

# Führt der molekulare Ansatz in der Pathologie zum Durchbruch in der personalisierten Onkologie?

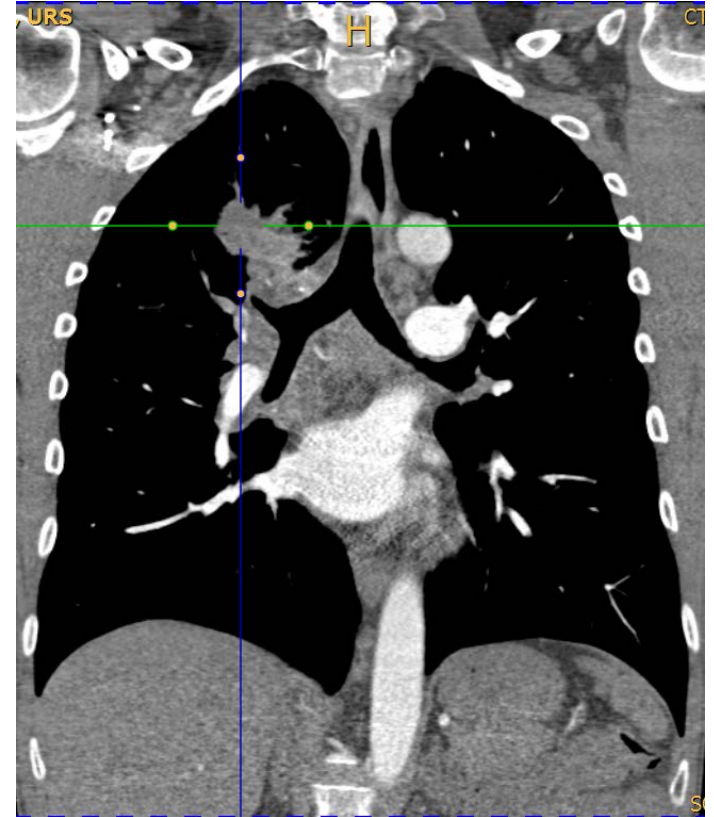
**Joachim Diebold**

Luzerner Kantonsspital

Pathologisches Institut

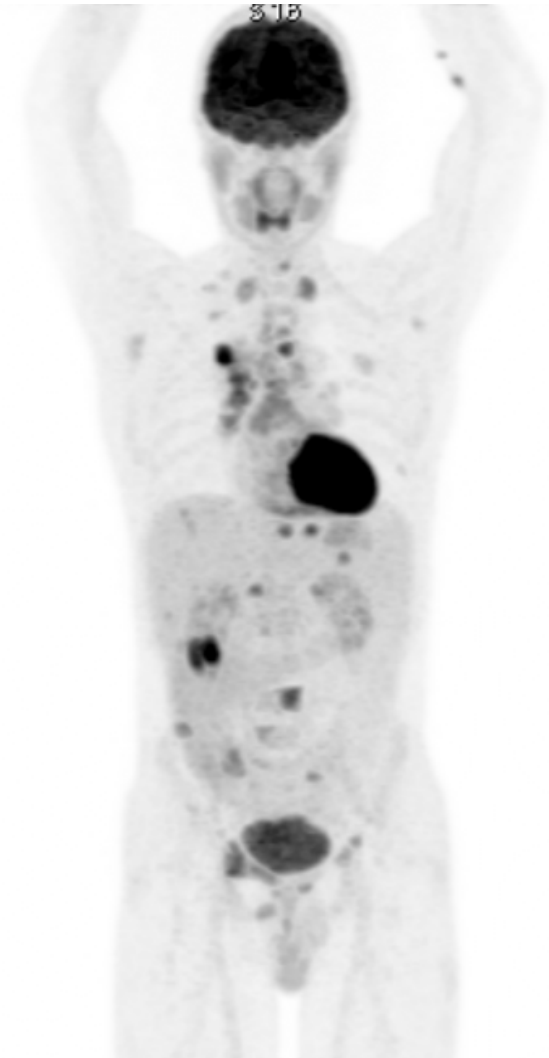
# Herr FU 1962

- Amateur-Marathonläufer, Nichtraucher, holzverarbeitende Industrie
- Sommer 2012 akute Atemnot (ohne Epo!)
- Lungenembolien, Raumforderung linker Oberlappen
- Adenokarzinom der Lunge

