

WPK Academy

Update moderner thorakaler Onkologie: 5 Jahre VICTO 13.4.2024

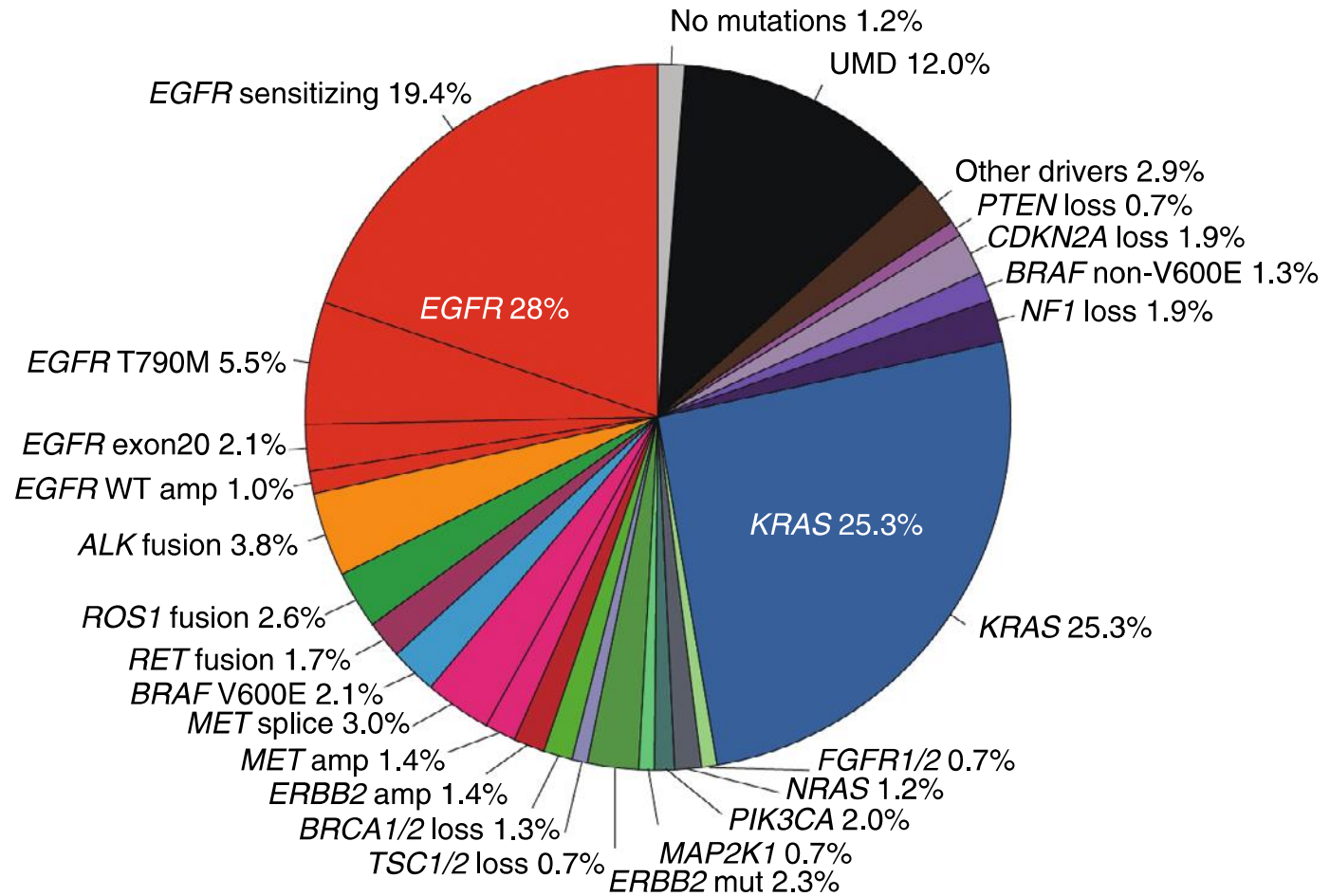
Neue molekular gezielte Therapien beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom

ao. Univ. Prof. Dr. Wolfgang J. Köstler, PhD

Inhalt

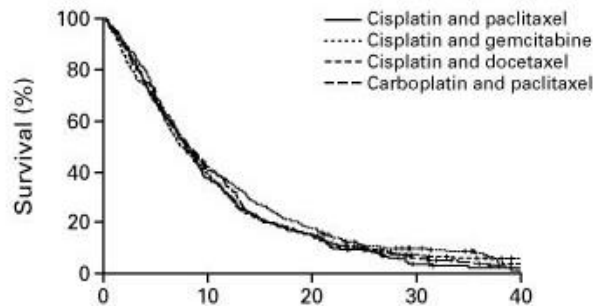
- Treibermutationen beim NSCLC
- Bedeutung zielgerichteter Therapien und (Chemo)Immuntherapie bei Treibermutationen
- Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit bei NSCLC mit Treibermutationen
- Diagnostische Fallstricke anhand von Patientinnen

NSCLC: Treiberaberrationen



Bedeutung zielgerichteter Therapie

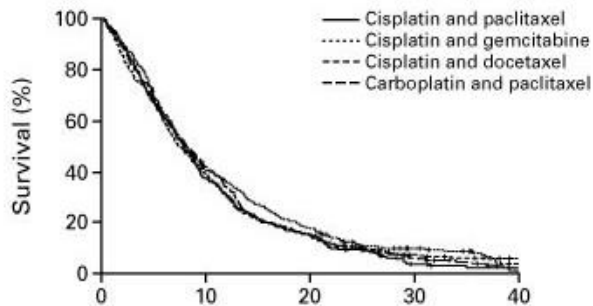
ECOG E1594



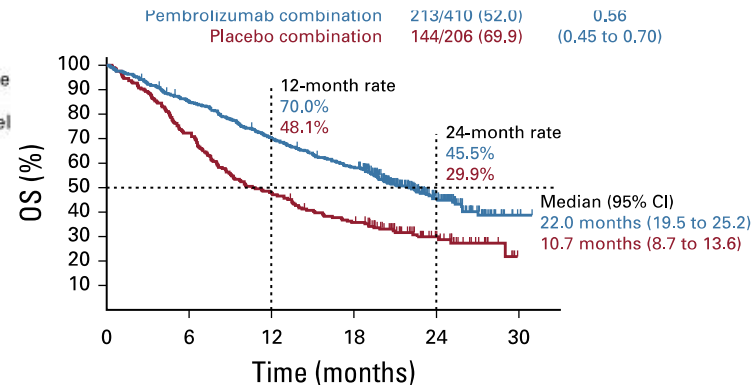
ORR 20-30%,
PFS 5-6 Monate,
OS 8-10 Monate
2-Jahresüberleben 11%

