

Moleculair Tumor Board
Solide tumoren

MTB, wat kun je er mee?

dr. Marthe S. Paats
Longarts
Erasmus MC



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Disclosure

(Potentiële) belangenverstrengeling	Geen relevant



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Wat is een Moleculair Tumor Board?

Multidisciplinair overleg waarin het moleculaire profiel van een tumor kan worden besproken

Hoofddoel:

Precisie geneeskunde in de praktijk brengen en daarmee de overlevingskans, levenskwaliteit, en behandelresultaten van oncologische patiënten verbeteren.



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Doelen van een MTB (1)

Identificatie van potentiële gerichte behandelmogelijkheden:

- Analyse van genetische en moleculaire kenmerken van tumoren om specifieke mutaties of biomarkers te vinden die gebruikt kunnen worden voor gerichte therapieën

Optimaliseren van behandelplannen:

- Besluiten welke behandelingen het meest effectief zijn voor een patiënt, gebaseerd op moleculaire kenmerken.
- Rekening houdend met de medische geschiedenis, voorkeuren, en unieke genetische kenmerken van de patiënt.
- Het vermijden van ineffectieve of onnodig toxische behandelingen.



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Doelen van een MTB (2)

Verbetering van de patiëntenzorg:

- Toegang bieden tot innovatieve therapieën, zoals doelgerichte therapieën.
- Advies geven over deelname aan klinische studies wanneer standaardopties beperkt zijn.

Integratie van multidisciplinaire expertise:

- Samenbrengen van orgaanspecialisten/oncologen, pathologen, moleculair biologen/KMBP, klinisch genetici, bio-informatici, en andere specialisten.



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Doelen van een MTB (3)

Ondersteuning van onderzoek en innovatie:

- Het verzamelen en delen van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek.
- Identificatie van patronen of nieuwe biomarkers die in de toekomst gebruikt kunnen worden.



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Wie heb je daarvoor nodig?

- (Behandelend) medisch specialist bekend met het tumortype, bijv. een medisch oncoloog of longarts
- Patholoog
- KMBP
- Apotheker
- (Op afroep) klinisch geneticus, bioinformaticus



Kwaliteitsstandaard Organisatie van moleculaire pathologie diagnostiek in de oncologie 2023

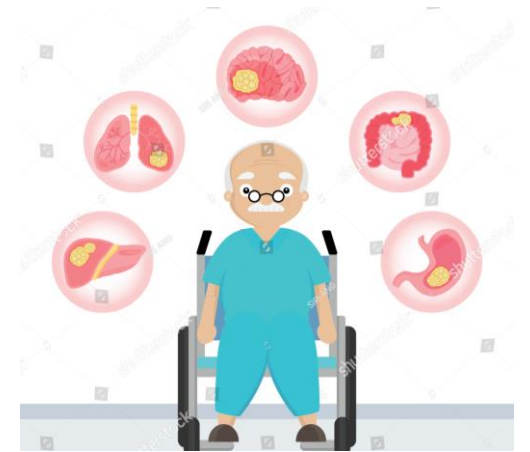
ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Welke patienten in te brengen in MTB?

Richtlijn NSCLC (NVALT):

- *Patiënten met zeldzame of onbekende tumor-specifieke genetische veranderingen (<1%) anders dan de mutatie-hotspots van de predictieve markers genoemd in deze richtlijn.*
- *Patiënten met zeldzame of onbekende tumor-specifieke genetische veranderingen (<1%) in combinatie met een verandering in een van de predictieve markers genoemd in deze richtlijn.*
- *Patiënten met ongewone of onbekende (combinaties van) moleculaire genetische veranderingen (over het algemeen <1%) waarvan bekend is dat ze mogelijk predictief of diagnostisch zijn in maligniteiten anders dan longkanker.*
- *Patiënten met zeldzame resistentie-mechanismen (met bekende en onbekende mutaties) in weefselbiopten of celvrij-plasma bij klinische progressie op (doelgerichte) therapie.*
- *Patiënten met een NSCLC waarin een genetische verandering wordt gevonden die ook bekend zijn als een (mogelijke) kiembaan-mutatie.*
- *Patiënten met ongewone moleculaire bevindingen.*



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Wat valt te verwachten van MTB?