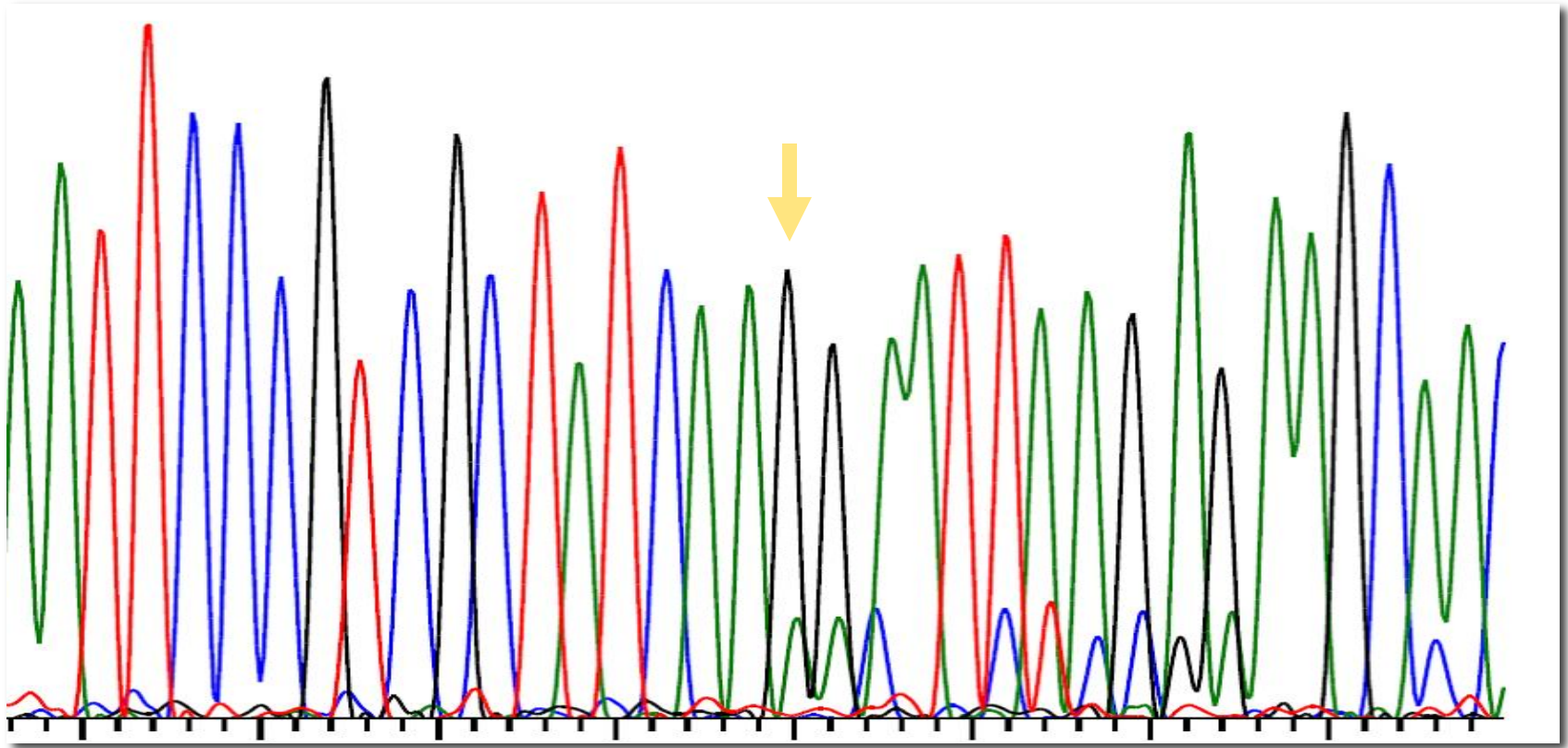


# Herr FU 1962

- NSCLC, Adenokarzinom bei Nichtraucher
- Tumorboard
- → Molekulare Diagnostik



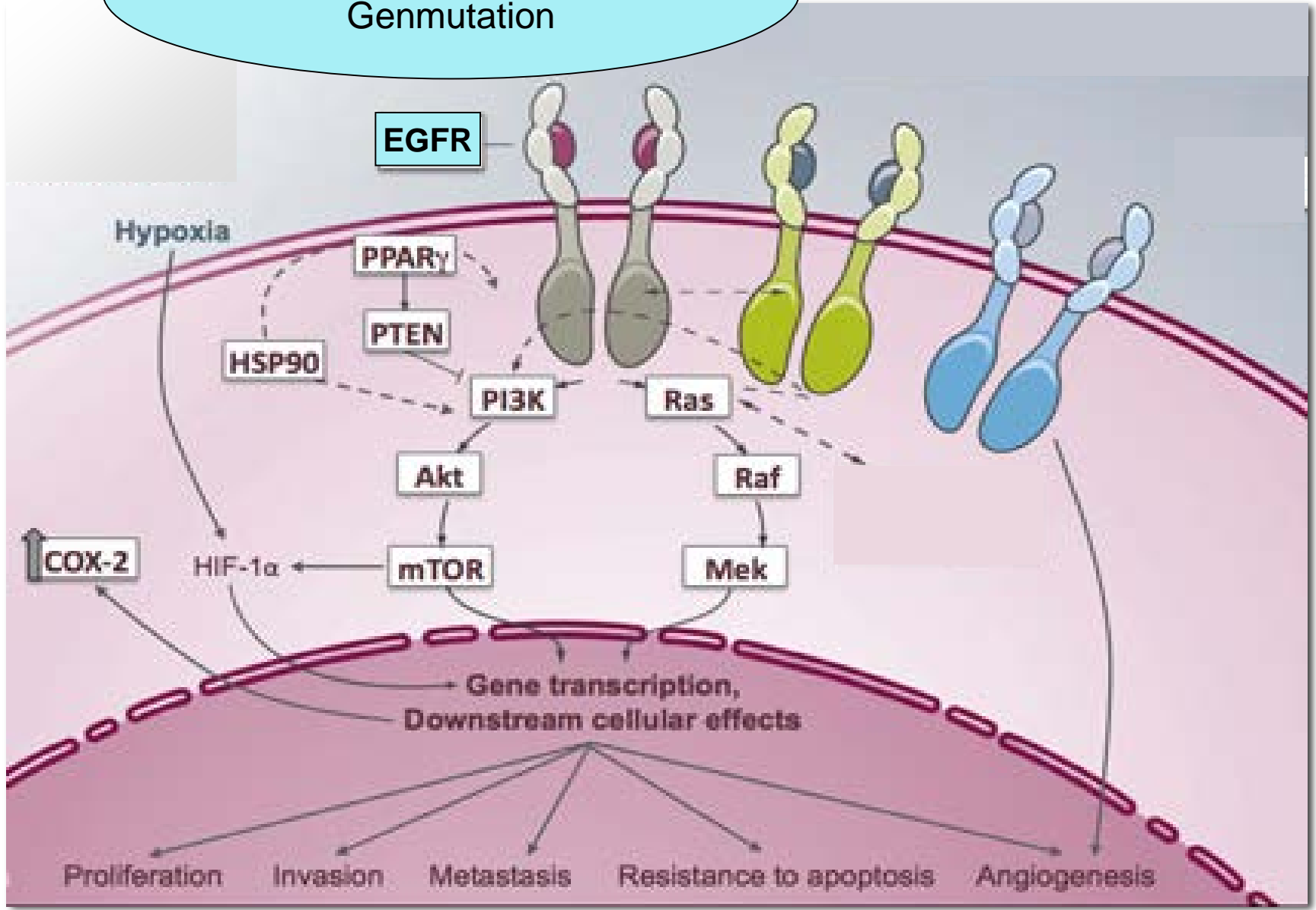
# EGFR Mutation



Deletion p.E746\_A750del in Exon 19

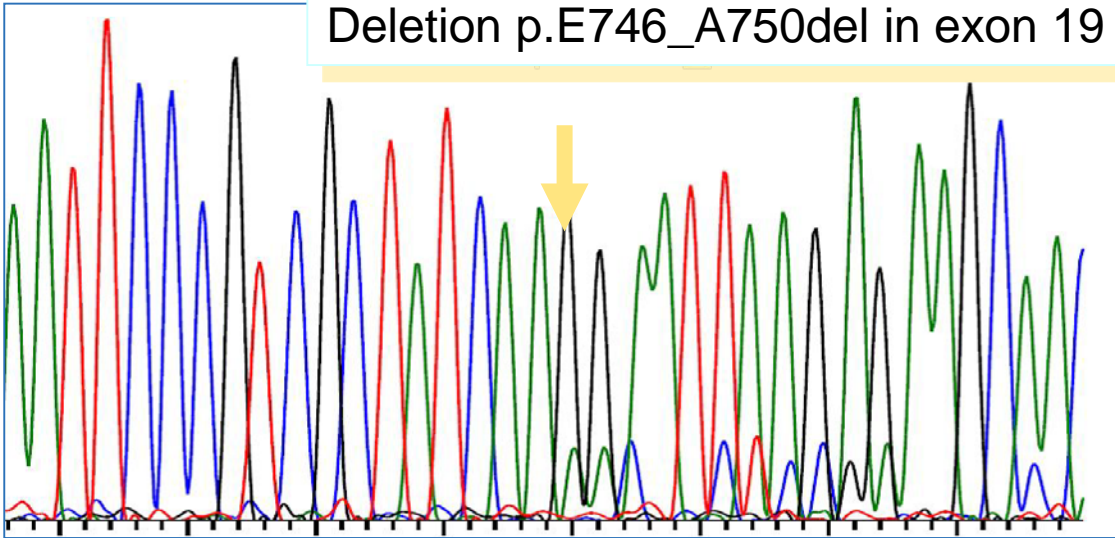
# Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) und ihre Signalkaskaden