Bedeutung zielgerichteter Therapie

ECOG E1594



Keynote-189



ORR 20-30%

PFS 5-6 Monate

OS 8-10 Monate

2-Jahresüberleben 11%

ORR 48% vs 20%

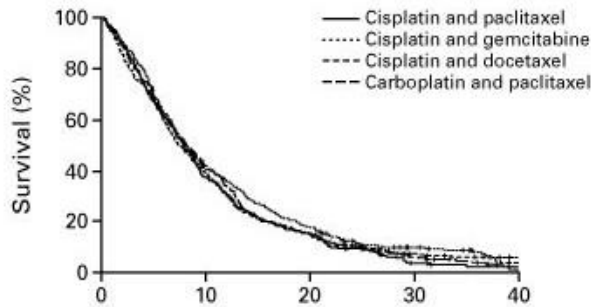
PFS 9 vs 4.9 Monate

OS 22 vs 11 Monate

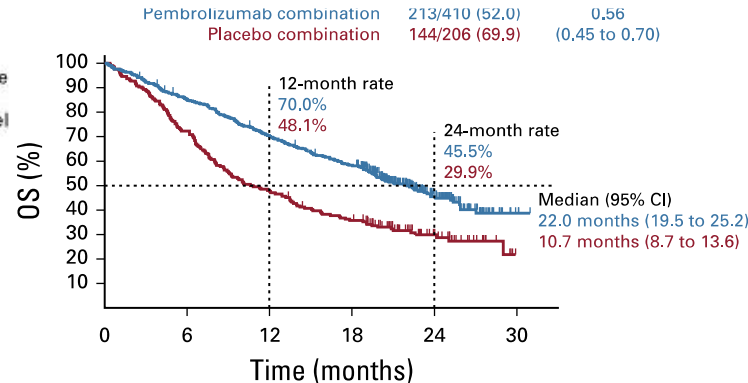
2-Jahresüberleben 46 % vs 30%

Bedeutung zielgerichteter Therapie

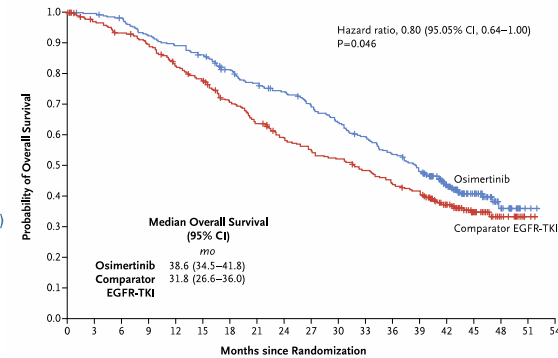
ECOG E1594



Keynote-189



FLAURA

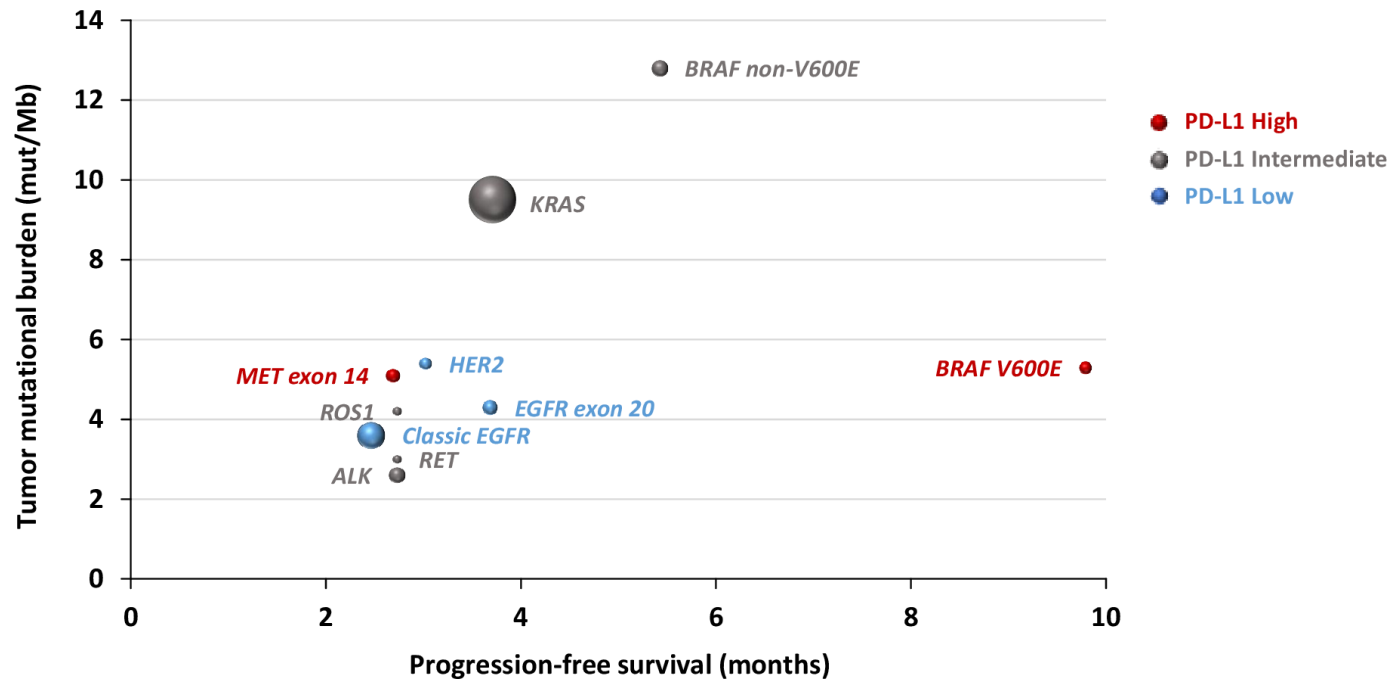


ORR 20-30%,
PFS 5-6 Monate,
OS 8-10 Monate
2-Jahresüberleben 11%

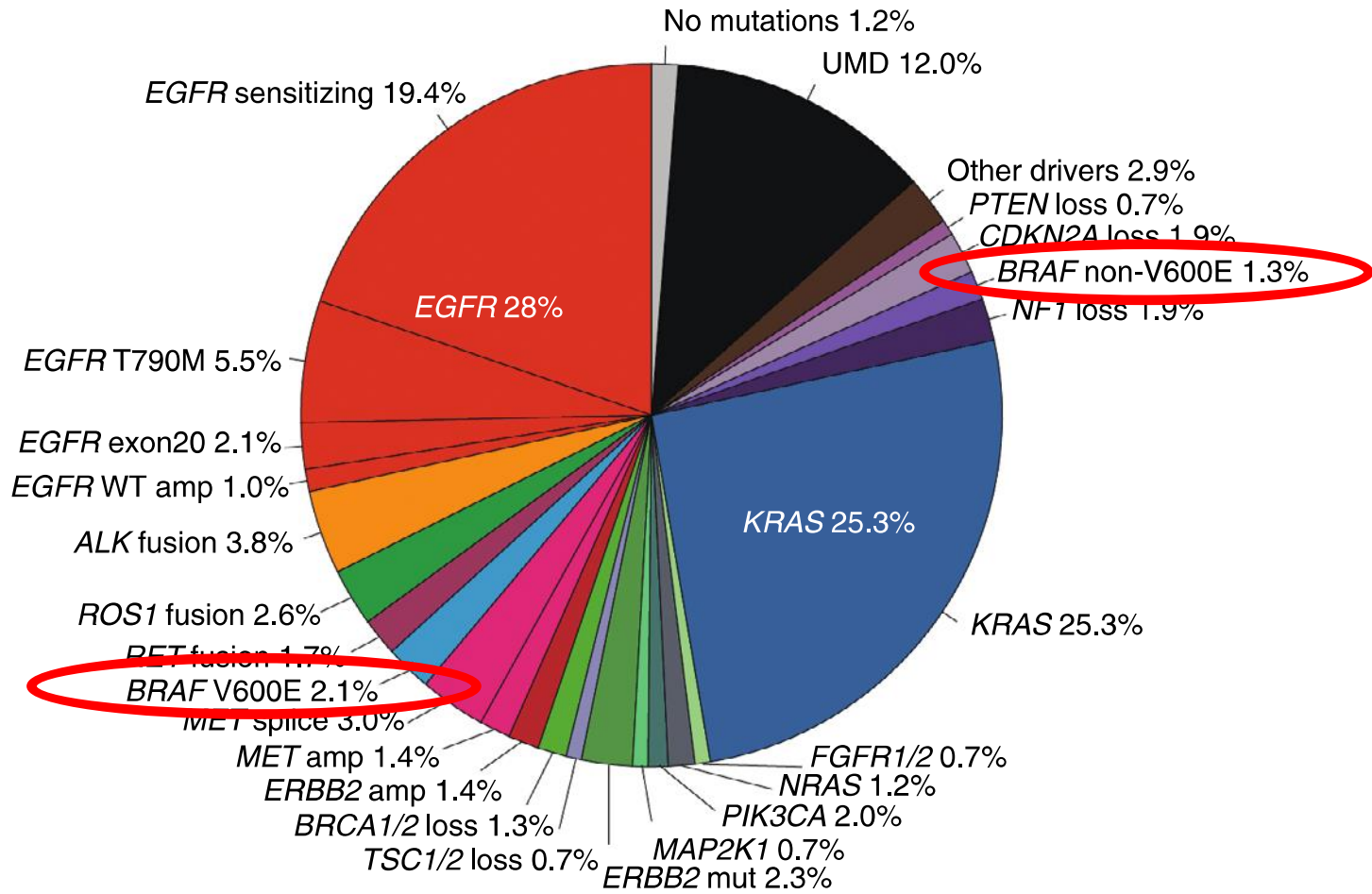
ORR 48%
PFS 9 Monate
OS 22 Monate
2-Jahresüberleben 46%