- Iedere arts heeft toegang tot een MTB in de regio
- Behandeladvies, besproken door ten minste een orgaanspecialist, patholoog en KMBP, allen werkzaam in een expertisecentrum voor zeldzame mutaties
- Een advies dient binnen een redelijke termijn (7 tot 14 dagen) na het stellen van de vraag teruggekoppeld te worden



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Voorbeeld casus 1



1991
Nooit roker
Blanco VG

- Stadium IVb NSCLC (pulmonaal, lymfmetastaseerd, geen ossaal en pleuraal gemetastaseerd), type adenocarcinoma
- Ivm snelle klinische achteruitgang s (IO!) in afwachting van MD
- Moleculaire analyse:
- Na 1 kuur switch naar osimertinib

```
MOLECULAIRE ANALYSE
Reden aanvraag: therapiekeuze
Gevraagd onderzoek: sequentie-analyse longcarcinoom
Referentienummer: 1; percentage neoplastische cellen: 80 beoordeeld
door Francien van Nederveen; hoeveelheid DNA: voldoende; kwaliteit
DNA: goed
Gebruikte techniek: NGS
NGS platform: Qiagen Genereader
Datasheet Seq analyse panel: Moleculaire testen longcarcinoom ihkv
therapie-keuze
Sequentie Panel - (hotspot) mutaties in genen: ALK RefSeq NM_004304.4,
BRAF RefSeq NM_004333.4, EGFR RefSeq NM_005228.3, ERBB2 RefSeq
NP_004439.2, KRAS RefSeq NM_004985.4, MET RefSeq NM_001127500.1, NRAS
RefSeq NM_002524.4, RET , ROS1 RefSeq NM_002944.2
```

```
MOLECULAIR RESULTAAT
EGFR RefSeq NM_005228.3: exon 19: c.2235_2249del (p.Glu746_Ala750del)
= frequentie 88%
ALK RefSeq NM_004304.4: geen mutatie aangetoond
BRAF RefSeq NM_004333.4: geen mutatie aangetoond
ERBB2 RefSeq NP_004439.2: geen mutatie aangetoond
KRAS RefSeq NM_004985.4: geen mutatie aangetoond
MET RefSeq NM_001127500.1: geen mutatie aangetoond
NRAS RefSeq NM_002524.4: geen mutatie aangetoond
Overige genen geen aanwijzingen voor een mutatie
Uitslag mutatie-analyse: er is een activerende mutatie gevonden in
EGFR. Tumoren met een activerende EGFR mutatie reageren over het
algemeen goed op therapie gericht tegen EGFR.
```

Moleculair verslag geautoriseerd door: budel 17-07-2020

CONCLUSIE : Uitslag mutatie-analyse: er is een activerende mutatie gevonden in EGFR. Tumoren met een activerende EGFR mutatie reageren over het algemeen goed op therapie gericht tegen EGFR.

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Voorbeeld casus 1 (vervolg)



1991
Nooit roker
Blanco VG

- Na 14 maanden Osimertinib pulmonale progressie
- PA middels wigexcisie:

CONCLUSIE:
excisie long rechtermiddenkwab: lokalisatie adenocarcinoom, met sterke verdenking op lymfangio-invasieve groei. Moleculaire diagnostiek volgt.

Aanvulling d.d. 21-12-21 JTH:
HER2 IHC negatief.

Aanvulling (22-12-21): Resultaat in situ hybridisatie onderzoek
Geen afwijking: MET

Aanvulling 28-12-21.
Uitslag moleculair onderzoek
Mutatie(s) gevonden in genen van interesse: EGFR exon 19: c.2235_2249delGGAATTAAGAGAAGC; p.E746_A750del
Geen mutaties gevonden in genen van interesse: BRAF, HER2, KRAS, MET
Mutatie(s) gevonden in overige genen: TP53 exon 4: c.375+1G>A; p.?
Overige afwijkingen: aanwezigheid van een amplificatie van EGFR en aanwezigheid van een homozygote deletie van CDKN2A-B

Uitslag translocatie onderzoek mbv Archer analyse:
TRIM33 / RET fusietranscript positief

→ Aanmelden voor MTB

1 kuur CT



Osimertinib

↓ 14 mnd

...