RTK Aktivierung durch Genmutation

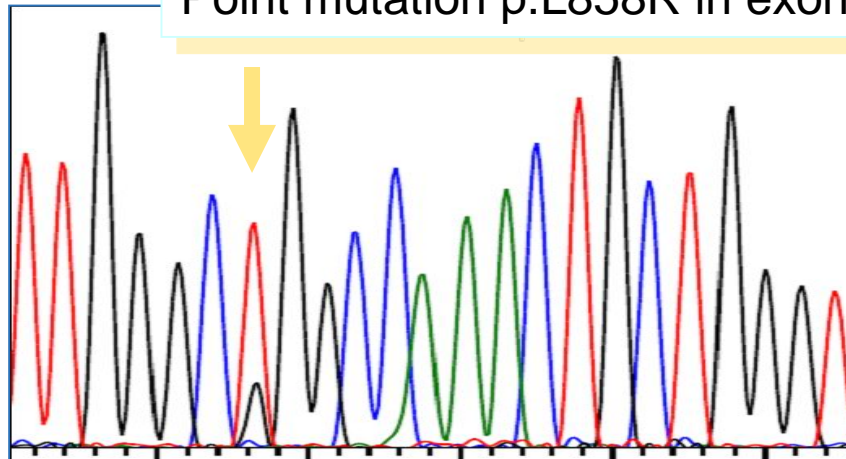


# EGFR Mutationen in NSCLC

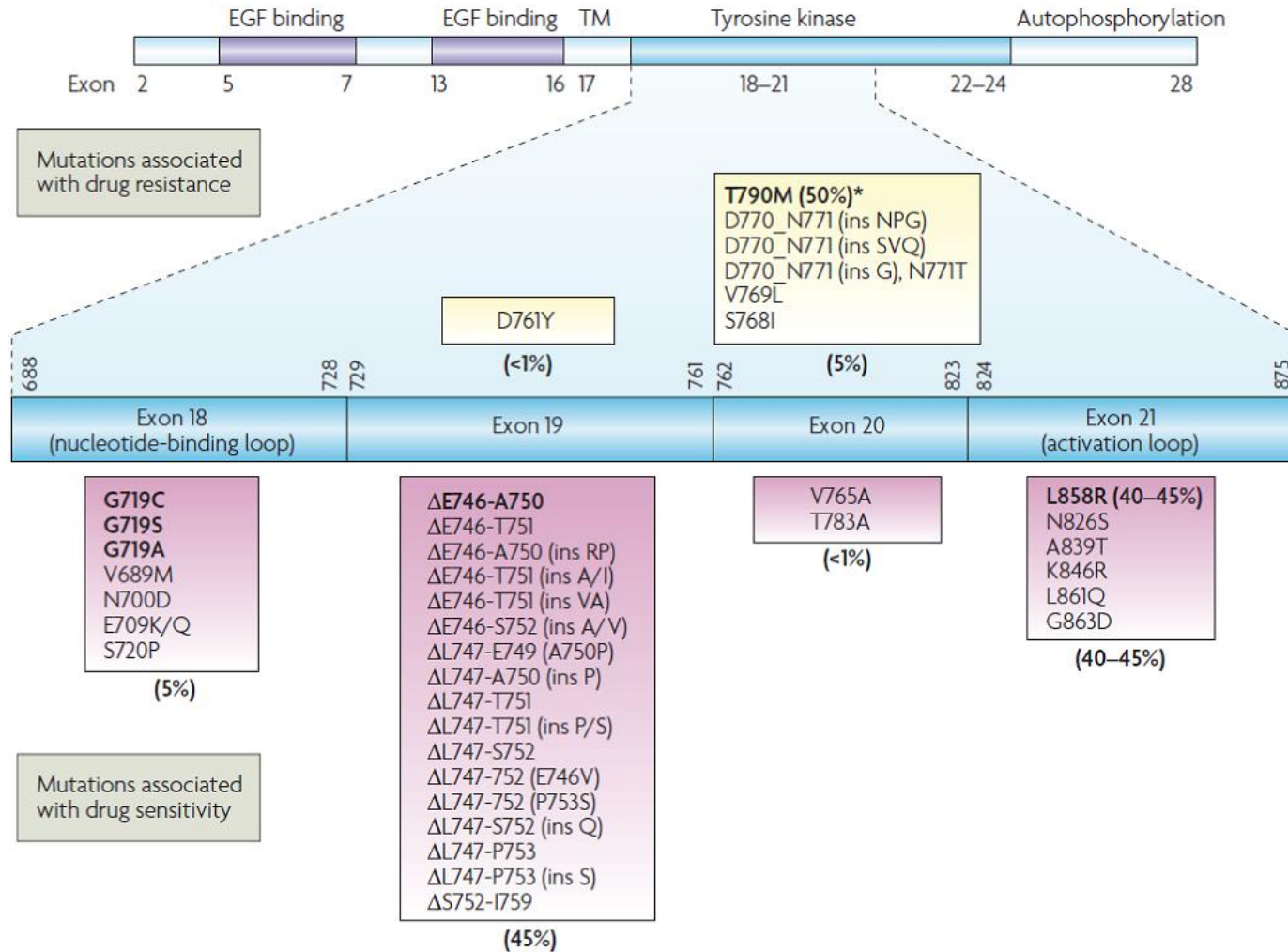
Deletion p.E746\_A750del in exon 19



Point mutation p.L858R in exon 21

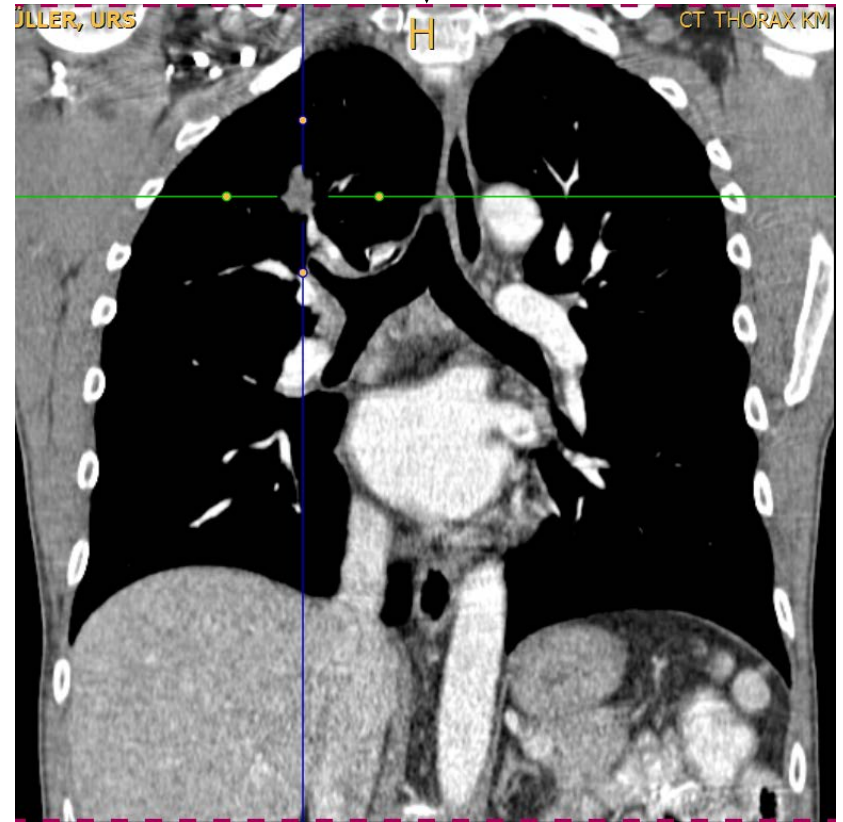
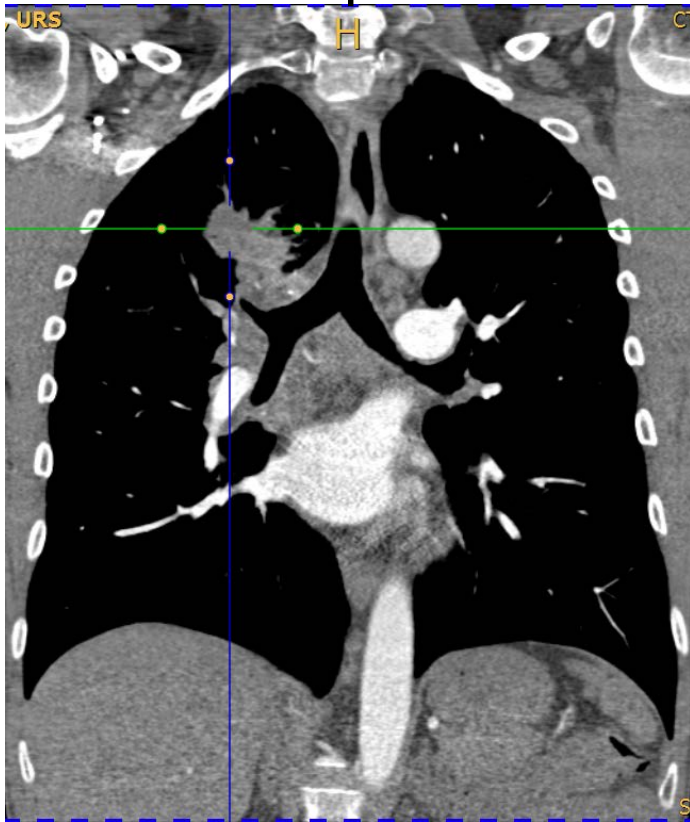


# EGFR Mutationen in NSCLC

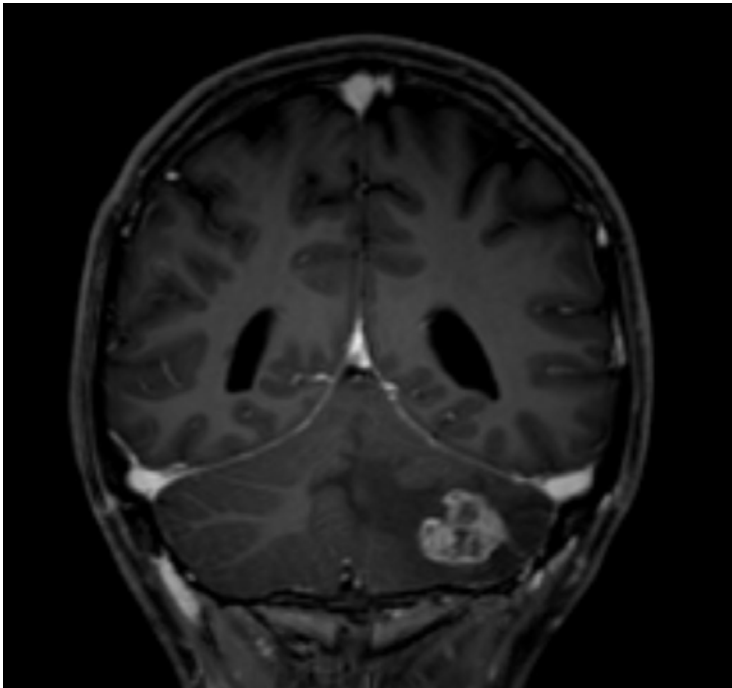


# Herr FU 1962

Erlotinib (Tarceva®), 4 Monate

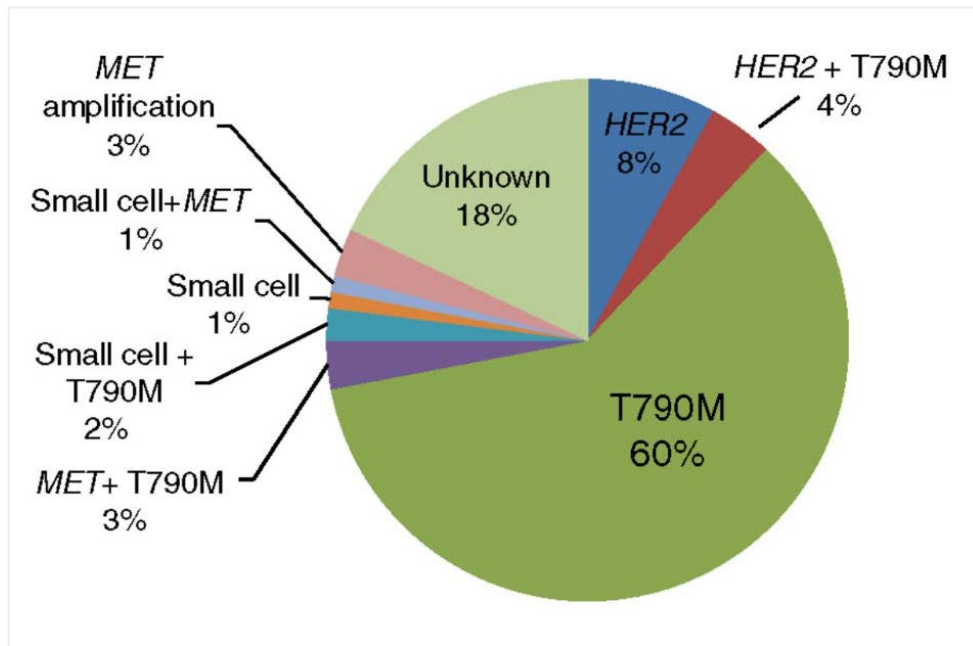


## Herr FU 1962



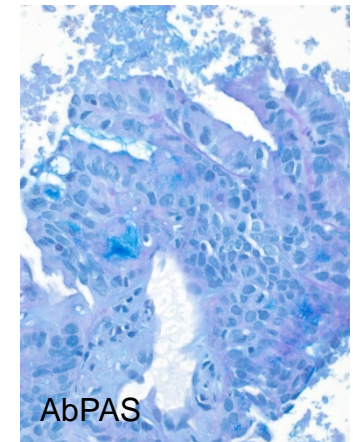
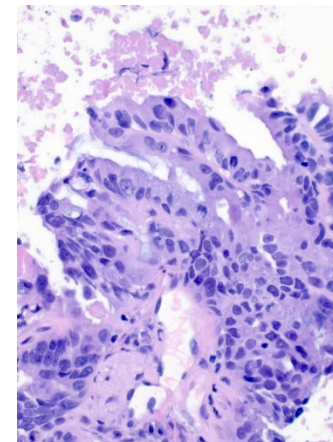
- NSCLC EGFRmut
- Partielle Remission unter TKI und Pemetrexed
- nach 2 Jahren disseminierte Hirnmetastasen
- Tumorboard
- → Molekulare Diagnostik: Metastasen für Biopsie nicht zugänglich
- → „liquid biopsy“: T790M
- aktuell: 3rd generation TKI (sensitiv für T790M)

# NSCLC mit EGFR Mutationen: mutmassliche Mechanismen der TKI Resistenz

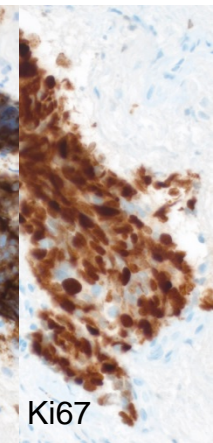
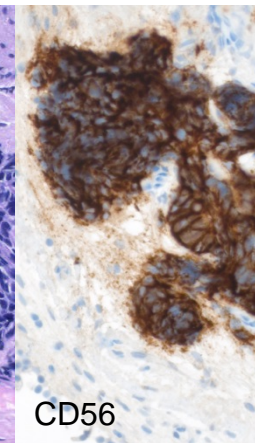
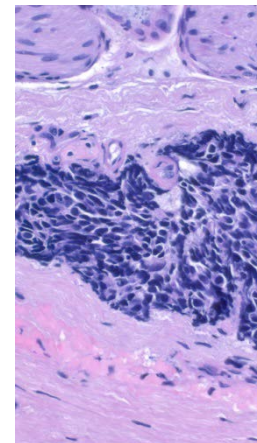