ORR 80%
PFS 19 Monate
OS 39 Monate
2-Jahresüberleben 74%

Progressionsfreies Überleben unter Immuntherapie in Abhängigkeit von der Treibermutation

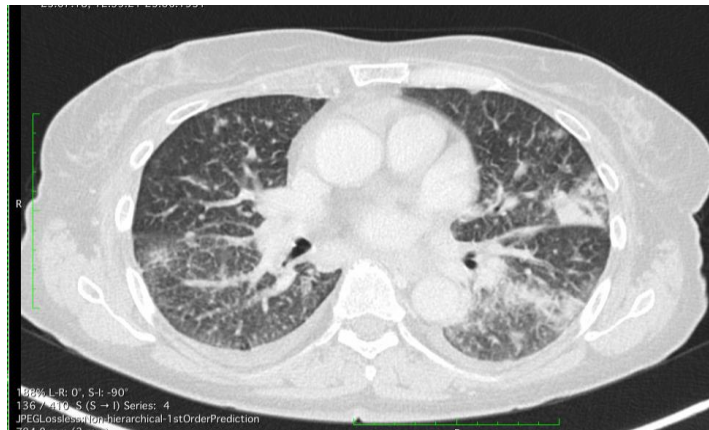


Bronchuskarzinom: BRAF Mutationen



Patientin F.I.

- Nieraucherin, 67a, Hypertonie, ECOG PS1
- 7/2018 Belastungsdyspnoe
- Diagnose: Adenoca. IVB (Pleura, Knochen, Lymphknoten), PD-L1 TPS 90%



Kommentar:

Tumorzellgehalt: 40 %.

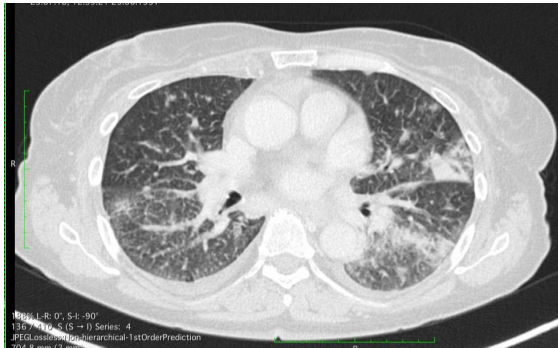
Diagnose:

Oncomine Focus Assay (DNA inkl. Genkopienanalyse/RNA): es wurde folgende pathogene Mutation detektiert:

BRAF (Exon 15): Referenzsequenz: NM_004333.4:c.1799T>A p.(Val600Glu)
Allele_Freq 7,7%

Patientin F.I.

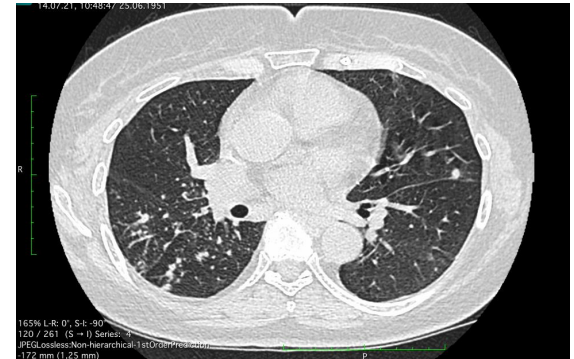
07/2018 Start KN-189



1/2019



7/2021



Methode:

Isolation von zellfreier DNA aus Plasma

NGS sequencing of the following genes (T15 Illumina):

AKT1, BRAF, EGFR, ERBB2, FOXL2, GNA11, GNAQ, KIT, KRAS, MET, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RET TP53

Resultat:

BRAF c.1799T>A p.Val600Glu (2.1% variant frequency)

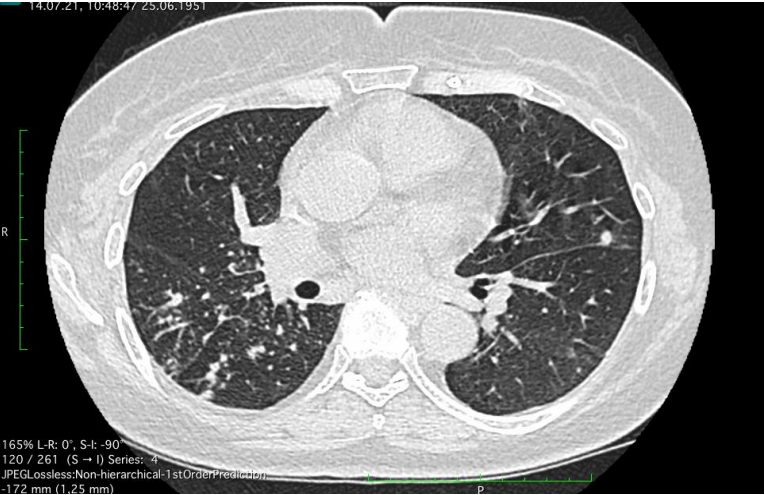
Interpretation:

Die liquid biopsy wies die bekannte Hotspot Mutation in BRAF auf.

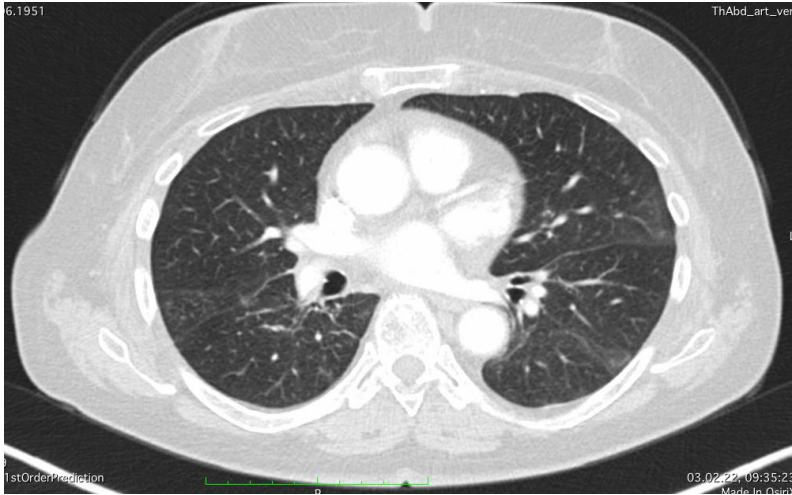
Der Anteil der Tumor DNA dürfte bei 3-4% liegen, somit ist davon auszugehen, dass die freie Tumor DNA nahezu zur Gänze die bekannte Hotspot Mutation in BRAF aufweist.

Patientin F.I.