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Voorbeeld casus 1 (vervolg)



1991
Nooit roker
Blanco VG

MTB conclusie:

- RET fusie meest waarschijnlijke dominante resistentiemechanisme
- TP53 mutatie reeds op baseline aanwezig
- EGFR amplificatie en CDKN2A-B del ws minder van belang

MTB advies:

- Screenen voor ORCHARD studie ivm RET fusie (module 6: selpercatinib toevoegen aan Osimertinib)

1 kuur CT



Osimertinib

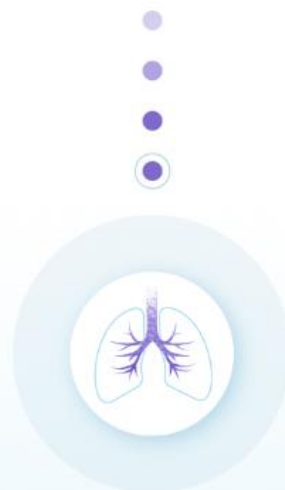
↓ 14 mnd

...

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

www.longkankeronderzoek.nl



LONGKANKER ONDERZOEK

Hét platform voor
longoncologische studies,
voor en door longartsen

Zoek longkankerstudies



Histology

Tumor stage

Study phase

Therapy line

Targeted therapy

Immunotherapy

KLIK VOOR ALLE BESCHIKBARE STUDIES



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Voorbeeld casus 1 (beloop)

- Na 11 maanden Osimertinib+ selpercatinib PD
- Nieuwe PA en aanmelden voor MTB:



1991
Nooit roker
Blanco VG

1 kuur CT



Osimertinib



14 mnd

osimertinib+ selpercatinib (ORCHARD studie)



11 mnd



CONCLUSIE:
Biopt long linkeronderkwab: lokalisatie adenocarcinoom. Analyse resistentiemechanisme volgt.

Aanvulling (03-01-2023): Uitslag moleculair onderzoek
Mutatie(s) gevonden in genen van interesse: EGFR exon 19: c.2235_2249del; p.E746_A750del
Geen mutaties gevonden in genen van interesse: BRAF, HER2, KRAS, MET
Mutatie(s) gevonden in overige genen: TP53 exon 4: c.375+1G>A; p.?
Overige afwijkingen: aanwezigheid van een amplificatie van EGFR

Uitslag translocatie onderzoek mbv Archer analyse: Geen fusie aangetoond

Resultaat in situ hybridisatie en immunohistochemisch onderzoek
Geen afwijking: MET
IHC ALK D5F3: negatief

Opmerking: de in een eerdere excisie (H21-28778) gevonden TRIM33 / RET fusie en homozygote deletie van CDKN2A en CDKN2B zijn in deze analyse niet aangetroffen.

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Voorbeeld casus 1 (beloop)

MTB conclusie:

- Geen behandelbaar resistentiemechanisme aantoonbaar

MTB advies:

- Switch naar chemotherapie



1991
Nooit roker
Blanco VG

1 kuur CT



Osimertinib



14 mnd

Osimertinib+ selpercatinib (ORCHARD studie)



11 mnd

CT +/- IO



10 mnd

overlijden

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Voorbeeld casus 2

- Stadium IVb NSCLC (ossaal en lymfogeen gemetastaseerd), type adenocarcinoom, PD-L1 100%
- Moleculaire diagnostiek:

Activerende mutatie in KRAS p.(Gly13Asp) aangetoond.

MET exon 14 skipping mutatie aangetoond. JAK2 p.(Val617Phe) mutatie aangetoond.

Geen mutaties in de overige onderzochte genen.

Het betreft een zeer zeldzame co-mutatie van twee drivers: KRAS en MET exon 14 skipping. Patiënt is bekend met polycythemia vera dat de aanwezigheid van de JAK2 mutatie in het biopt verklaart.