Yu et al, Cancer Res (2013)

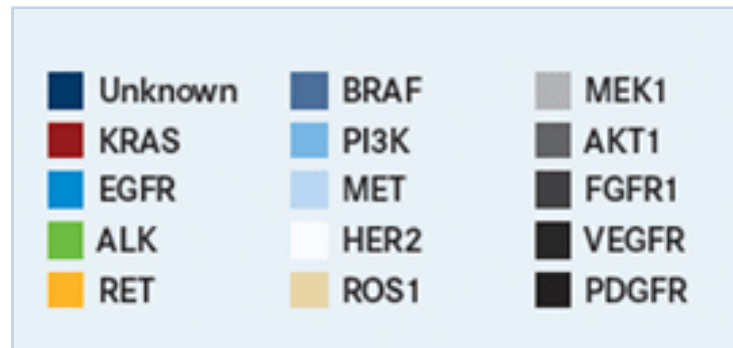
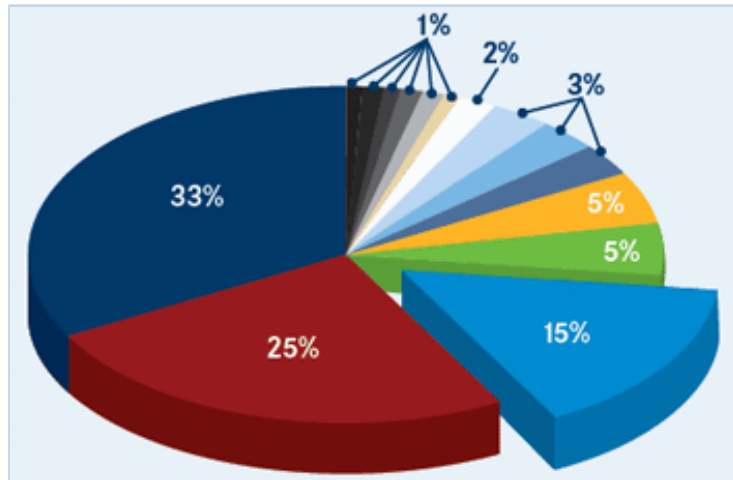
11 2012



10 2013



EGFRmut NSCLC mit  
kleinzelliger "Transformation"



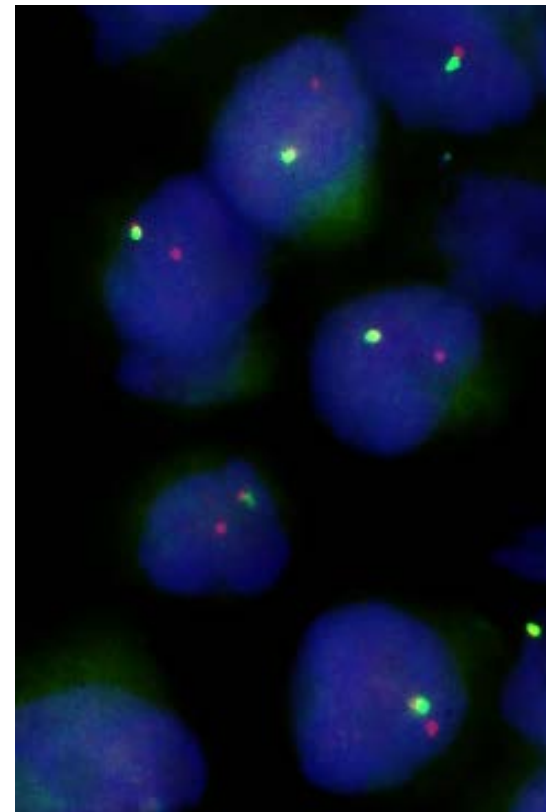
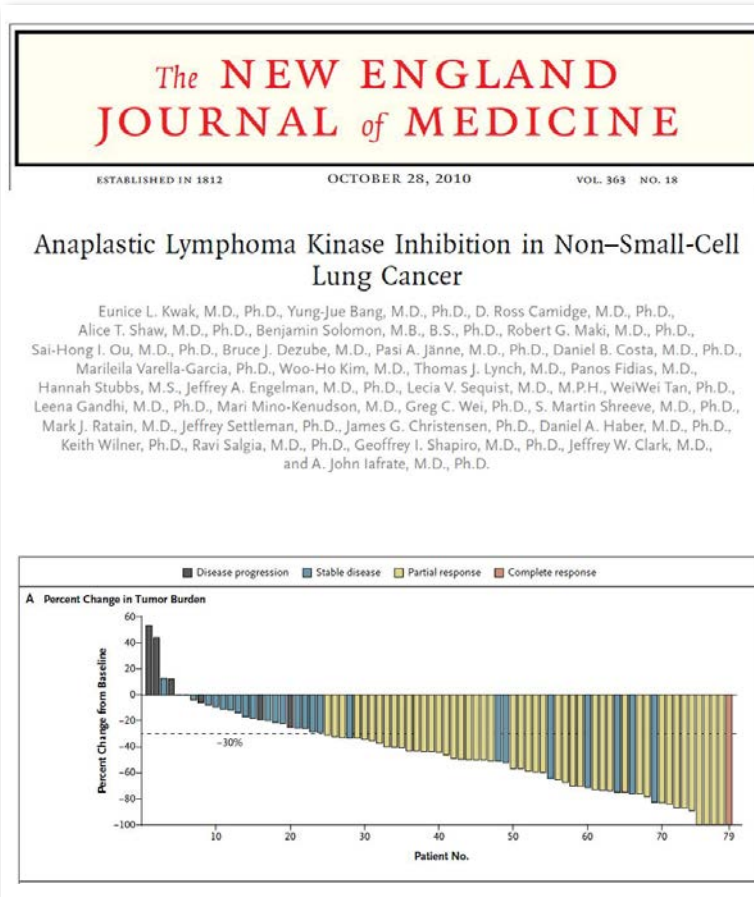
Gene	Alteration	Frequency in NSCLC
<a href="#">AKT1</a>	Mutation	1%
<a href="#">ALK</a>	Rearrangement	3–7%
<a href="#">BRAF</a>	Mutation	1–3%
<a href="#">DDR2</a>	Mutation	~4%
<a href="#">EGFR</a>	Mutation	10–35%
<a href="#">EGFR1</a>	Amplification	20%
<a href="#">HER2</a>	Mutation	2–4%
<a href="#">KRAS</a>	Mutation	15–25%
<a href="#">MEK1</a>	Mutation	1%
<a href="#">MET<sup>a</sup></a>	Amplification	2–4%
<a href="#">NRAS</a>	Mutation	1%
<a href="#">PIK3CA</a>	Mutation	1–3%
<a href="#">PTEN</a>	Mutation	4–8%
<a href="#">RET</a>	Rearrangement	1%
<a href="#">ROS1<sup>a</sup></a>	Rearrangement	1%

Key:  
 Drugs approved in NSCLC.  
 Drugs approved in NSCLC but for other molecular subtype.  
 Drugs approved in other cancer.  
 Drugs in clinical development.

# ALK Testung

2010 NEJM Veröffentlichung

ab Januar 2011 ALK FISH  
Testung in Luzern



# ALK Testung

**2011** Luzern hatte die grösste Zahl an ALK+ Patienten im compassionate use Programm für Crizotinib in der Schweiz

**2012** reguläre Zulassung von Crizotinib

**2013** Luzern testet routinemässige ALK mit FISH *und* IHC (Ventana-Roche)

**ONKOLOGIE**

Original Article · Originalarbeit

Onkologie 2013;36:000  
DOI: 10.1159/000351163

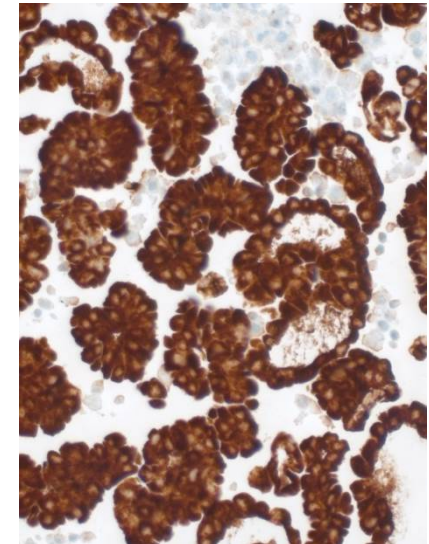
Published online: April 30, 2013

## Experience in Integrating *ALK* Testing and Crizotinib into the Routine Treatment of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