7/2021: Start BRAFi/MEKi

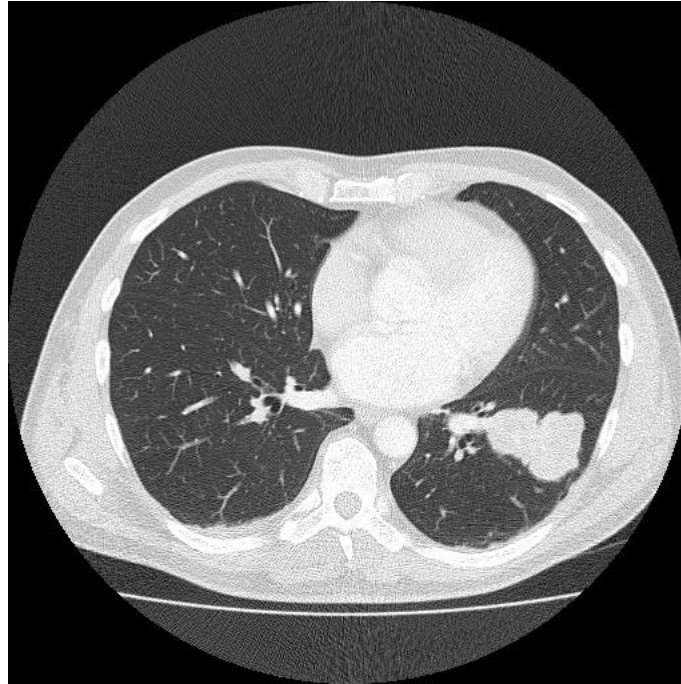


2/2022



J.J., geb. 1949

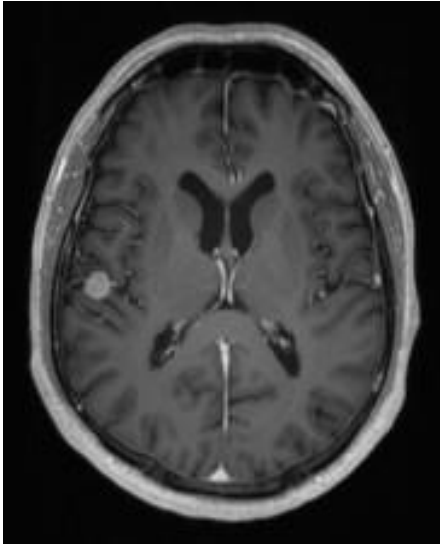
August 2016



Histologie: '...Der 3:6:4,5cm messende, zentral ausgeprägt nekrotische Tumor entspricht einem Osteosarkom (eher metastatisch als Primärtumor).'

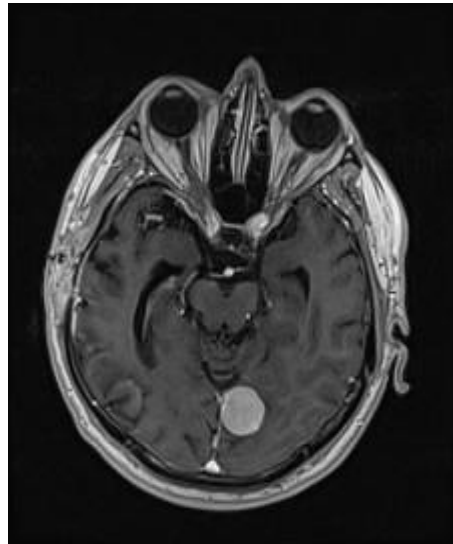
J.J., geb. 1949

7&9/2017



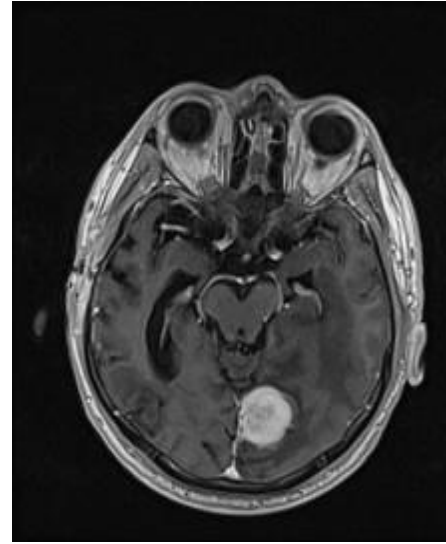
2x Metastasektomie

12/2017



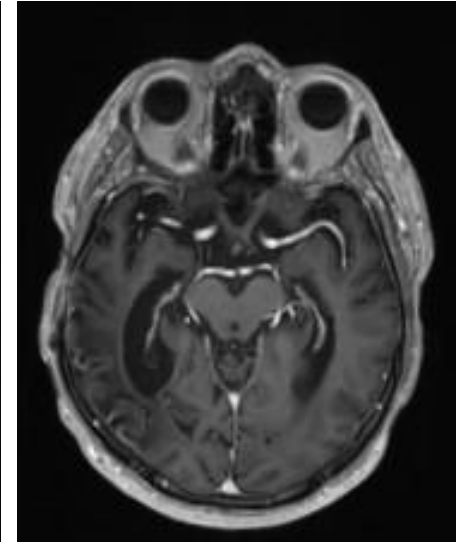
Ganzhirnbestrahlung

2/2018



Start BRAF- & MEKi

2/2019



Komplette Remission

2nd Opinion: Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)

Diagnose:

DNA/RNA Sequenzierung mit OncoPrint Comprehensive Assay v1 (144 Genpanel): Es wurden folgende Mutationen bzw. Varianten detektiert.

1. Pathogene/wahrscheinlich pathogene Mutationen:

BRAF (Exon15): Referenzsequenz: NM_004333.4:c.T1799T>A p. (Val600Glu) Allele_Freq_(%): 60,5.

CDKN2A (Exon2): Referenzsequenz: NM_000077.4:c.237_238delCCinsTT p.((pArg80*) Allele_Freq_(%): 81,3.

D.P., 48a

- Dematologin, Nikotin 20-30/d
- 4/2023 supraclavikulärer Lymphknoten links
- Diagnose: Adenoca. der Lunge IIIB (cT1 pN3 cM0)

D.P.: Histologie und Molekularpathologie

Diagnose:

Lymphknotenmetastase eines wenig differenzierten Adenokarzinom G3, histomorphologisch und immunhistochemisch vereinbar mit einem Adenokarzinom der Lunge.

PD-L1 (Klon 263): TPS: 10

ALK 1: positiv.

Abschließende Gesamtbeurteilung der NGS-Mutationsanalyse (FFPE-Gewebeblock):

In MET folgende Mutation nachweisbar: c.3314-1G>T; Splice Variante (SSP:5) (10%)

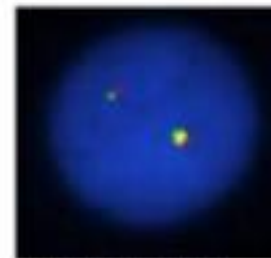
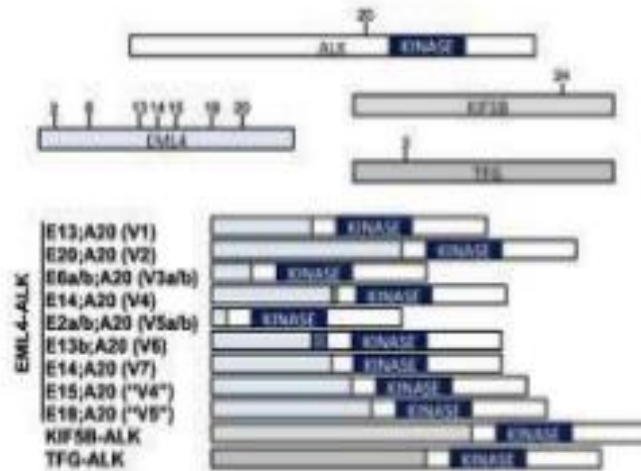
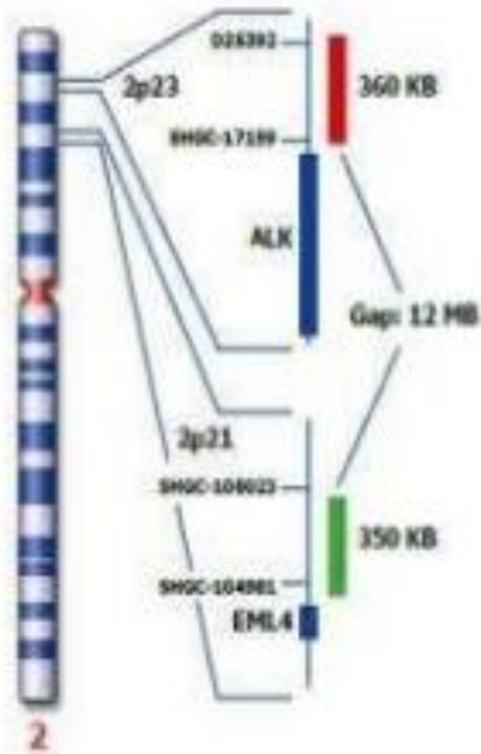
In RET folgende Mutation nachweisbar: p.(Pro914Gln); Exon 16 (13%)