→ Aanmelden MTB



1954
Actief roker
VG: eczeem, PV

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Voorbeeld casus 2

MTB conclusie:

KRAS mutatie zal resistentie geven tegen MET-inhibitors derhalve behandeling met MET-inhibitor (via DRUP, DAP dan wel in fase 1 studieverband) niet zinvol geacht

MTB advies:

Overwegen immunotherapie gezien hoge PD-L1



1954
Actief roker
VG: eczeem, PV

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Voorbeeld casus 3

- PTO (abdominale lokalisatie RIP thv pancreasstaart/maag/milt met ook abdominale en inguinale lymfadenopathie en mogelijk levermetastasen)
- PA:
weinig gedifferentieerd adenocarcinoom, deels met squameuze differentiatie. Geen neuroendocriene kenmerken. Immunohistochemisch kan origine pancreatobiliaire tractus worden overwogen echter niet specifiek. Tevens is deel van de cellen TTF1 pos, derhalve dient ook een longcarcinoom te worden overwogen.

→ WGS biopt ikv PTO studie en aanmelden voor MTB



1959
Ex-rookster
VG: niet sign

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Voorbeeld casus 3

- WGS uitgevoerd door Hartwig Medical Foundation

MTB conclusie: diagnose pancreascarcinoom

MTB advies:

- Bespreken reguliere 1L systemische behandellijn
- Gezien pathogene SDHA variant en CDKN2A mutatie, indicatie verwijzing KG



OncoAct tumor WGS report - low purity analysis

Summary

PRIMARY TUMOR LOCATION: **Unknown primary (e.g. CUP)** PRIMARY TUMOR TYPE: **Unknown**

The information regarding the primary tumor location and type, and the information related to the biopsy, is based on information received from the originating hospital.

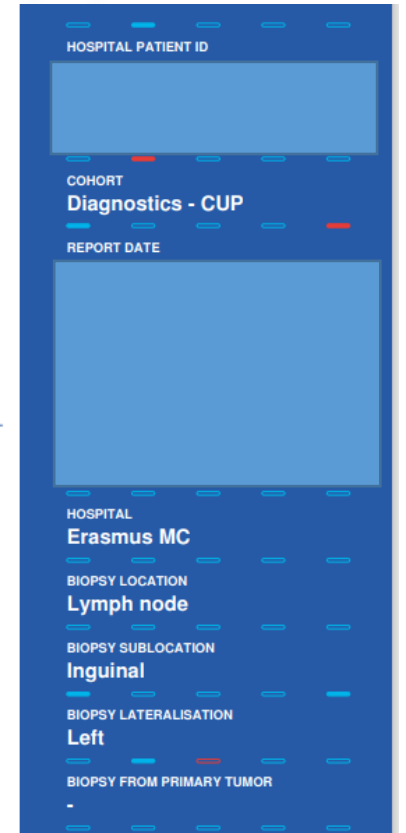
Summary of most relevant findings

- Due to the lower tumor purity (16%) potential (subclonal) DNA aberrations might not have been detected using this test. This result should therefore be considered with caution.

- Molecular tissue of origin prediction: Pancreas (likelihood: 98.1%).
- CDKN2A (p.Pro14Arg) inactivation.
- KRAS (p.Gly12Cys) activating mutation (KRAS G12C), possible indication for KRAS G12C specific inhibitors.
- SDHA (p.Arg31*) inactivating mutation. Of note, WGS indicates that the observed inactivation is not bi-allelic, an intact copy might still be present.
- TP53 (p.Cys135Tyr) inactivating mutation. Of note, WGS indicates that the observed inactivation is not bi-allelic, an intact copy might still be present.

An overview of all detected cancer associated DNA aberrations can be found in the report

Further interpretation of these results within the patient's clinical context is required by a clinician with support of a molecular tumor board.



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Conclusie casuïstiek

Casus 1:

Verbetering van de patiëntenzorg:

- Toegang bieden tot innovatieve therapieën, zoals doelgerichte therapieën.
- Advies geven over deelname aan klinische studies wanneer standaardopties beperkt zijn.