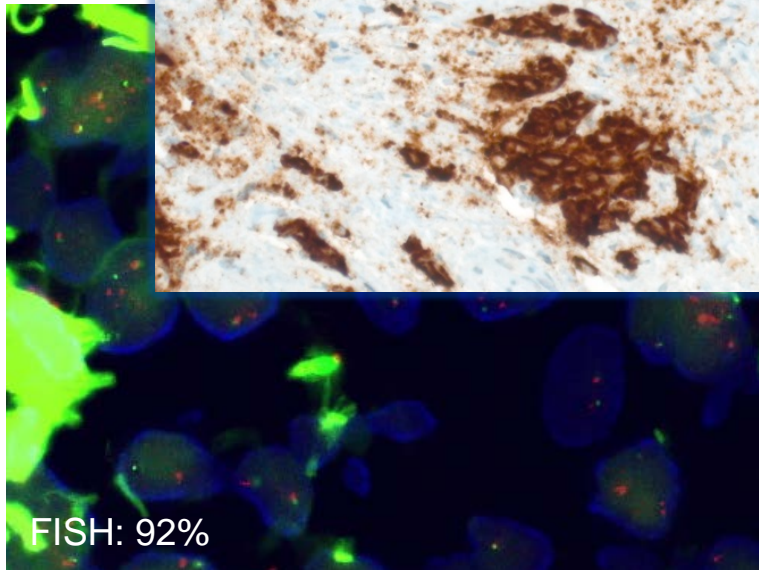
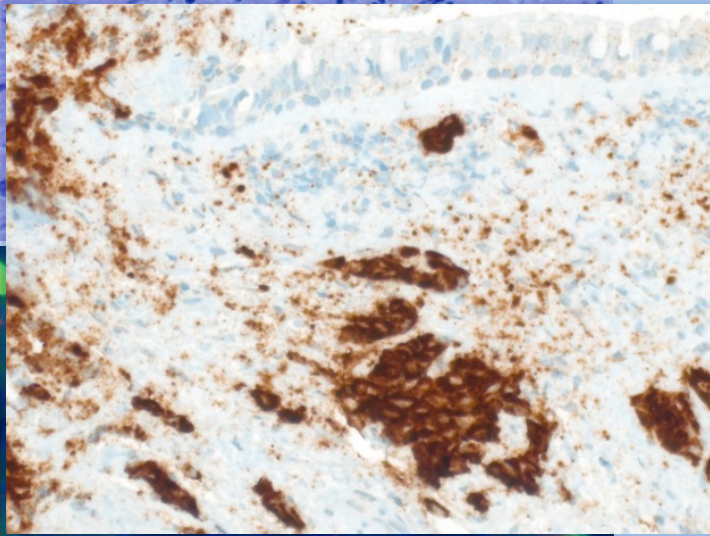
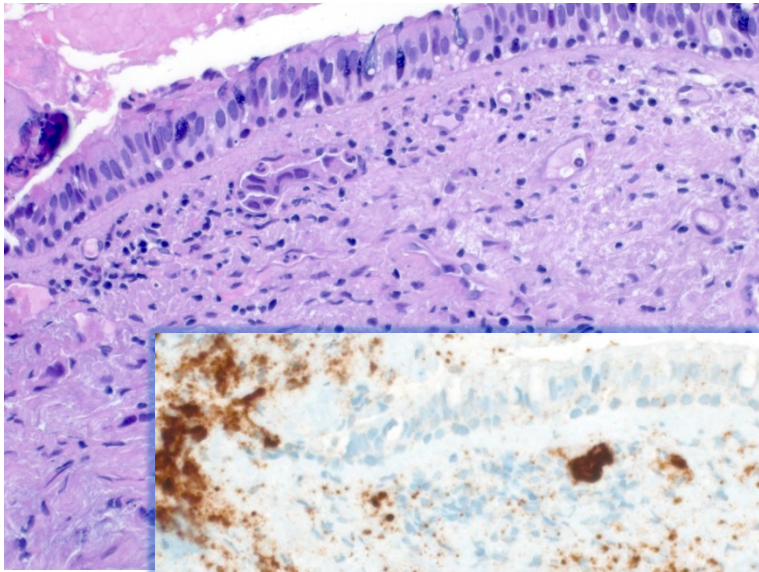
Oliver Gautschi<sup>a</sup> Hubert Schefer<sup>b</sup> Christian Riklin<sup>a</sup> Klaus Strobel<sup>c</sup> Joachim Diebold<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine, Medical Oncology, Cantonal Hospital, <sup>b</sup>Oncocentre, Hirslanden Klinik St. Anna,

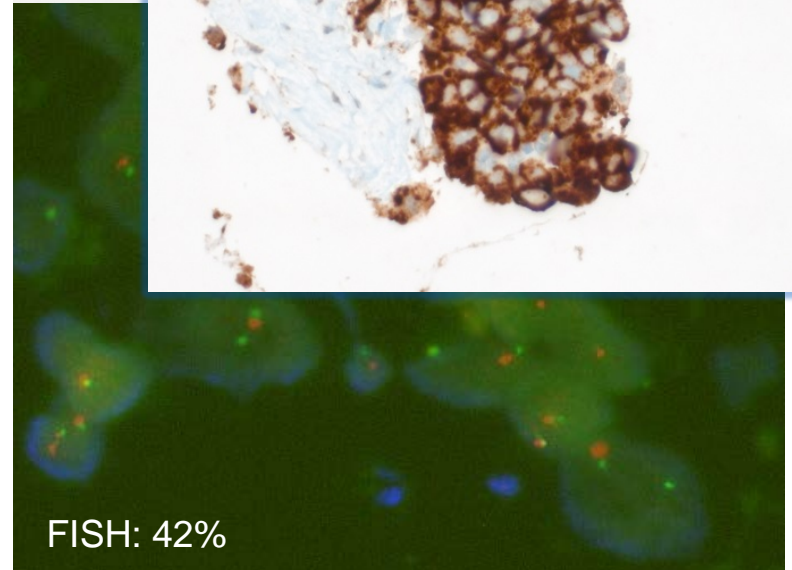
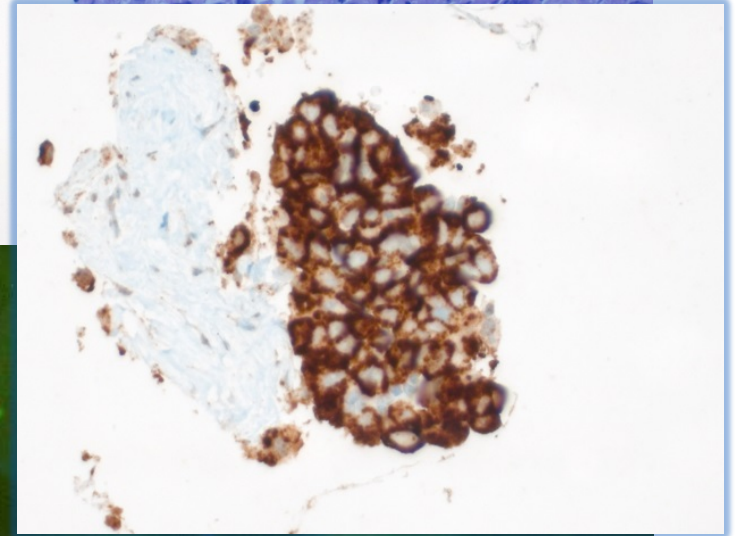
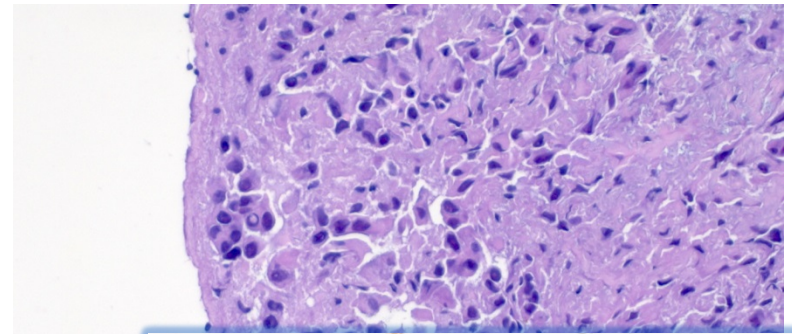
<sup>c</sup>Institute of Nuclear Medicine, Cantonal Hospital, <sup>d</sup>Institute of Pathology, Cantonal Hospital, Lucerne, Switzerland