In EGFR, KRAS, BRAF, TP53 und STK11 keine Mutation nachweisbar, Tumoranteil: 60%;

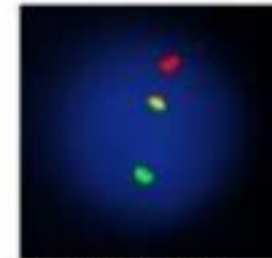
Abschließende Gesamtbeurteilung der Fusionstranskript-Analyse (FFPE-Gewebeblock):

In 51 untersuchten Genen kein Fusionstranskript nachweisbar.

ALK-translozierte Bronchuskarzinome



Typical two-fusion probe signals seen in normal ALK.



Break apart signal pattern in rearranged ALK.

D.P.: Lösung

Diagnose:

Lymphknotenmetastase eines wenig differenzierten Adenokarzinom G3, histomorphologisch und immunhistochemisch vereinbar mit einem Adenokarzinom der Lunge.

PD-L1 (Klon 263): TPS: 10

ALK 1: positiv.

Abschließende Gesamtbeurteilung der NGS-Mutationsanalyse (FFPE-Gewebeblock):

In MET folgende Mutation nachweisbar: c.3314-1G>T; Splice Variante (SSP:5) (10%).

In RET folgende Mutation nachweisbar: p.(Pro914Gln); Exon 16 (13%).

In EGFR, KRAS, BRAF, TP53 und STK11 keine Mutation nachweisbar. Tumoranteil: 60%;

Abschließende Gesamtbeurteilung der Fusionstranskript-Analyse (FFPE-Gewebeblock):

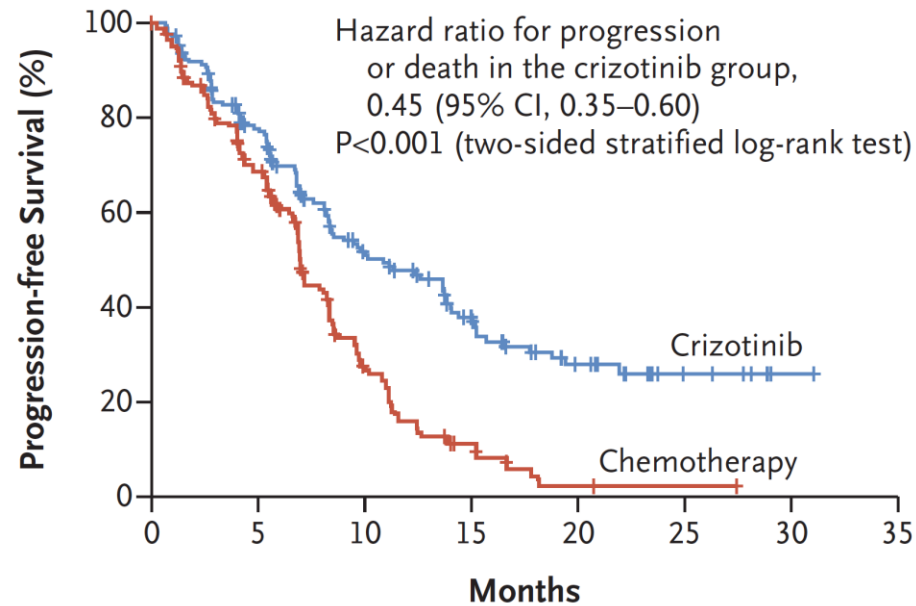
In 51 untersuchten Genen kein Fusionstranskript nachweisbar.

Der ALK FISH-Befund ist positiv, ALK-Translokation nachweisbar.

Kommentar:

16.16.2023 - Kommentar: Der ALK FISH-Befund ist positiv. Die Diskrepanz zum Vorbefund, bei welchem mittels NGS-basierter Fusionstranskript-Analyse kein ALK Fusionstranskript nachgewiesen werden konnte, erklärt sich durch die fehlende Abdeckung des Bruchpunktes auf dem amplicon-basierten NGS-Panel

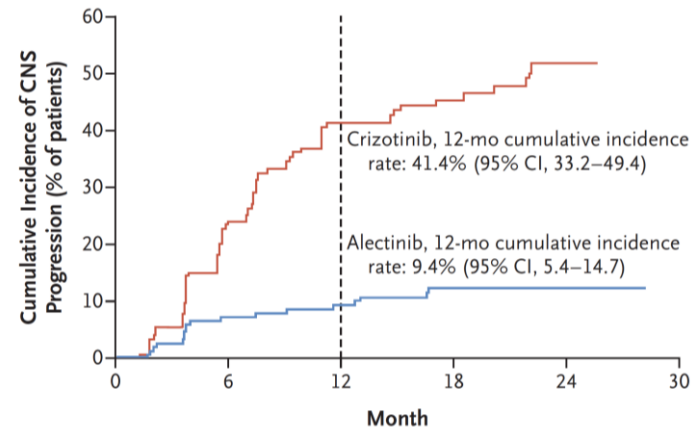
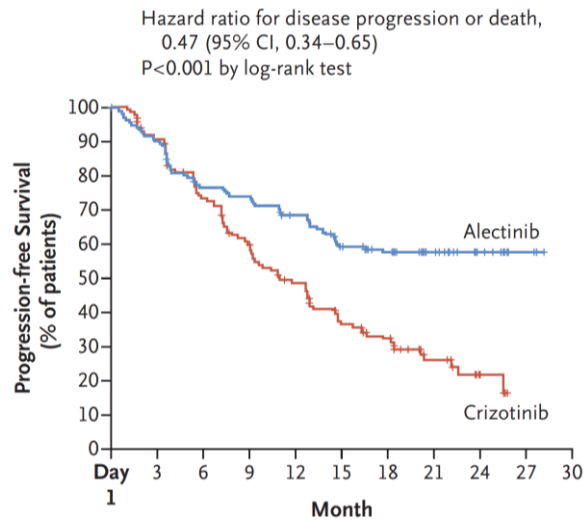
ALK-translozierte Bronchuskarzinome: Erstgenerations-Tyrosinkinaseinhibitor Crizotinib



No. at Risk

Crizotinib	172	120	65	38	19	7	1	0
Chemotherapy	171	105	36	12	2	1	0	0

ALK-translozierte Bronchuskarzinome: Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitor Alectinib



