen Bundesausschuss angeboten.

Wissengenerierende Versorgung

Die Entwicklung von Diagnostik und Therapie ist nicht abgeschlossen. Die zukünftige Klassifikation von Erkrankungen und die zukünftigen Therapieempfehlungen bauen auf den Erkenntnissen mit den jetzigen Instrumenten auf. Modelle wie das Netzwerk „Genomische Medizin“ oder die „Zentren für personalisierte Medizin in Baden-Württemberg“ nutzen die Erfahrung jeder neuen Behandlung für die nächste Patientengeneration. Dazu gehören neben der Evaluation der diagnostischen Instrumente auch die Kenntnisse von individueller Wirksamkeit, Langzeiteffekten, und angesichts der zunehmend alternden Patientenpopulation insbesondere auch über Arzneimittelinteraktionen.

E-Mail-Kontakt: woermann@dgcho.de

Literatur

1. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 364:2507-2516, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1408868
2. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17:2639-2648, 1999. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.173
3. <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html>
4. Gottlieb JA, Gutterman JU, McCredie KB et al.: Chemotherapy of malignant lymphoma with adriamycin. *Cancer Res* 33:3024-3028, 1973. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/33/11/3024.long>
5. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al.: Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 373:726-736, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1502309
6. Jordan VC: The development of tamoxifen for breast cancer therapy: a tribute to the late Arthur L. Walpole. *Breast Cancer Res Treat* 11:197-209, 1988. DOI: 10.1007/bf01807278
7. Larotrectinib. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_de.pdf
8. Lung Cancer, Non small cell lung cancer <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/lung-cancer-non-small-lung-cancer-nsclc/@@guideline/html/index.html>

<https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/lung-cancer-non-small-lung-cancer-nsclc/@@guideline/html/index.html>

9. Magenkarzinom, Onkopedia 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>
10. Mateo J, Charavarty D, Dienstmann R et al.: A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 29:1895-1902, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy263
11. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK et al.: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16:2825-2833, 1998. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.8.2825
12. Melo JV, Barnes DJ: Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nature reviews Cancer* 2007;7:441-53. DOI: 10.1038/nrc2147
13. Musumeci F, Schenone S, Grossi G et al.: Analogs, formulations and derivatives of imatinib: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 25:1411-1421, 2015. DOI: 10.1517/13543776.2015.1089233
14. Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Onkopedia 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>
15. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 348:994-1004, 2003. DOI: 10.1056/NEJMoa022457
16. Pembrolizumab, 2017. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>
17. Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie: zielgerichtet – qualitativ gesichert – integriert, Januar 2019. Positionspapier von DGHO, DEGRO (Radioonkologie), DGGG (Gynäkologie), DGP (Pathologie), DGP (Pneumologie), DGS (Senologie), DGU (Urologie), DGVS (Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen), und DKG (Krebsgesellschaft). <https://www.dgcho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>

PROF. DR. BERNHARD WÖRMANN

Prof. Dr. Bernhard Wörmann ist Arzt für Innere Medizin, Hämatologie und Internistische Onkologie, und hat die Zusatzbezeichnung Palliativmedizin. Seit 2010 ist er Medizinischer Leiter der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Ärztlich ist er seit 2011 im Ambulanten Gesundheitszentrum der Charité am Campus Virchow in Berlin tätig.