# ALK Immunhistologie besonders für Biopsien geeignet



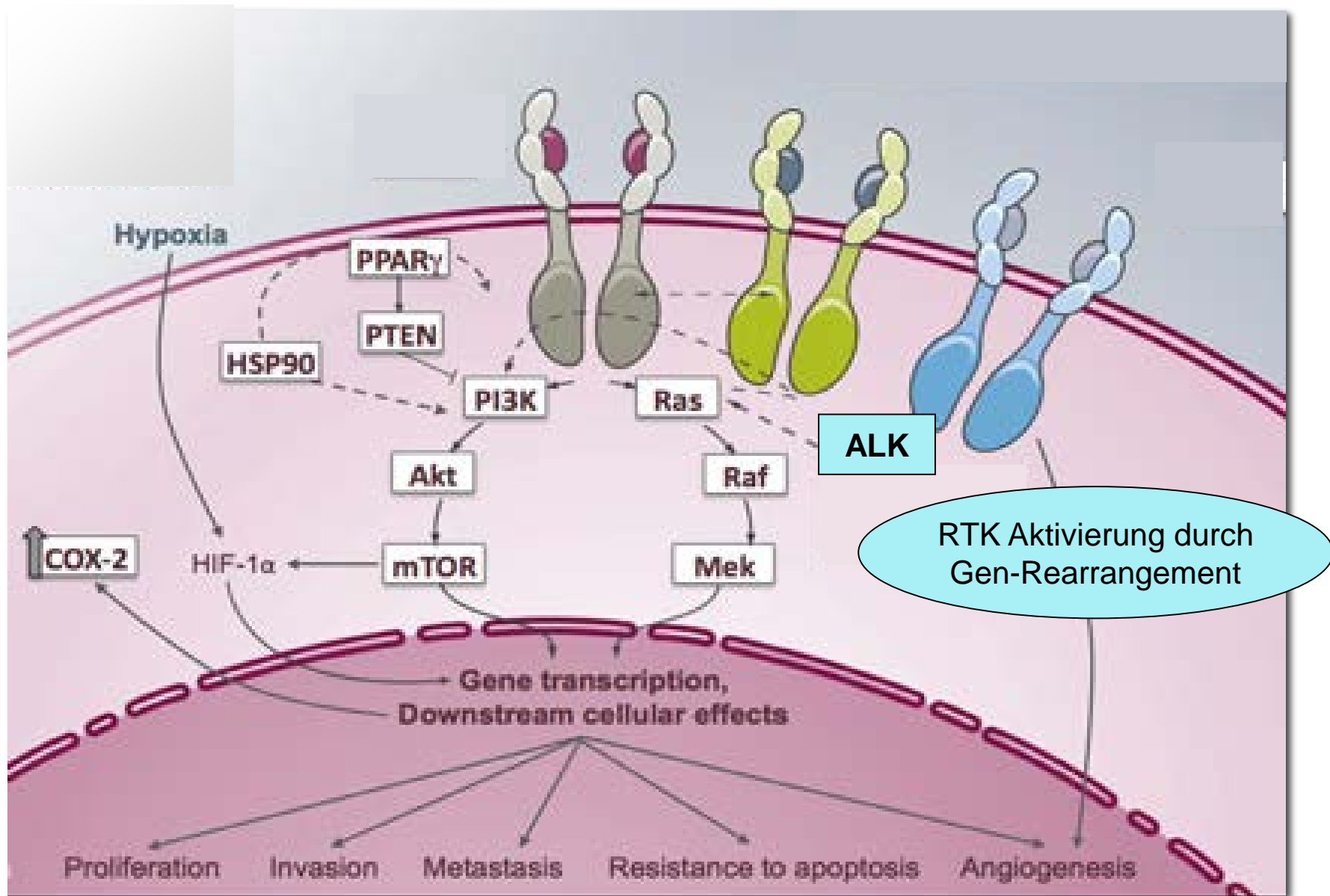
FISH: 92%



FISH: 42%

Hohe Übereinstimmung von ALK FISH und ALK Immunhistologie (Ventana D5F3)

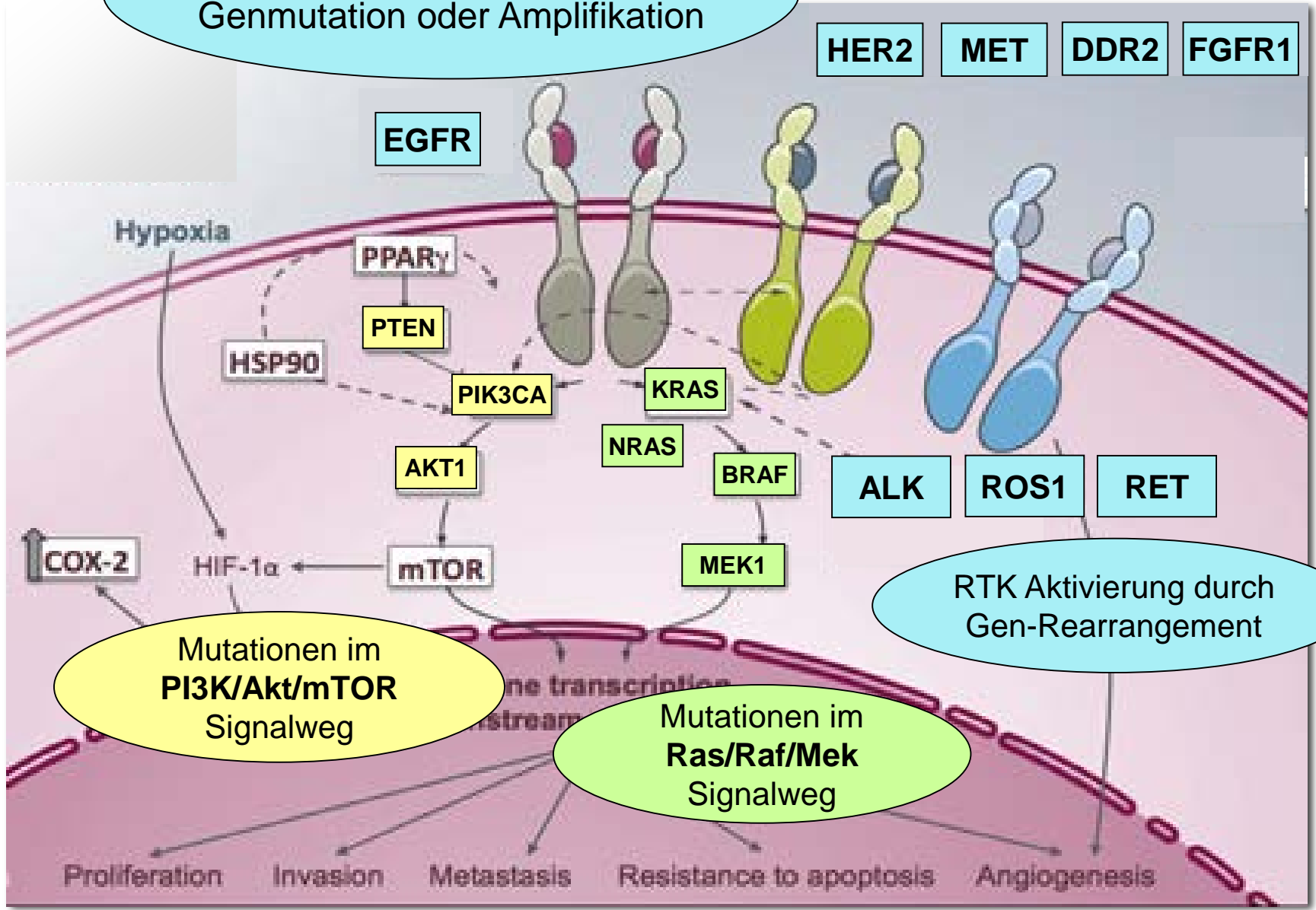
# Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) und ihre Signalkaskaden



# Molekulare Veränderungen in NSCLC

RTK Aktivierung durch Genmutation oder Amplifikation

HER2 MET DDR2 FGFR1



Mutationen im PI3K/Akt/mTOR Signalweg

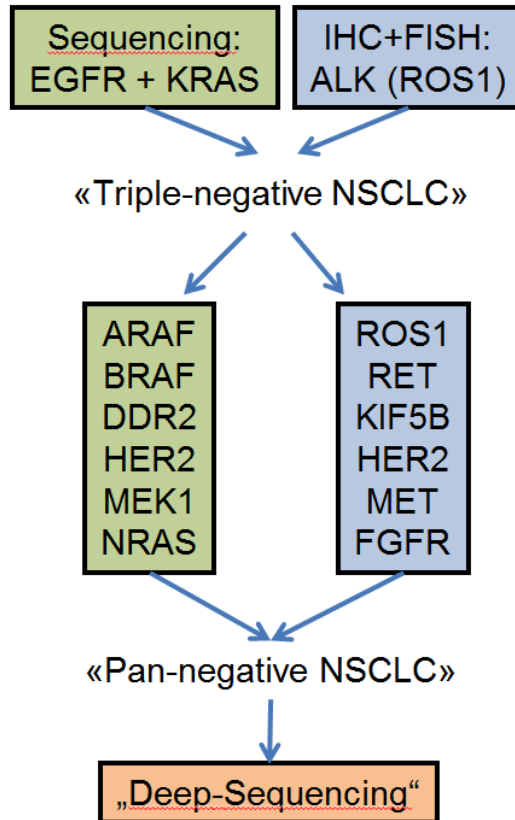
Mutationen im Ras/Raf/Mek Signalweg

RTK Aktivierung durch Gen-Rearrangement

Proliferation Invasion Metastasis Resistance to apoptosis Angiogenesis

# Molekulare Analysen von NSCLC

Luzerner Kantonsspital



JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

2013 31:1997-2003

## Lung Cancer That Harbors a *HER2* Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives

Julien Mazières, Solange Peters, Benoit Lepage, Alexis B. Cortot, Fabrice Barlesi, Michèle Beau-Faller, Benjamin Besse, Hélène Blons, Audrey Mansuet-Lupo, Thierry Urban, Denis Moro-Sibilot, Eric Dassin, Christos Chouaid, Marie Wislez, Joachim Diebold, Enriqueta Felip, Isabelle Rouquette, Julie D. Milia, and Oliver Gautschi

nalarbeit

Published online: April 30, 2013

## Experience in Integrating *ALK* Testing and Crizotinib into the Routine Treatment of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Oliver Gautschi<sup>a</sup>, Hubert Schefer<sup>b</sup>, Christian Riklin<sup>a</sup>, Klaus Strobel<sup>c</sup>, Joachim Diebold<sup>d</sup>

<sup>a</sup>ina, Switzerland

## A Patient With *BRAF* V600E Lung Adenocarcinoma Responding to Vemurafenib

Oliver Gautschi, MD,<sup>\*</sup> Chantal Pauli, MD,<sup>†</sup> Klaus Strobel, MD,<sup>‡</sup> Astrid Hirschmann,<sup>†</sup> Gert Printzen, MD,<sup>§</sup> Stefan Aebi, MD,<sup>\*</sup> and Joachim Diebold, MD<sup>†</sup>

*Journal of Thoracic Oncology* 2012 7:e23-4

## A Patient with Lung Adenocarcinoma and *RET* Fusion Treated with Vandetanib

Oliver Gautschi, MD,<sup>\*</sup> Thilo Zander, MD,<sup>\*</sup> Franziska Aebersold Keller, MD,<sup>†</sup> Klaus Strobel, MD,<sup>‡</sup> Astrid Hirschmann,<sup>†</sup> Stefan Aebi, MD,<sup>\*</sup> and Joachim Diebold, MD<sup>†</sup>