Patientin I.H., 89a

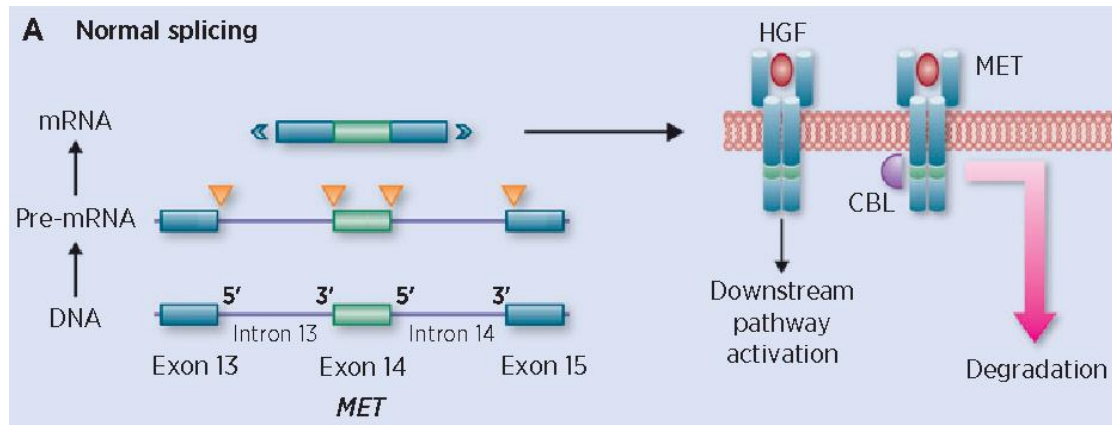
- Nieraucherin, Comorbiditäten: Osteoporose und Polyneuropathie, ECOG PS2
- 11/2021 Pulmonalembolie
- Diagnose: lepidisches Adenoca. IVB (Pleura, Knochen), PD-L1 TPS 20%
- Molekularpathologie: MET Exon14 skipping, TP53 Mutation

Patientin I.H., 89a

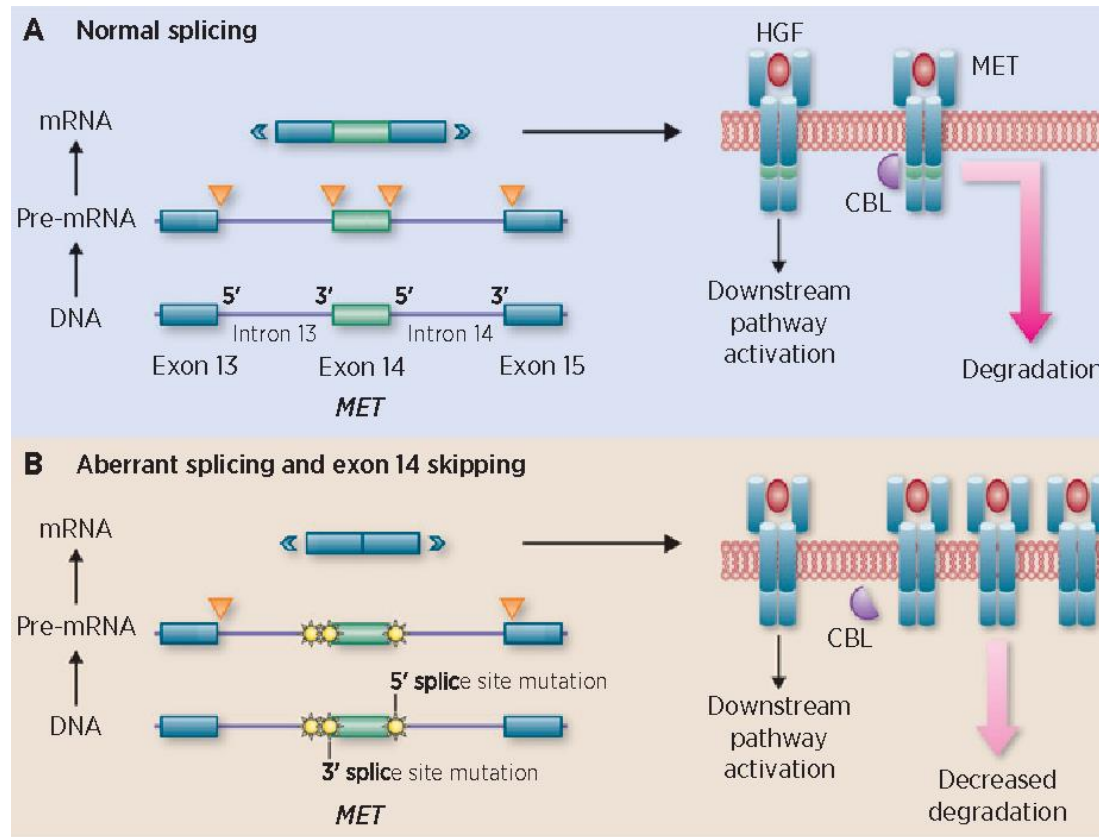
- Nieraucherin, 89a, Comorbiditäten: Osteoporose und Polyneuropathie, ECOG PS2
- 11/2021 Pulmonalembolie
- Diagnose: lepidisches Adenoca. IVB (Pleura, Knochen), PD-L1 TPS 20%
- Molekularpathologie: MET Exon14 skipping, TP53 Mutation



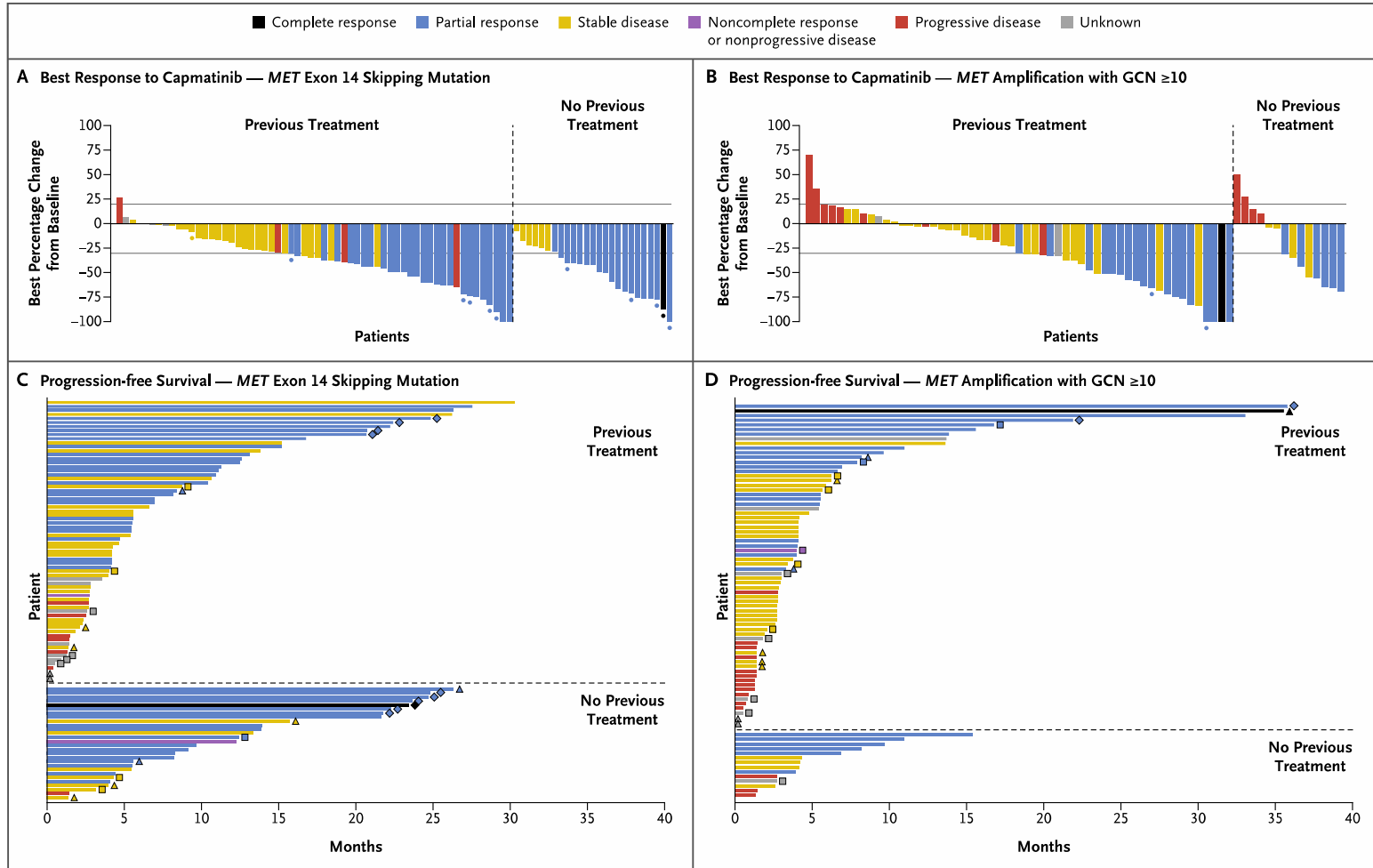
MET Exon14 skipping



MET Exon14 skipping



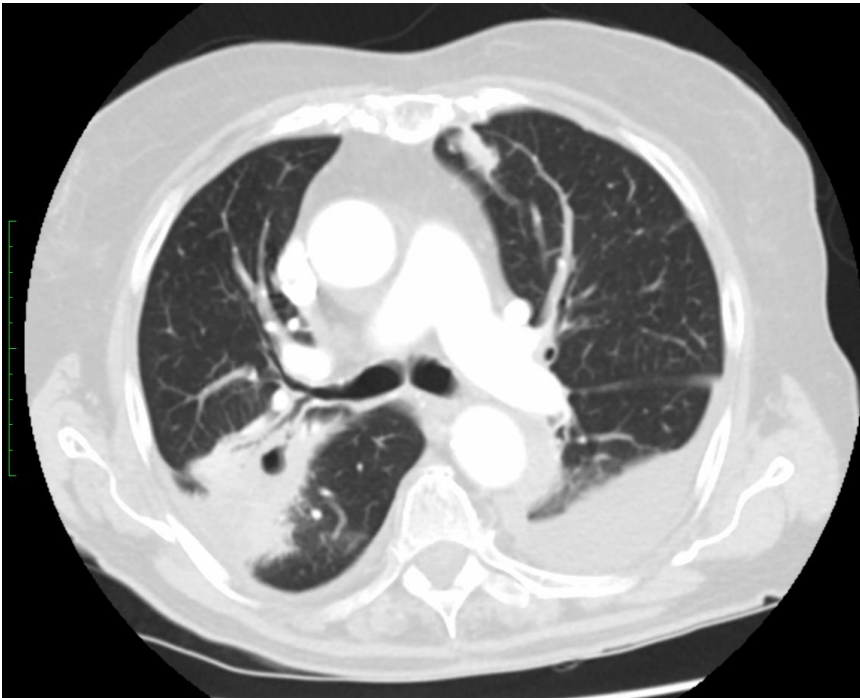
Capmatinib bei NSCLC mit MET Aberrationen



Patientin I.H., 89a

- Nieraucherin, 89a, Comorbiditäten: Osteoporose und Polyneuropathie, ECOG PS2
- 11/2021 Pulmonalembolie
- Diagnose: lepidisches Adenoca. IVB (Pleura, Knochen), PD-L1 TPS 20%
- Molekularpathologie: MET Exon14 skipping, TP53 Mutation

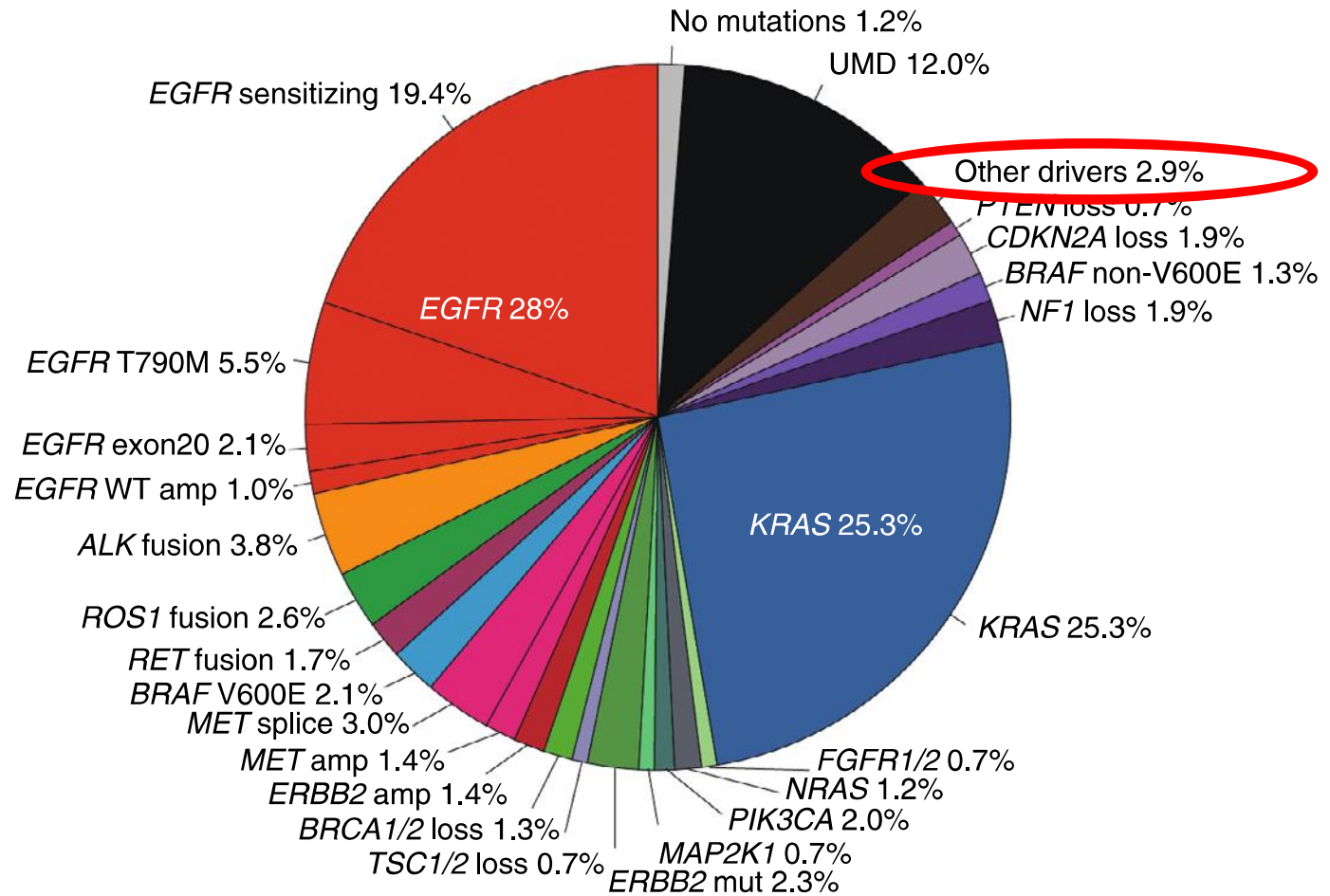
11/2021 Start Capmatinib



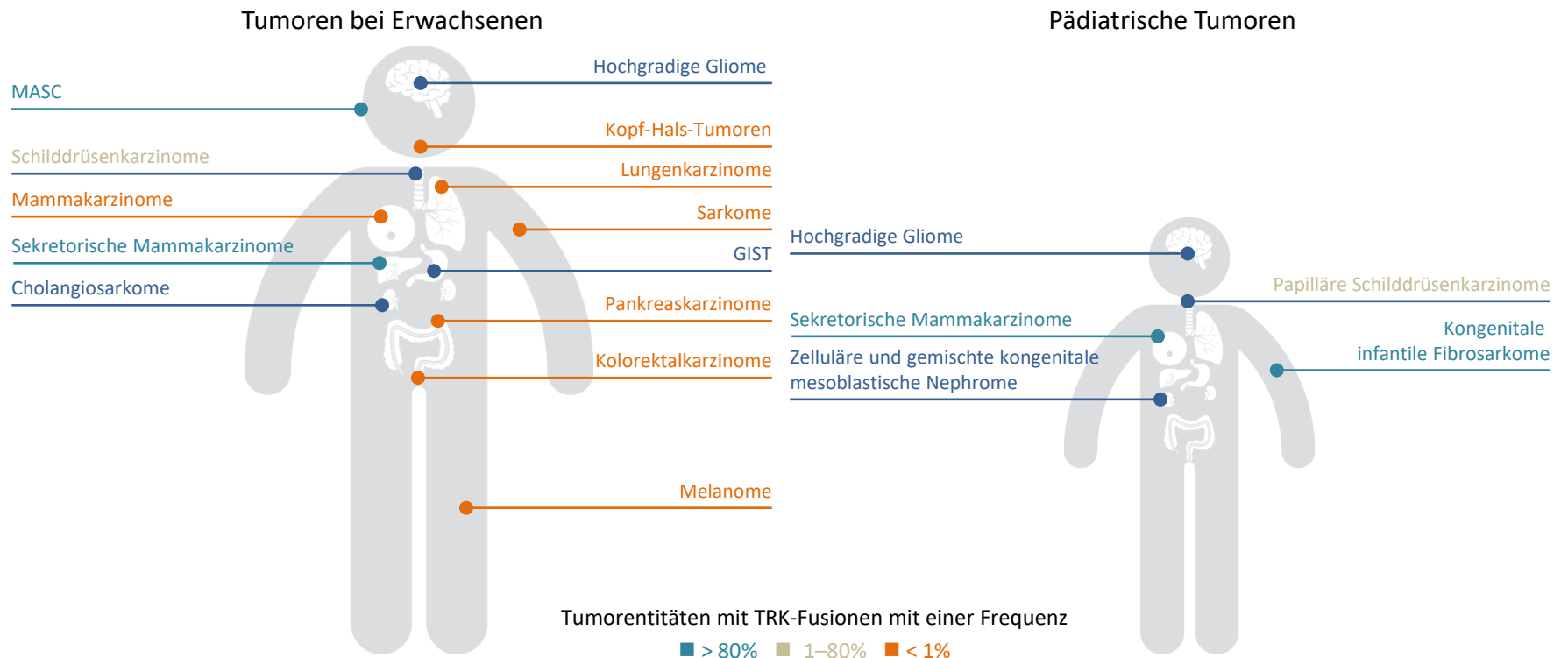
1/2022 Restaging



NSCLC: Treiberaberrationen

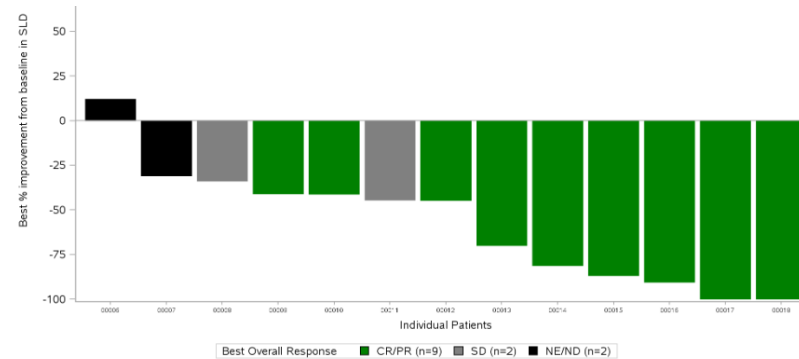


NTRK-Fusionen in verschiedenen Tumortypen



Entrectinib bei NTRK fusion-positivem NSCLC

Baseline characteristics	N=13
Median age (range), years	60 (46–77)
Sex, % Male / female	46 / 54
ECOG PS, % 0 / 1 / 2	23 / 62 / 15
Smoking status, % Never / Former or current	38 / 62
Histology, % Adeno / Squamous / NOS	69 / 15 / 15
Prior lines of systemic therapy, % 0 / 1 / ≥2	39 / 23 / 38
CNS disease present at baseline [†] , % Yes / No	69 / 31
Gene fusion, % <i>NTRK1</i> / <i>NTRK2</i> / <i>NTRK3</i>	62 / 7 / 31
Median follow-up, mos	14.2



Endpoint	All (N=13)	CNS mets at baseline	No CNS mets at baseline
Systemic endpoints		n=9 [†]	n=4 [†]
ORR, %	69.2	66.7	75.0
mDOR, mos	NE (5.6–NE)	NE (3.6–NE)	NE (10.4–NE)
mPFS, mos	14.9 (4.7–NE)	6.5 (4.5–NE)	NE (14.9–NE)
mOS, mos	14.9 (5.9–NE)	8.9 (5.6–NE)	NE (14.9–NE)
CNS endpoints		n=8 [‡]	
IC-ORR, %		62.5	
CR, %		38	
mIC-DoR, mos	–	NE (5.0–NE)	–
mIC-PFS, mos		8.9 (5.6–NE)	

[†]Investigator assessment

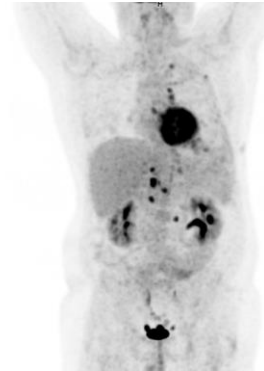
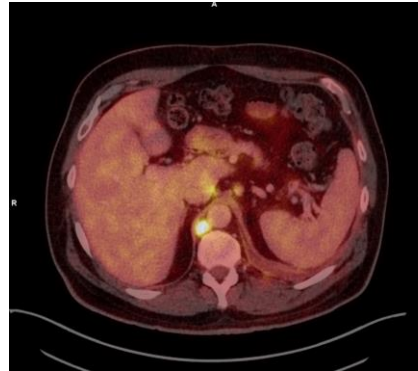
[‡]BICR assessment

Patient C.P.

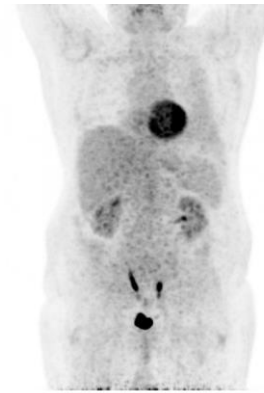
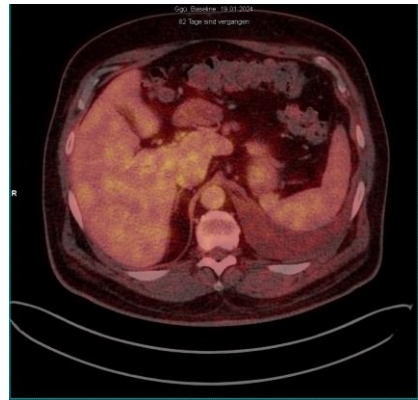
- Raucher (64PY), 56a, Adipositas, ECOG PS2 (pain)
- 12/2023 Pleurabiopsie (*ex domo*): Adenoca., G3, IHC: TTF1 pos., PD-L1 TPS 0, ALK/ROS1 neg., PCR: keine Mutationen (RAS, EGFR)
- 12/2023 Staging: Stadium IVB (Pleura, Knochen, Lymphknoten)
- NGS: Tumoranteil 40%, keine Mutationen, SQSTM1-NTRK3 Fusion
- 1/2023 palliative Radiotherapie LWS

Patient C.P.

1/2024 Start Entrectinib



4/2024 Restaging



Zusammenfassung

- Gegen Treibermutationen gerichtete Therapien verbessern die Prognose des NSCLC
- Optimale Therapie nur im interdisziplinären Zusammenspiel (Chirurgie, Onkologie, Pathologie, Radiologie, Radioonkologie) möglich

Danke für Ihre Aufmerksamkeit