Casus 2:

Identificatie van potentiële gerichte behandel mogelijkheden:

- Analyse van genetische en moleculaire kenmerken van tumoren om specifieke mutaties of biomarkers te vinden die gebruikt kunnen worden voor gerichte therapieën

Optimaliseren van behandelplannen:

- Besluiten welke behandelingen het meest effectief zijn voor een patiënt, gebaseerd op moleculaire kenmerken.

Casus 3:

Optimaliseren van behandelplannen:

- Besluiten welke behandelingen het meest effectief zijn voor een patiënt, gebaseerd op moleculaire kenmerken.

Integratie van multidisciplinaire expertise



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie


MTB in NL

Results. Interviews with 24 members of eight MTBs revealed that all participating MTBs focused on rare or complex mutational cancer profiles, operated independently of cancer type-specific multidisciplinary teams, and consisted of at least (thoracic and/or medical) oncologists, pathologists, and clinical scientists in molecular pathology. Differences were the types of cancer discussed and the methods used to achieve a recommendation. Nevertheless, agreement among MTB recommendations, based on identified actionable molecular alteration(s), was high for the 10 evaluated cases (86%).

Conclusion. MTBs associated with tertiary cancer referral centers in The Netherlands are similar in setup and reach a high agreement in recommendations for rare or complex mutational cancer profiles. We propose a “Dutch MTB model” for an optimal, collaborative, and nationally aligned MTB workflow. *The Oncologist* 2021;26:e1347–e1358

tics and Molecular Pathology

ards ethods,

KHORST,^g ADRIANUS J. DE LANGEN,^h
LEVELD,^k TOM VAN WEZEL,^{g,k}
NIVEN MEHRA,^e BERBER PIET,^f
IERS,^o WENDY W.J. DE LENG,^o
HUURING,^a LÉON C. VAN KEMPEN ^a
y of Groningen, University Medical
edical Oncology, and ^fPulmonary
ogy and ^hThoracic Oncology,
and ⁱPathology, Erasmus Medical
logy and ^lMedical Oncology, Leiden
thology, GROW-School for Oncology
partments of ^oPathology and
ology and ^rPulmonary Diseases,
sterdam, The Netherlands

ig •

Koopman et al, *Oncologist*. 2021 Aug;26(8):e1347-e1358



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Patient uitkomsten nav MTB advies



ORIGINAL ARTICLE

Molecular Tumor Board of the University Medical Center Groningen (UMCG-MTB): outcome of patients with rare or complex mutational profiles receiving MTB-advised targeted therapy

V. D. de Jager¹, P. Plomp², M. S. Paats³, S. van Helvert⁴, A. ter Elst¹, A. van den Berg¹, H. J. Dubbink⁵, W. H. van Geffen⁶, L. Zhang⁷, L. E. L. Hendriks⁸, T. J. N. Hiltermann⁹, B. I. Hiddinga⁹, L. B. M. Hijmering-Kappelle⁹, M. Jalving¹⁰, J. Kluiver¹, B. Koopman¹, M. van Kruchten¹⁰, E. M. J. van der Logt^{1,11}, B. Piet¹², J. van Putten¹³, B. H. Reitsma¹⁴, S. R. Rutgers¹⁵, M. de Vries¹⁶, J. A. Stigt², M. R. Groves⁷, W. Timens¹, S. M. Willems¹, L. C. van Kempen^{1†}, E. Schuurin^{1*†} & A. J. van der Wekken^{9*†}