*Journal of Thoracic Oncology* 2013 8:e43-4

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

2015 33:992-9

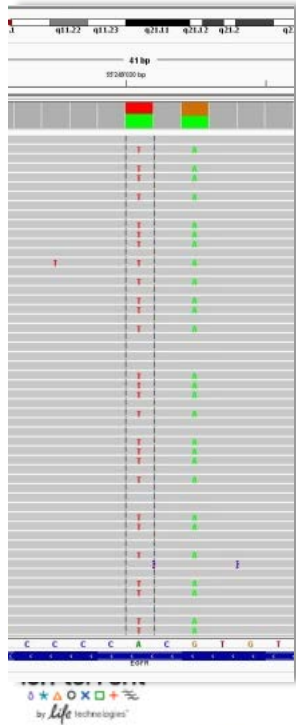
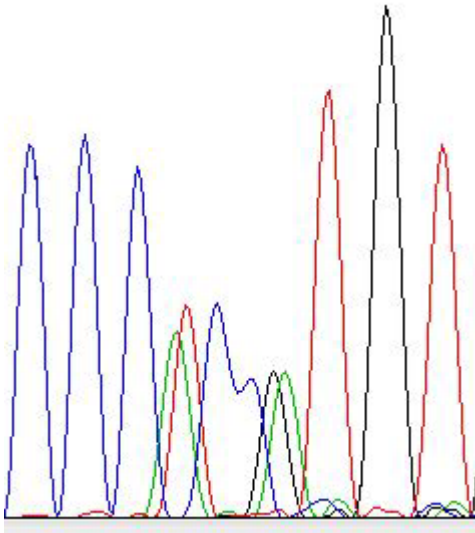
## Crizotinib Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma and a *ROS1* Rearrangement: Results From the EUROS1 Cohort

Julien Mazières, Gérard Zalcman, Lucio Crinò, Pamela Biondani, Fabrice Barlesi, Thomas Filleron, Anne-Marie C. Dingemans, Hervé Léna, Isabelle Monnet, Sacha I. Rothschild, Federico Cappuzzo, Benjamin Besse, Luc Thiberville, Damien Rouvière, Rafal Dziadziuszko, Egbert F. Smit, Jürgen Wolf, Christian Sprig, Nicolas Pecuchet, Frauke Leenders, Johannes M. Heuckmann, Joachim Diebold, Julie D. Milia, Roman K. Thomas, and Oliver Gautschi

# „Next Generation Sequencing“ (Panel-Testungen)

Methodische Basisplattform für die Molekulare Onkopathologie der Zukunft

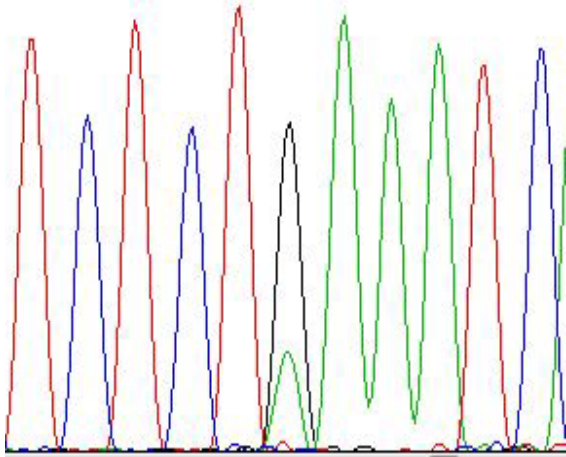
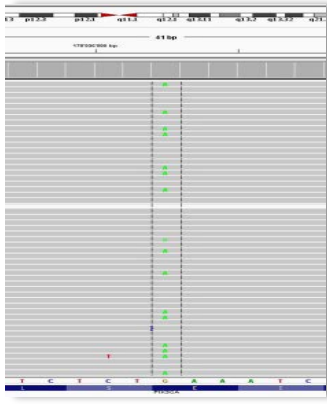
## EGFR Exon 20



codon 773:CAC>CTC  
**p.H773L**

codon 774:GTG>ATG  
**p.V774M**

## PIK3CA Exon 10



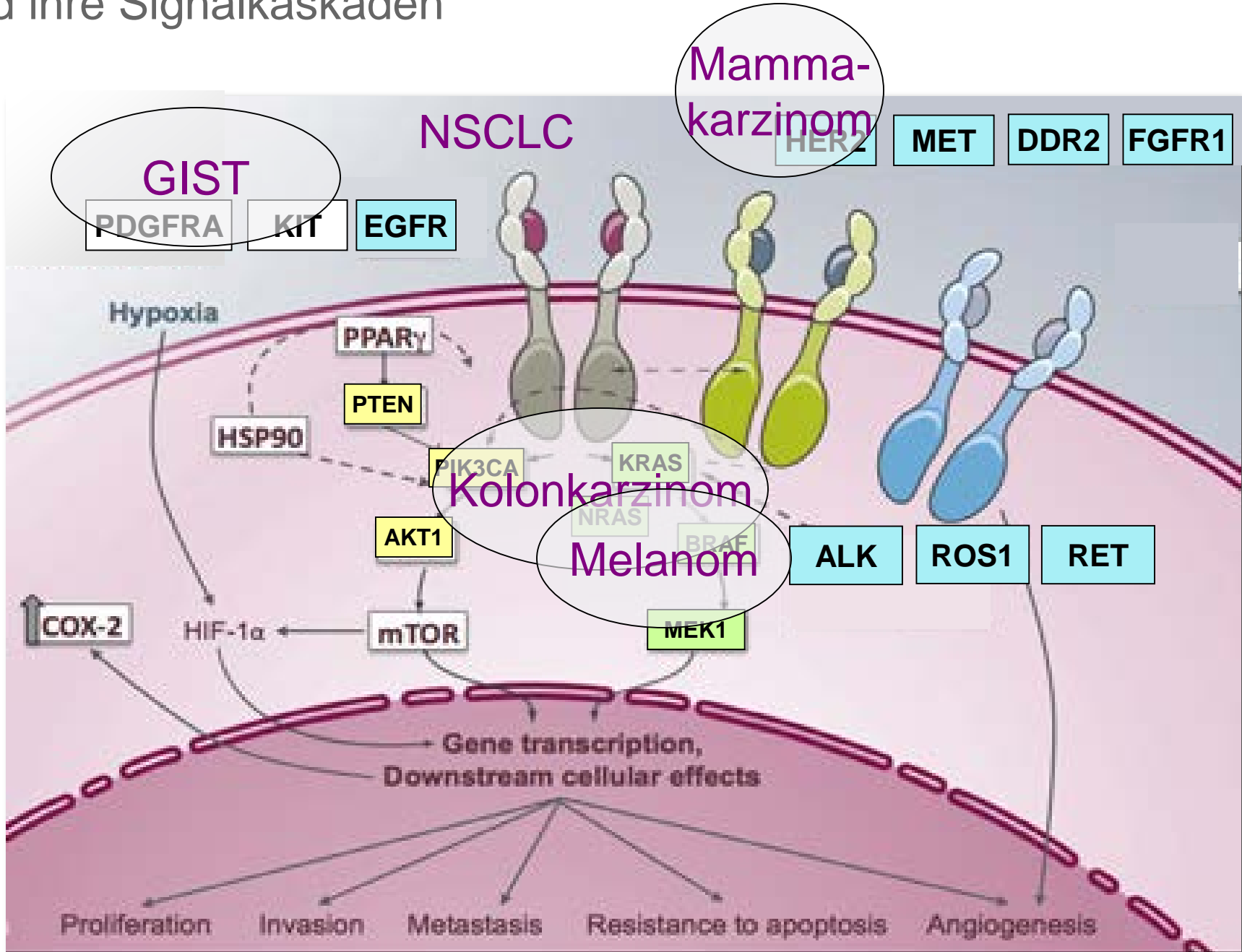
codon 542:GAA>AAA  
**p.E542K**



# Argumente für eine breite molekulare Analyse von NSCLC

- ✓ Erwartungen der Patienten („Moderne“ Medizin)
- ✓ Zugelassene Indikationen (EGFR und ALK)
- ✓ „off-label use“ (Aufgrund von Analogien oder präliminären Daten)
- ✓ Klinische Studien
  
- ✓ Epidemiologie
  - ? Informationen bezüglich Prognose und für die Wahl der Chemotherapie

# Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) und ihre Signalkaskaden



# Individualisierung von Diagnostik und Therapie

## > gezielte Auswahl von Medikamenten

- Mamma
  - ÖR (Tamoxifen, Aromatasehemmer), HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab-Emtansin)
- GIST
  - KIT (Imatinib)
- Lunge
  - EGFR (Erlotinib), ALK + ROS1 (Crizotinib)
- Melanom
  - BRAF (Vemurafenib), KIT (Imatinib)
- NH-Lymphom
  - CD20 (Rituximab), CD30 (Brentuximab-Vedotin)
- Ovarialkarzinom
  - BRCA1 oder BRCA2 (Olaparib)

# Individualisierung von Diagnostik und Therapie

> gezielte Vermeidung von Medikamenten /  
Verzicht auf Chemotherapie

- Kolon
  - KRAS + NRAS (Cetuximab)

- Mamma
  - OncotypeDx
  - EndoPredict
  - PAM50

- Prostata
  - Prolaris

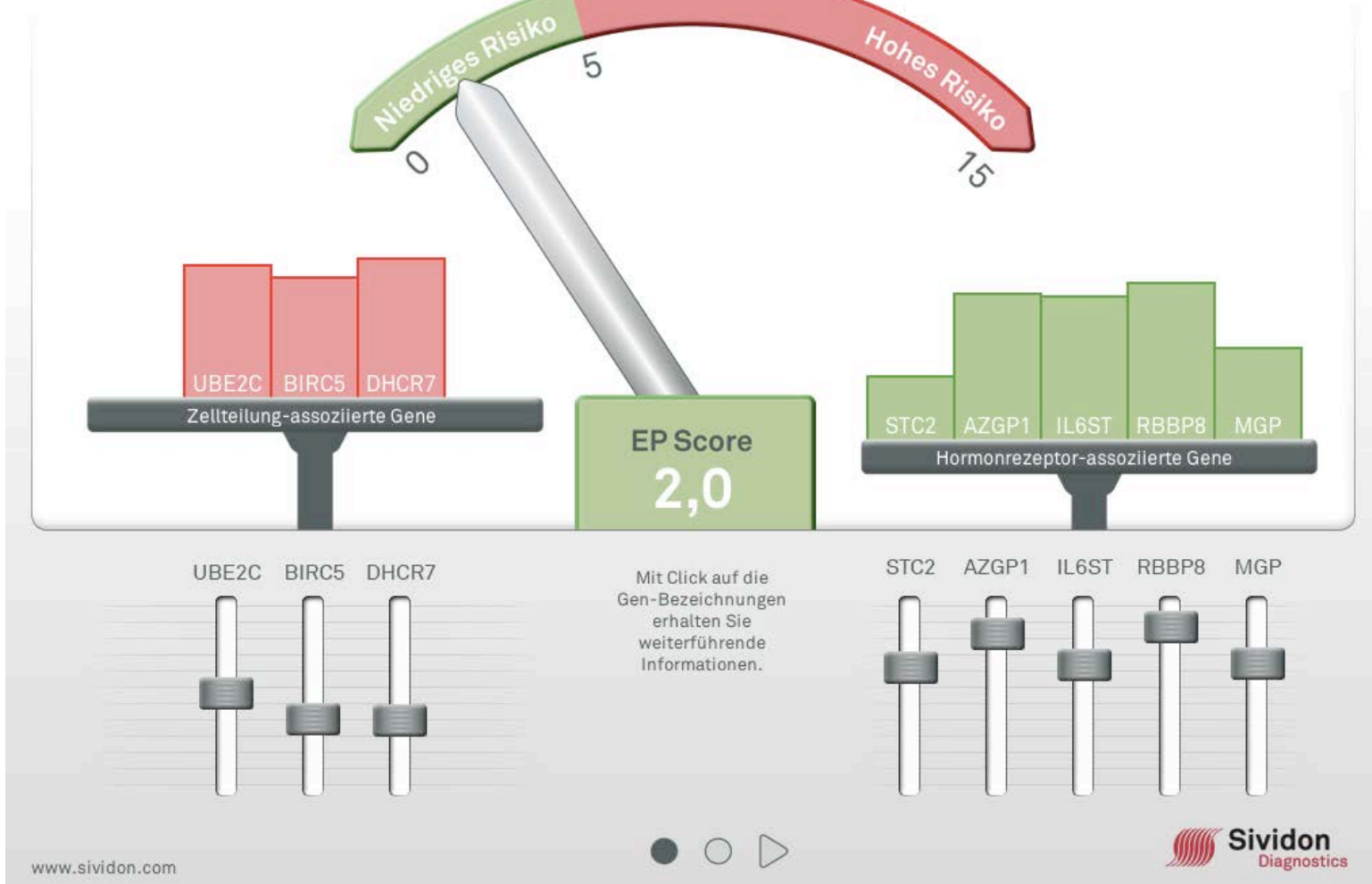


Genexpressionsanalysen  
für prognostische Aussagen



## EP Score

Der molekulare „Fingerabdruck“



www.sividon.com

**Sividon**  
Diagnostics

# EndoPredict (LU M2015.898)

## EP-Score

„molekularer Fingerabdruck“



## Klinische Parameter

Tumorgröße + Nodalstatus

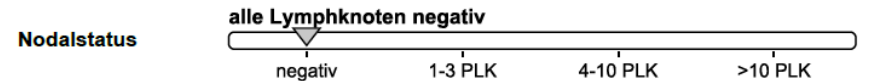
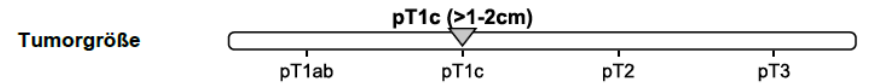
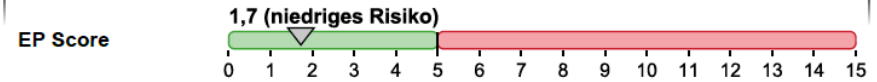


## EPclin-Score

**Bei adjuvanter endokriner Therapie mit Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitor von mindestens 5 Jahren besteht ein Risiko von 2% für Fernmetastasen innerhalb der nächsten 10 Jahre.**

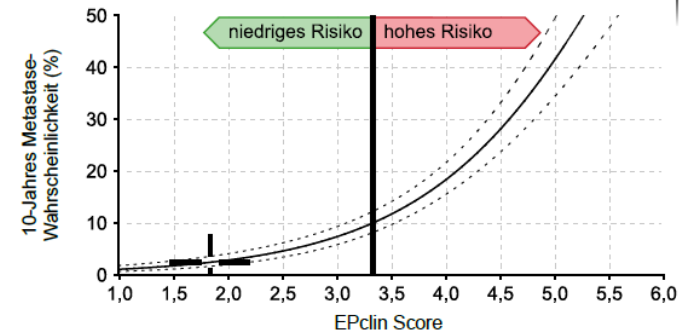
### Tumoreigenschaften

CE



### Risikoeinschätzung nach EPclin

EPclin kombiniert den EP Score, die Tumorgröße und die Anzahl positiver Lymphknoten zu einem Score überlegener Vorhersagekraft.



EPclin Score

1,8

EPclin 10J-Risiko\*

2%

EPclin Klasse

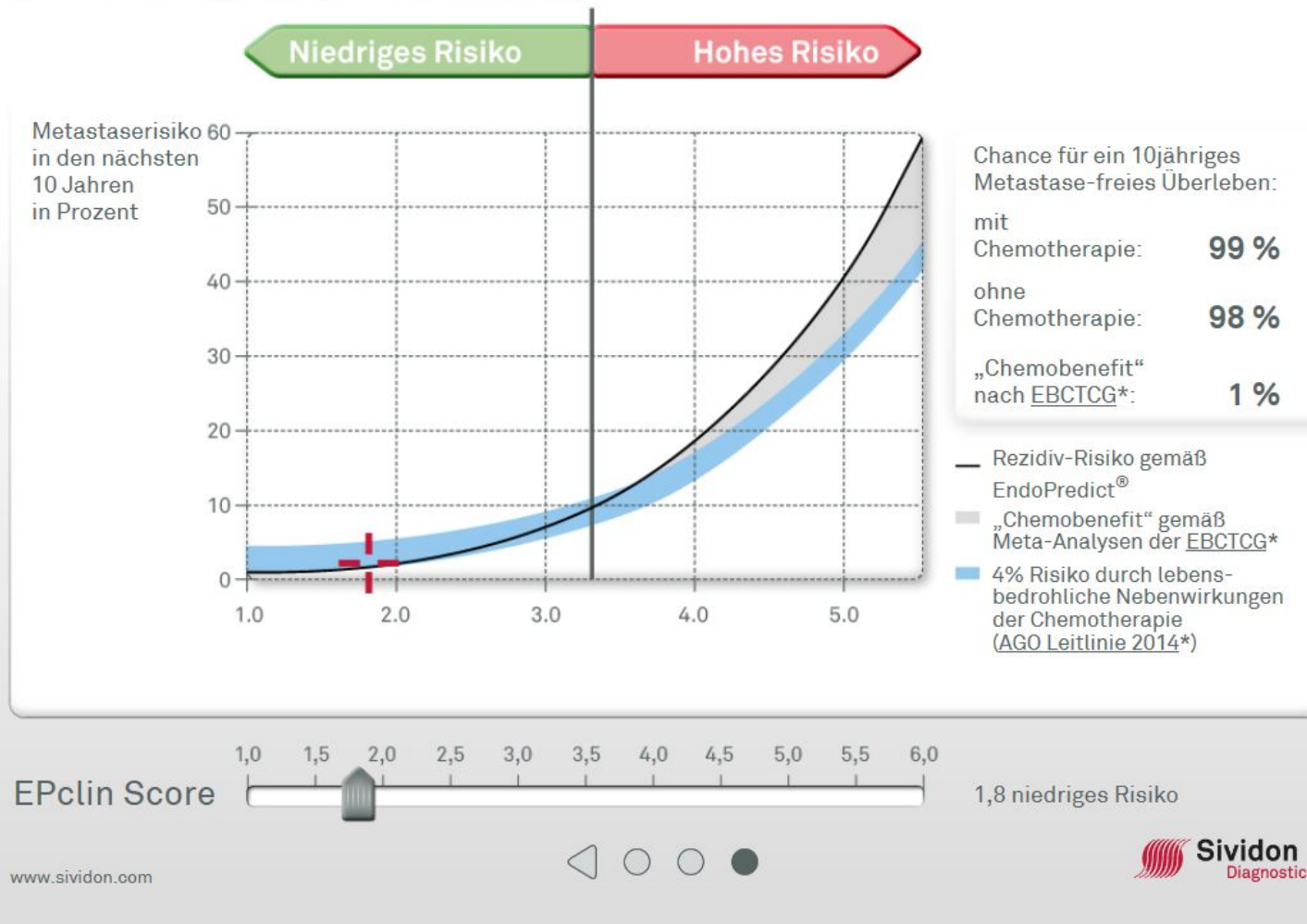
niedriges Risiko

\*Die Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastase innerhalb von 10 Jahren bei Patientinnen mit 5-jähriger endokriner Behandlung ist 2%.

# EndoPredict (LU B2015.898)

## „Chemobenefit“

gemäß Meta-Analysen der EBCTCG, Lancet 2012\*



# Zusammenfassung

- Molekulare Pathologie ist die Grundlage für wesentliche Erfolge in der modernen „personalisierten“ Onkologie
- Patienten profitieren schon heute von treffgenauem Einsatz der Medikamente und Chemotherapien
- Zuverlässige Biomarker mit prädiktivem Wert erfordern heute und in Zukunft
- → Qualitätsgesicherte Molekularpathologische Diagnostik
- → Klinische Studien zu Etablierung und Validierung sowie zur Anwendung der entsprechenden Therapien