De Jager et al, ESMO Open, Volume 9, Issue 11, Nov 2024

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

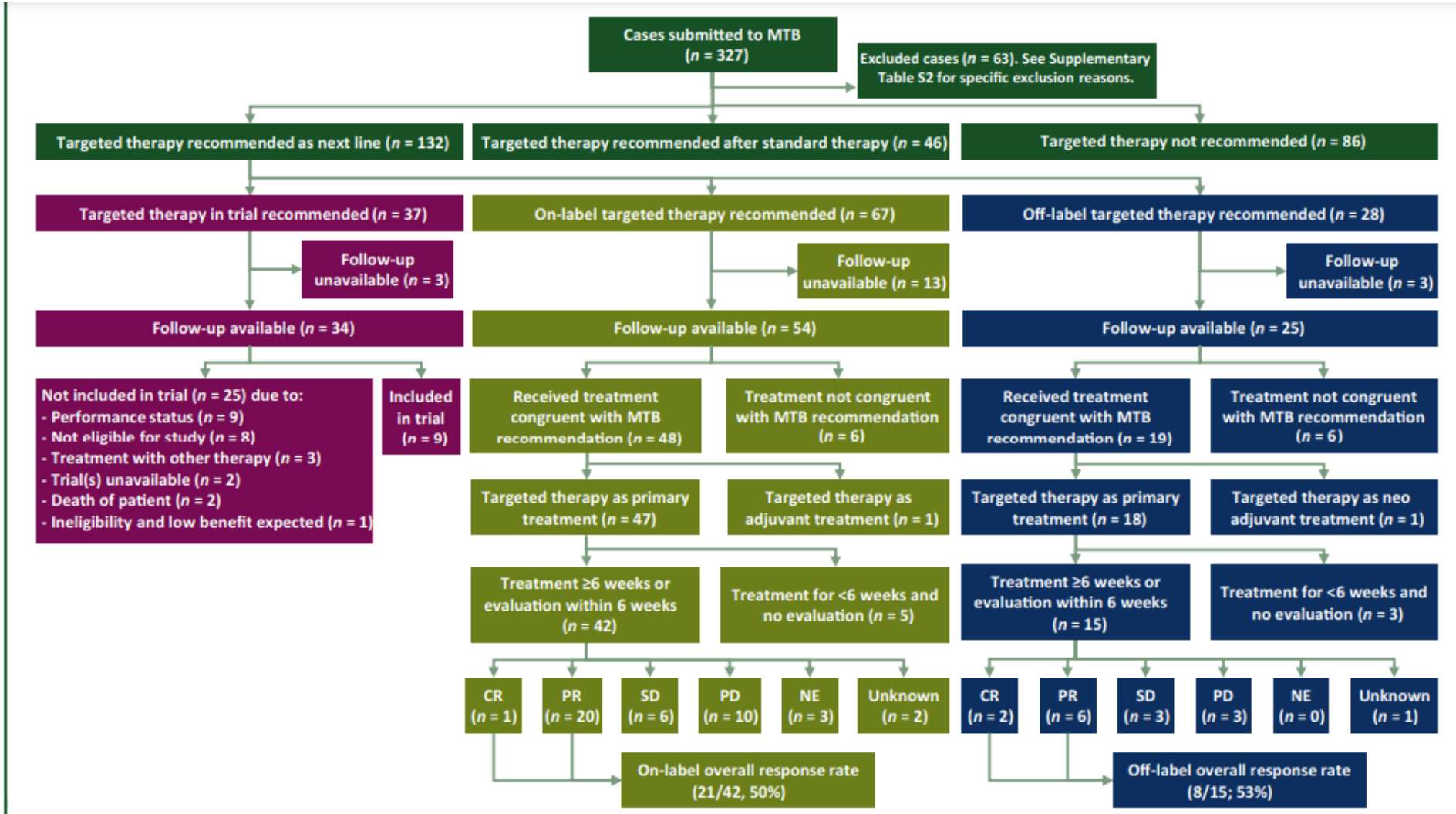


Figure 1. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) diagram of MTB recommendations, treatment setting, congruence of received treatment and recommended treatment, and response rates.

CR, complete response; MTB, molecular tumor board; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

De Jager et al, ESMO Open, Volume 9, Issue 11, Nov 2024



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Conclusie

MTB's als sleutel tot precisiegeneeskunde



Belang van multidisciplinair teamwork en voortdurende innovatie



Toename in overlevingskans en levenskwaliteit voor patiënten



ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Vragen?



m.paats@erasmusmc.nl

ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie