

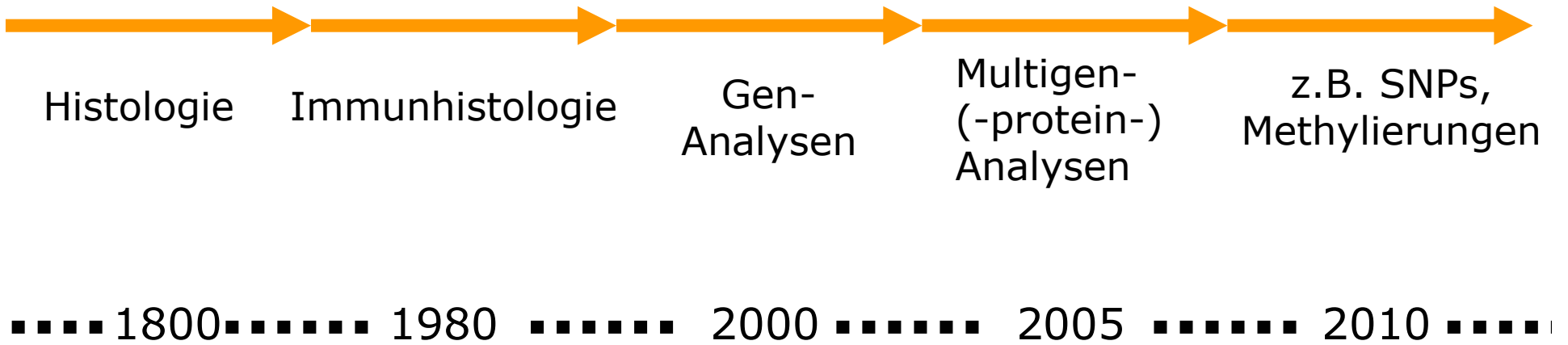
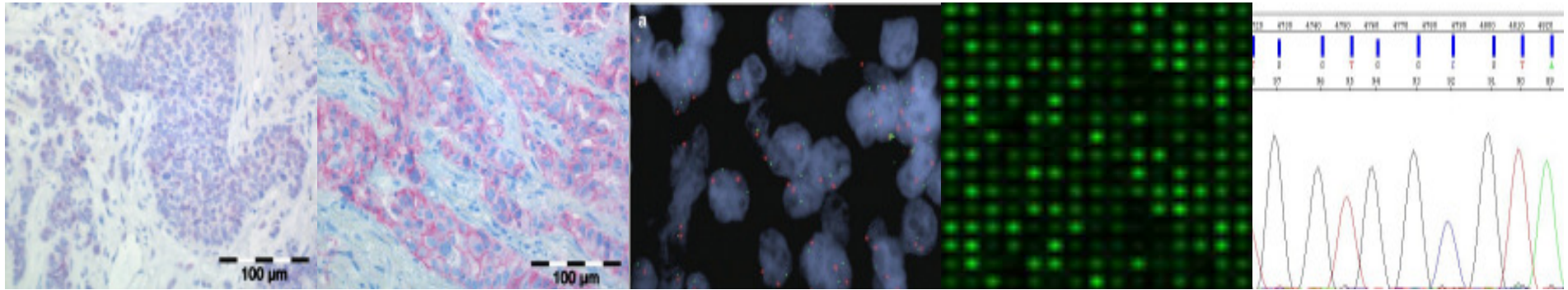
Onkologischer Workshop:

# Individualisierte Therapieentscheidung – Aktueller Stand aus klinischer Sicht

Bernd Schmidt

Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

Samstag 6. März 2010

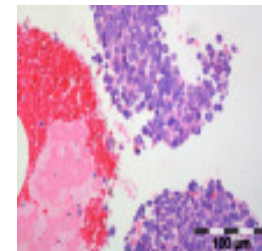
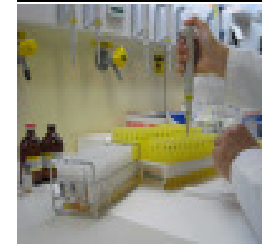


- Diagnostische Marker
  - Tumor vs. Nicht-Tumor, Typisierung ?
- Prognostische Marker
  - gute / schlechte Prognose ?
- Prädiktive Marker
  - Ansprechen auf Therapie ?
  - Toxizität der Therapie ?

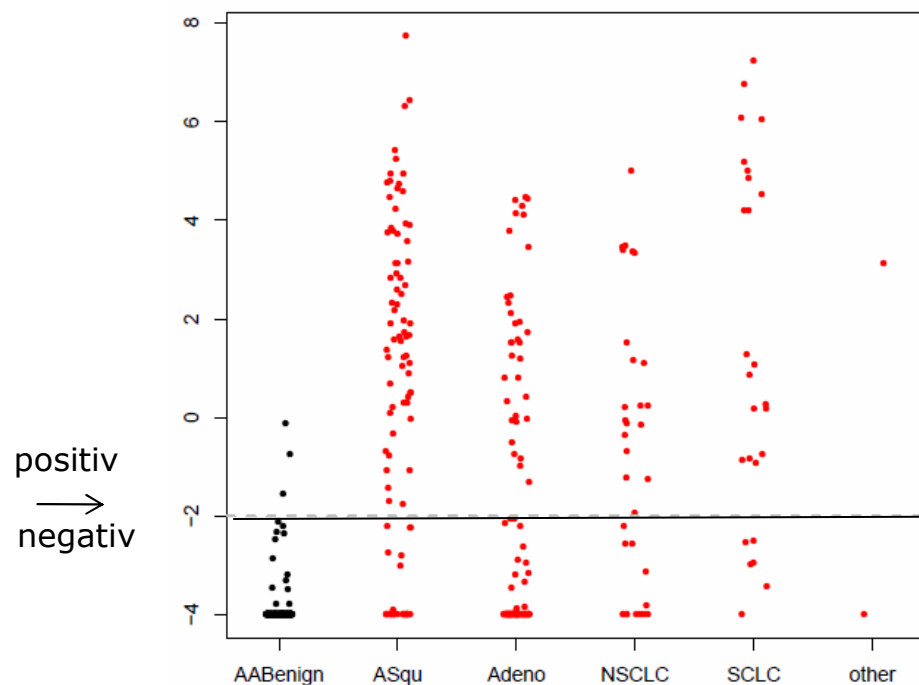
- **Diagnostische Marker**
  - Tumor vs. Nicht-Tumor, Typisierung ?
- Prognostische Marker
  - gute / schlechte Prognose ?
- Prädiktive Marker
  - Ansprechen auf Therapie ?
  - Toxizität der Therapie ?

# Diagnose: Lungenkarzinom

- Anamnese + Klinik
- Bildgebung
- „Tumormarker“  
CEA, CA 19-9, NSE, CYFRA...
- Histologie



# SHOX2-Methylierung in BL als diagnostischer Marker



Sensitivität 55%  
Spezifität 99%

LAVAGE	<i>m</i> SHOX2 positiv
Proben gesamt	141/257 (55%)
Adenokarzinom	34/102 (33%)
Plattenepithelkarzinom	66/93 (71%)
NSCLC unbekannter Subtyp	20/34 (59%)
SCLC	20/26 (77%)
Unbekannte Histo.	1/2 (50%)
Kontrollen, benigne (specificity)	3/218 (98,6%)

- Diagnostische Marker
  - Tumor vs. Nicht-Tumor, Typisierung ?
- **Prognostische Marker**
  - gute / schlechte Prognose ?
- Prädiktive Marker
  - Ansprechen auf Therapie ?
  - Toxizität der Therapie ?

# Histologie als prognostischer Marker

## NSCLC vs. SCLC

# ERCC1 als prognostischer Marker

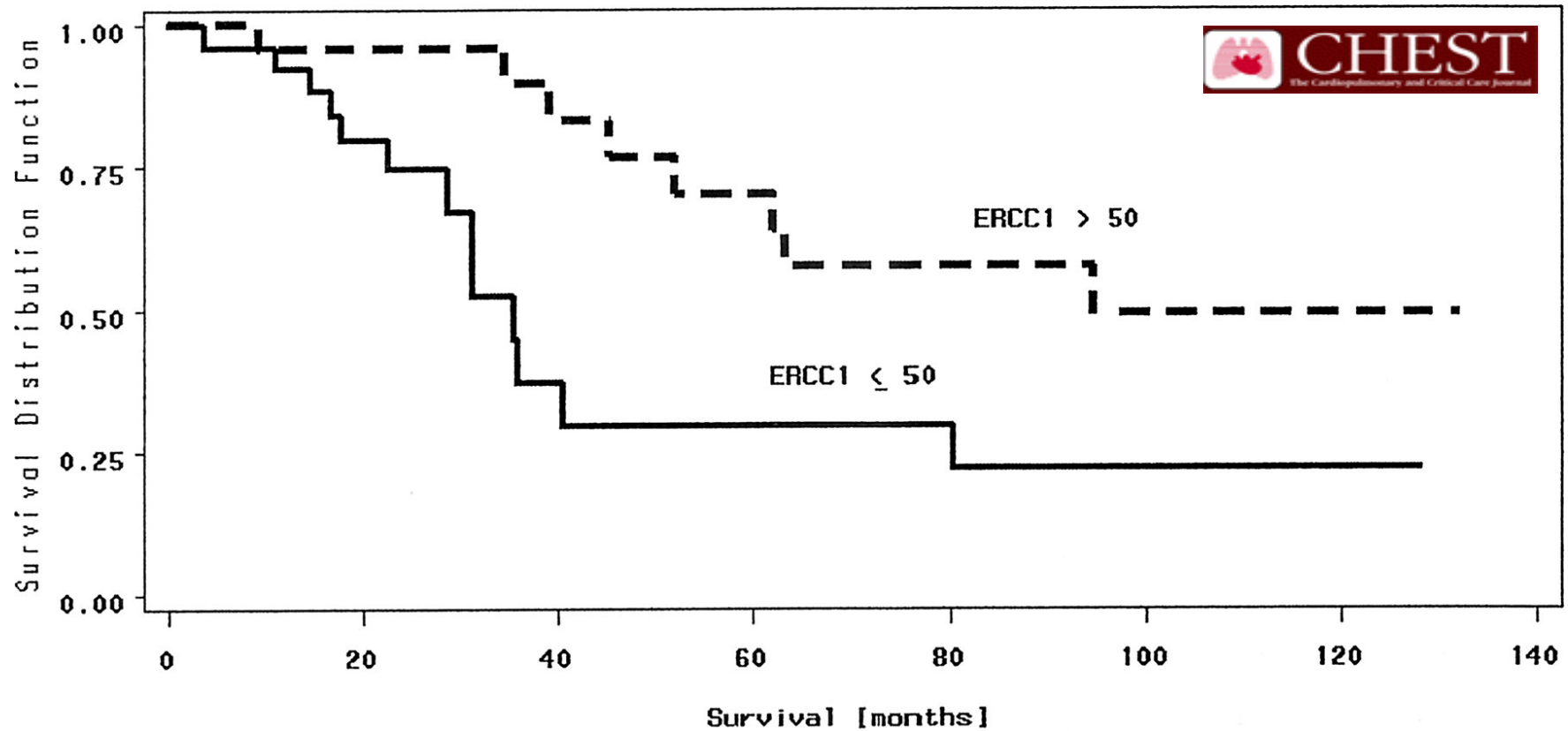
*ERCC1 gehört zur Gruppe der nucleotide excision repair Nukleasen*

ERCC1 in operierten Patienten ( $n=51$ )

	median survival
ERCC1 > 50	94.6mo
ERCC1 < 50	35.5mo

$p = 0.01$

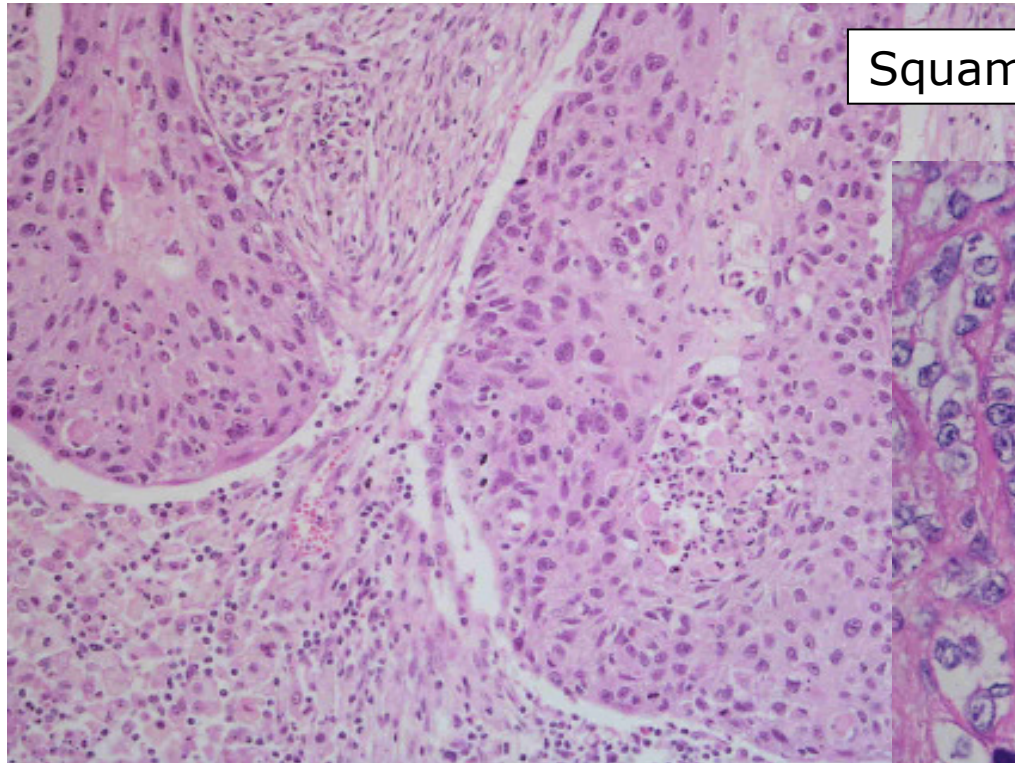
# ERCC1 als prognostischer Marker



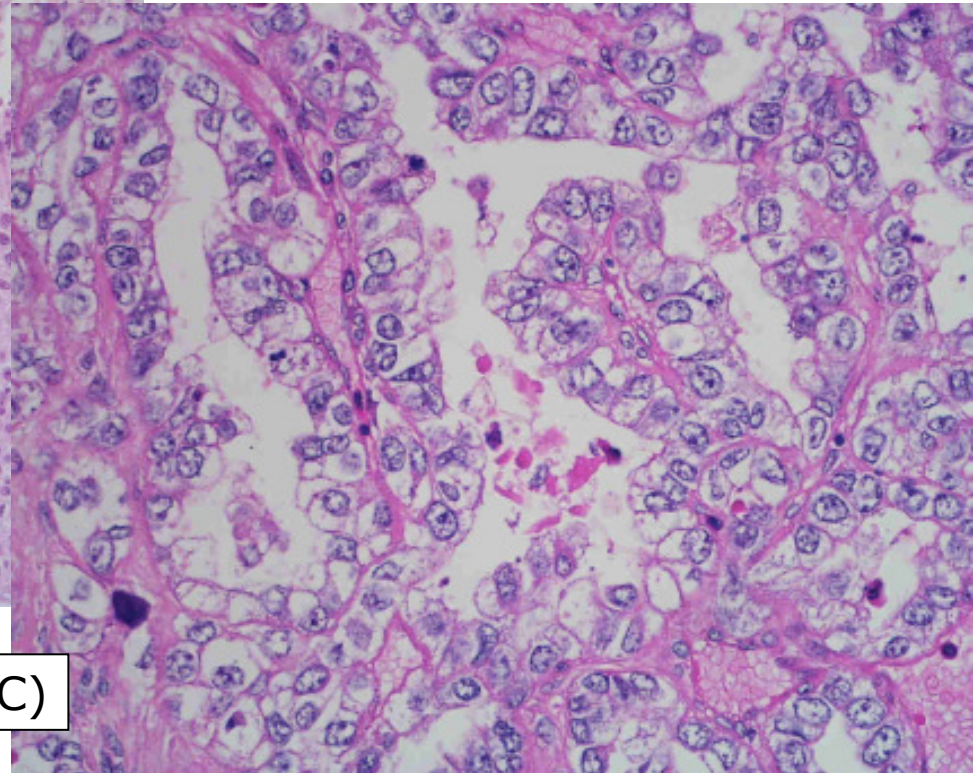
Simon G R et al. Chest 2005;127:978-983

- Diagnostische Marker
  - Tumor vs. Nicht-Tumor, Typisierung ?
- Prognostische Marker
  - gute / schlechte Prognose ?
- **Prädiktive Marker**
  - Ansprechen auf Therapie ?
  - Toxizität der Therapie ?

# Histologie als prädiktiver Marker

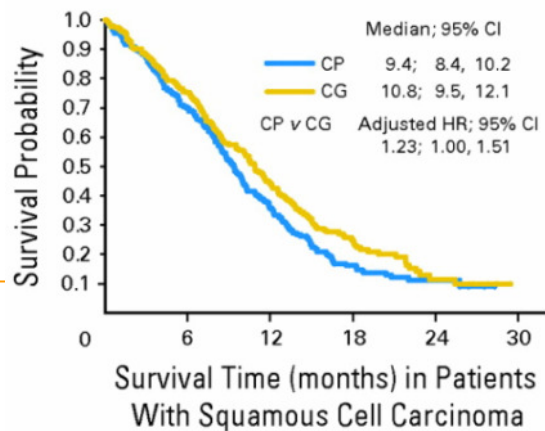
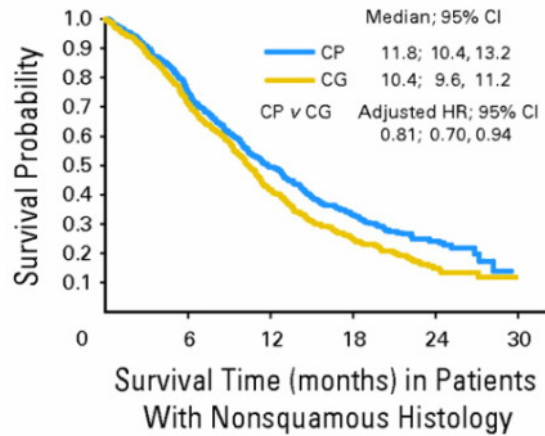
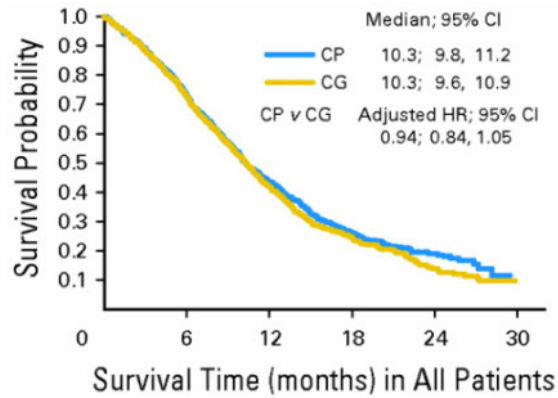


Squamous cell carcinoma (SCC)



Adenocarcinoma (ADC)

# Histologie als prädiktiver Marker



Scagliotti et al., J Clin Oncol., 2008

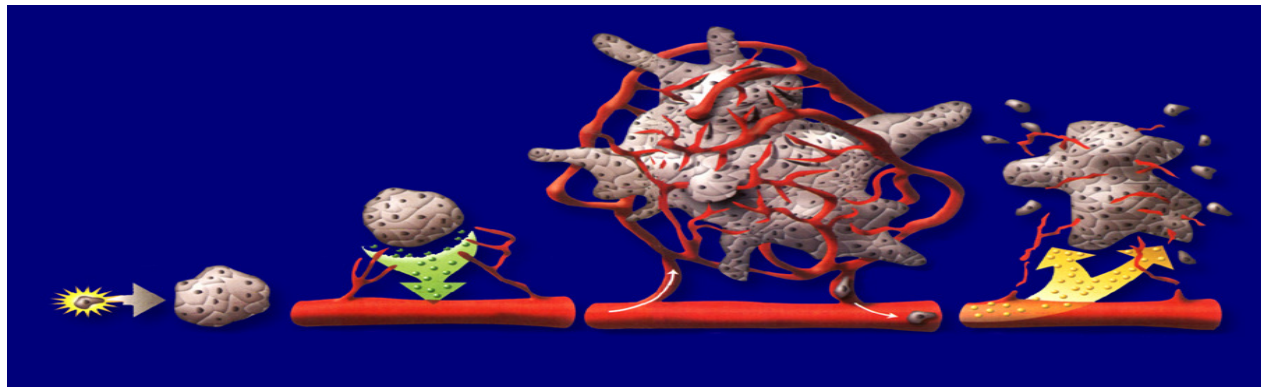
# Histologie als prädiktiver Marker

Histologie	2nd line P vs. D		1st line C/P vs. C/G		maintenace P vs. Placebo	
	P	D	C/P	C/G	P	Plac
<b>nicht-plattenepithelial</b>	205	194	618	634	325	156
median survival	<b>9.3</b>	<b>8.0</b>	<b>11.0</b>	<b>10.1</b>	<b>15.5</b>	<b>10.3</b>
<b>plattenepithelial</b>	78	94	244	229	116	66
median survival	<b>6.2</b>	<b>7.4</b>	<b>9.4</b>	<b>10.8</b>	<b>9.9</b>	<b>10.8</b>

Scagliotti WCLC 2009

# Vaskuläres Risikoprofil als prädiktiver Marker

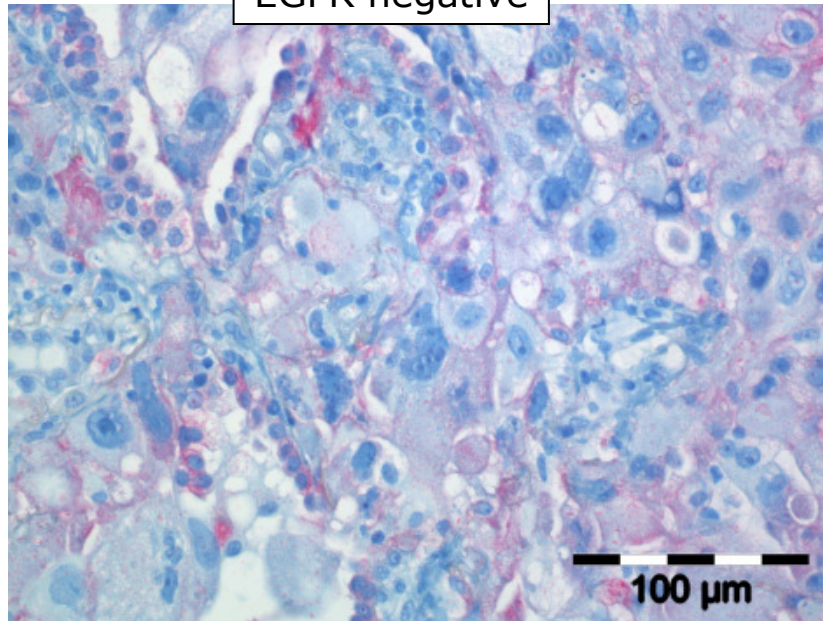
- Tumor mit Einwachsen in große Blutgefäße (Aorta, V. cava, A. / V.pulmonalis)
- nicht-kontrollierter Hypertonus
- Blutungen / Thrombosen



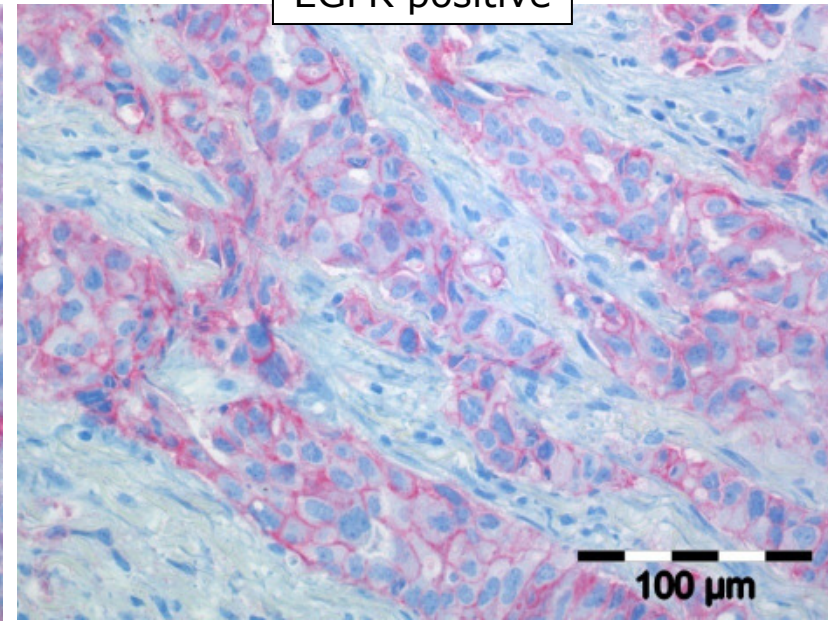
wenn + → keine VEGF-Antikörpertherapie (zB. Bevacizumab)

# EGFR

EGFR negative



EGFR positive



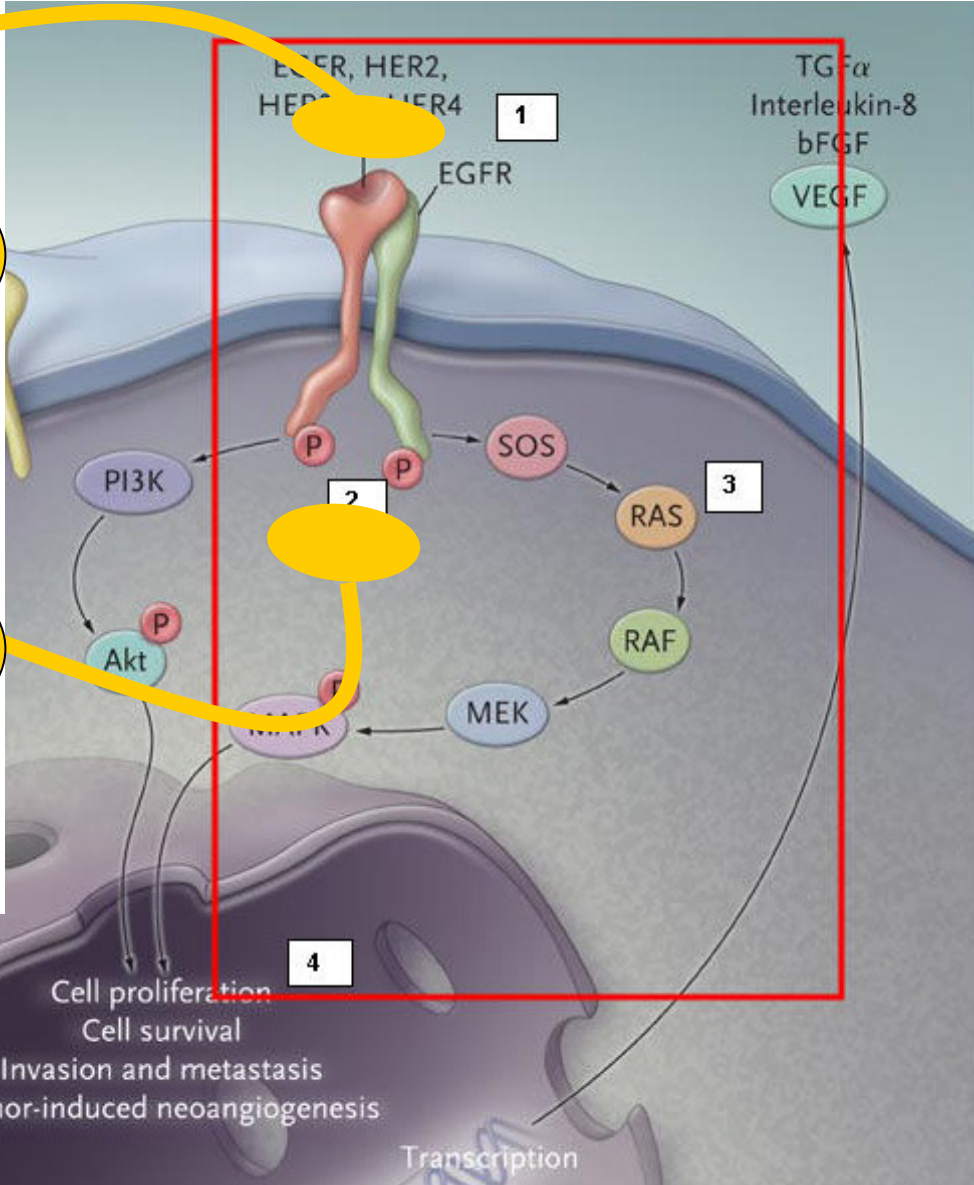
## NSCLC

EGFR  
Antikörper

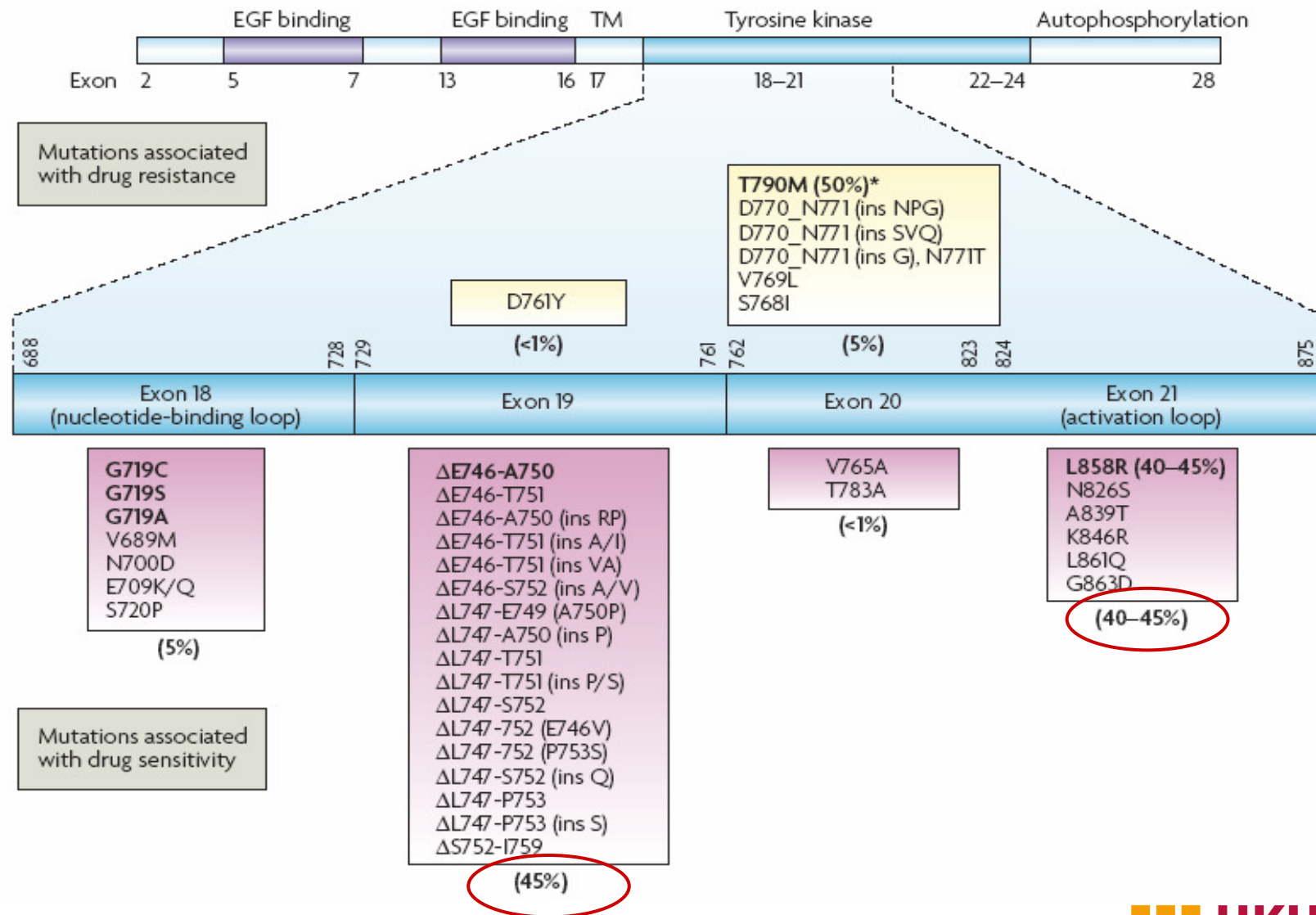
Cetuximab

Tyrosinkinase  
Inhibitor

Erlotinib  
Gefitinib

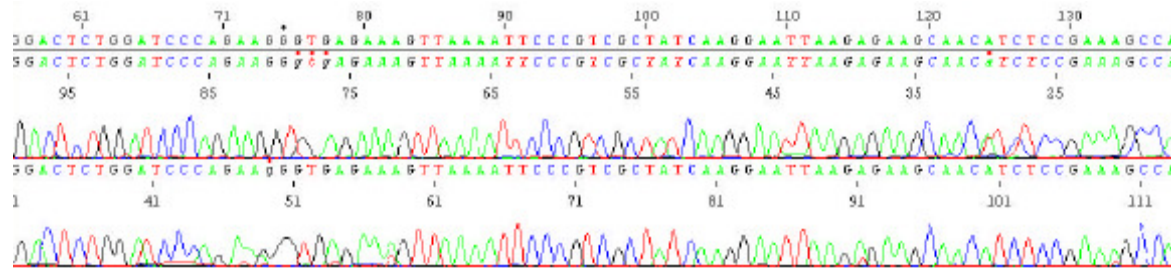


# EGFR-Mutation



# Anti-EGF-receptor therapy

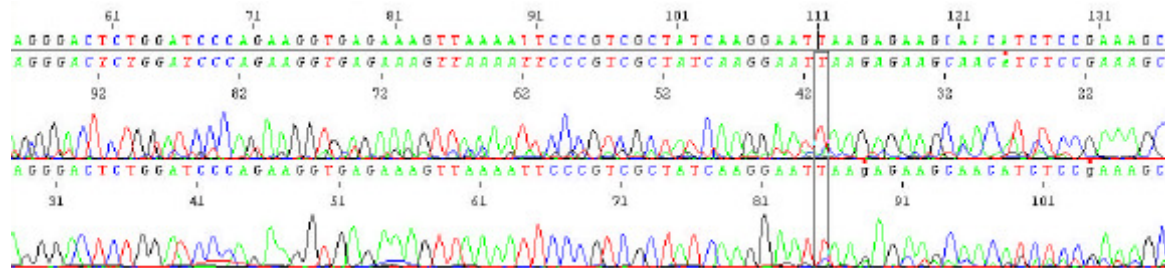
## *EGFR-Mutation (Sanger Sequenzierung)*



*Wild type*

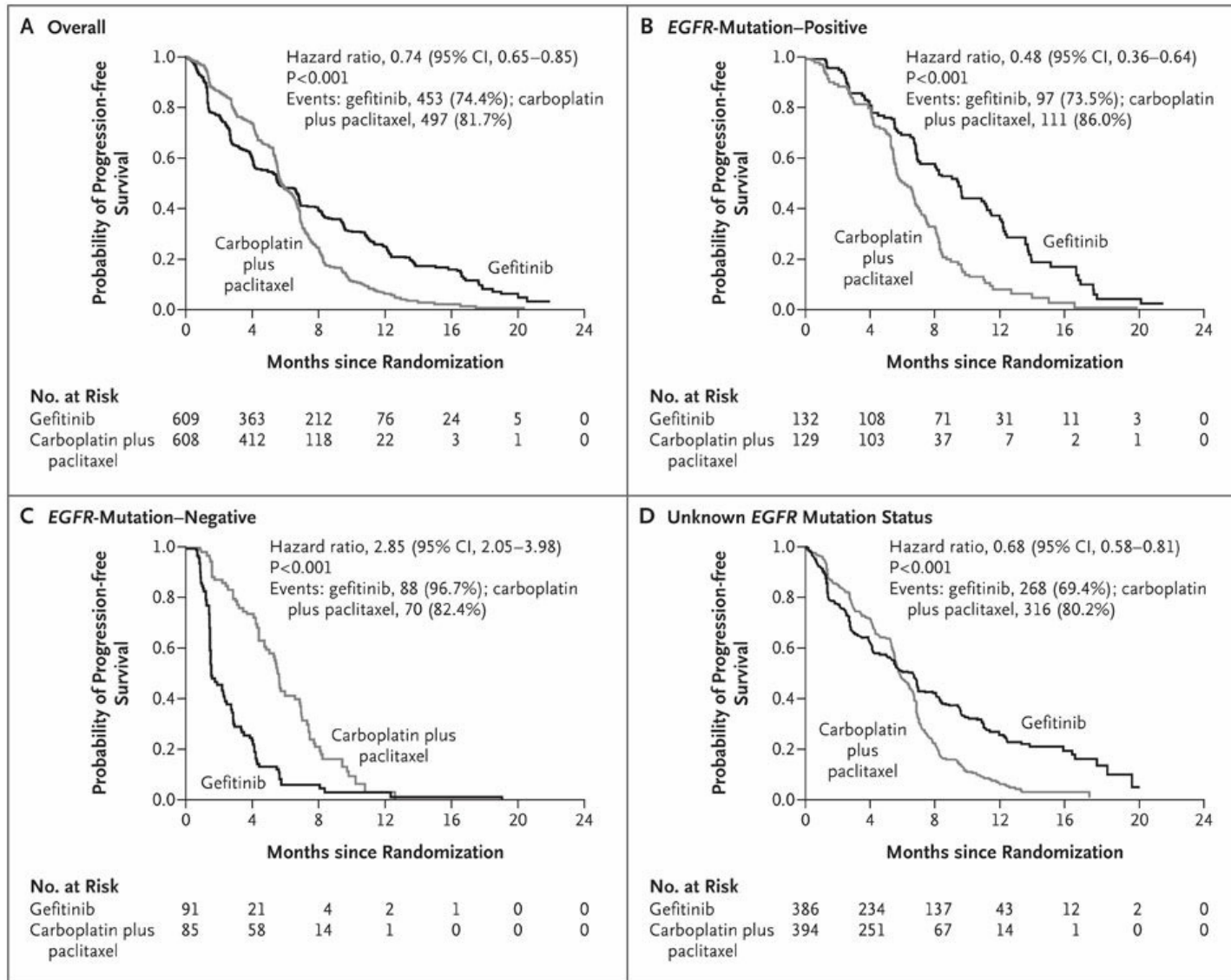
*Mutated*

*EGFR Exon 19, NSCLC*



p.L747\_P753 del ins S

# EGFR-Mutation als prädiktiver Marker



Mok et al., N Eng J Med., 2009

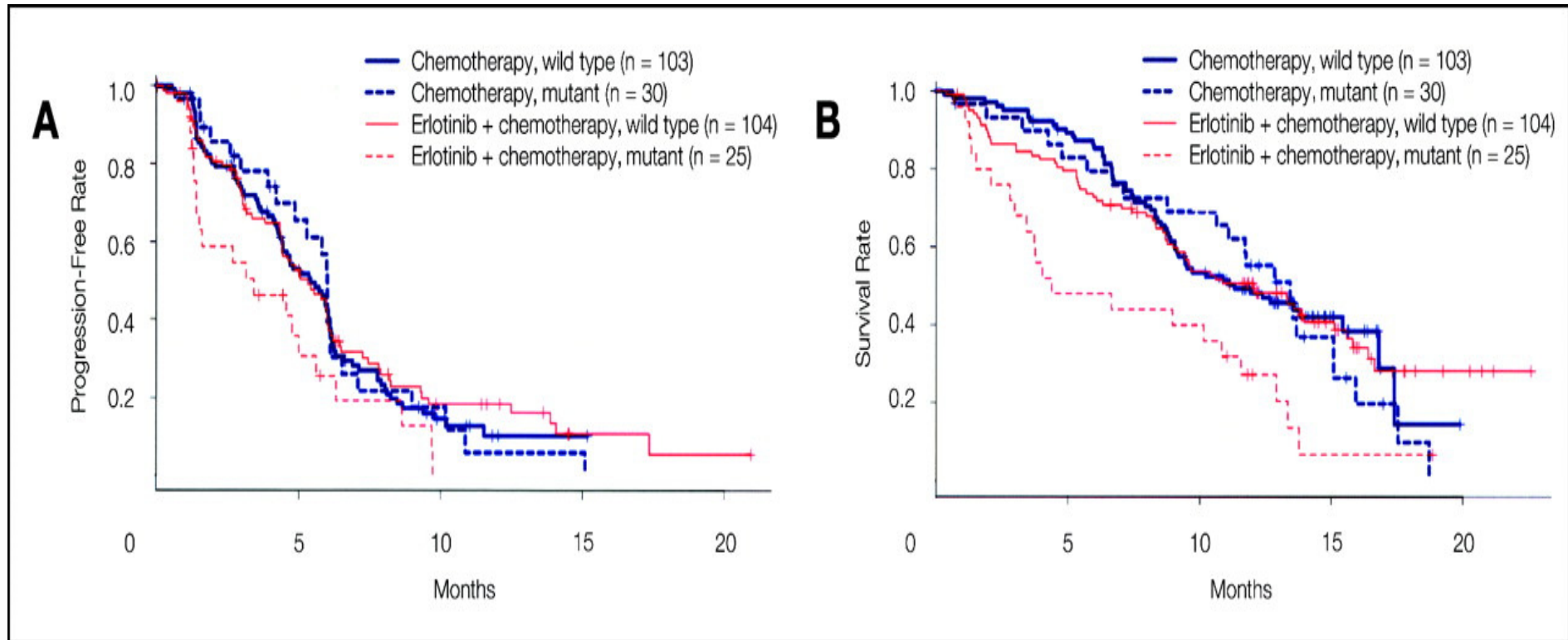
# EGFR-Mutation als prädiktiver Marker

## *Gefitinib*

„... ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK“

*Zulassungstext*

# K-ras als prädiktiver Marker



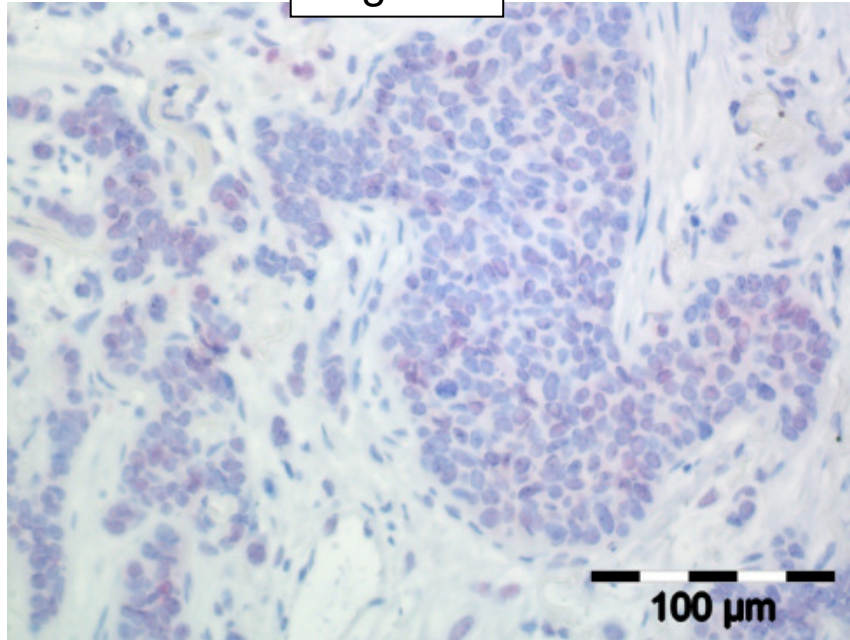
K-ras-Mutation +



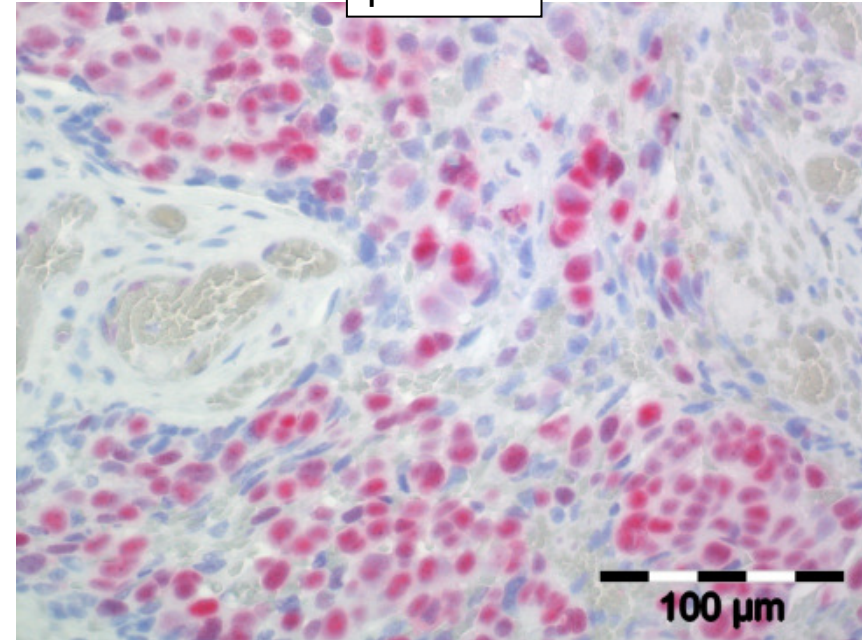
schlechteres Ansprechen  
CTX + Erlotinib

# ERCC1 (excision-repair-cross-complementation 1)

negative



positive



# ERCC1 als prädiktiver Marker

Platin → forms DNA adducts  
→ cross-links between DNA molecules  
🔒 replication / transcription

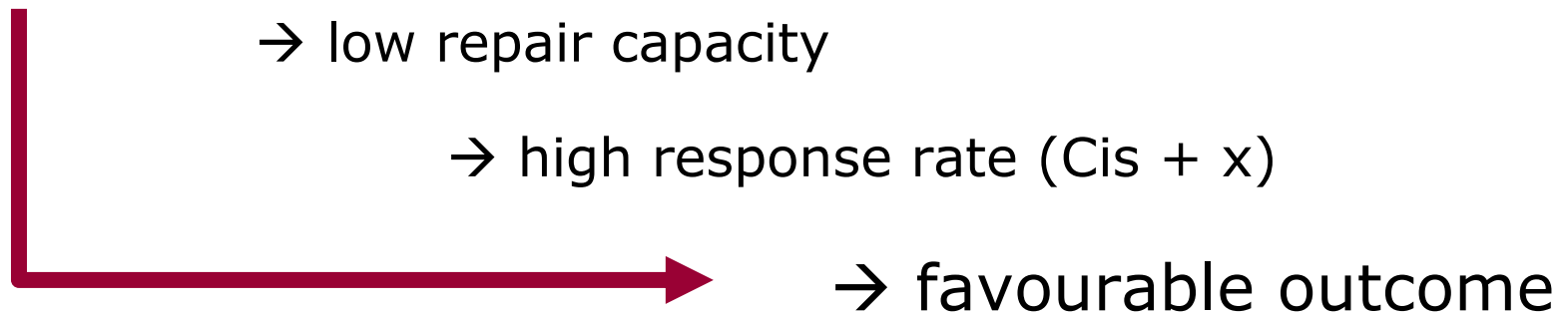
ERCC1 (excision-repair-cross-complementation group 1)

repair

# ERCC1 als prädiktiver Marker

Hypothesis:

Low ERCC1

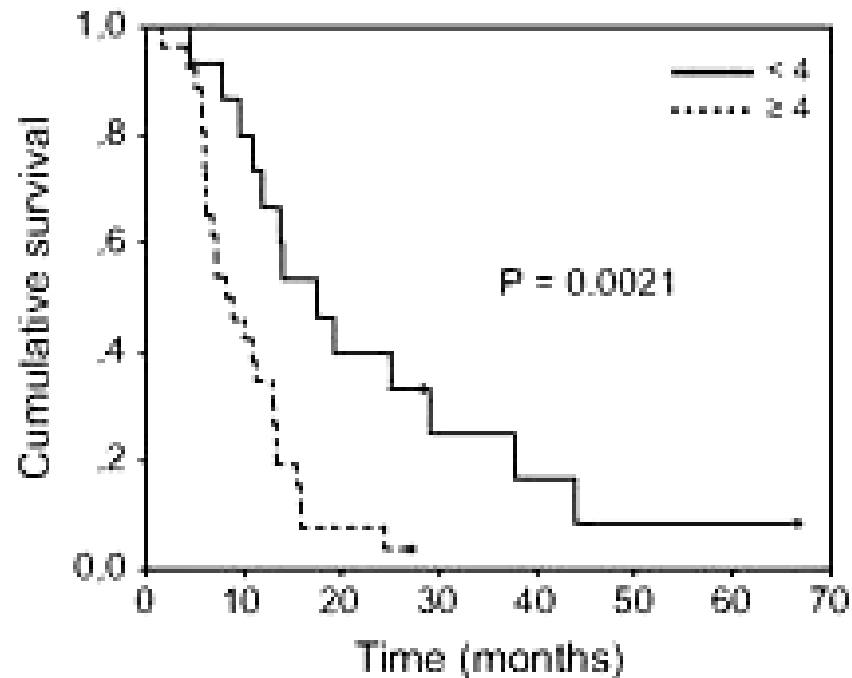


# ERCC1 als prädiktiver Marker

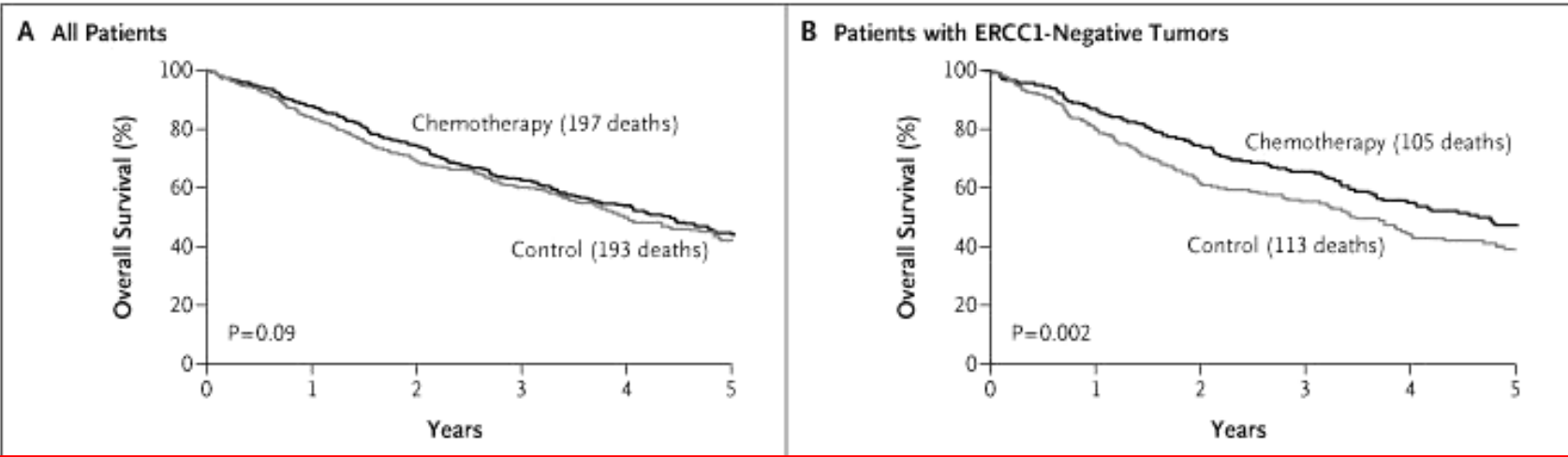
Hohe ERCC1-Expression



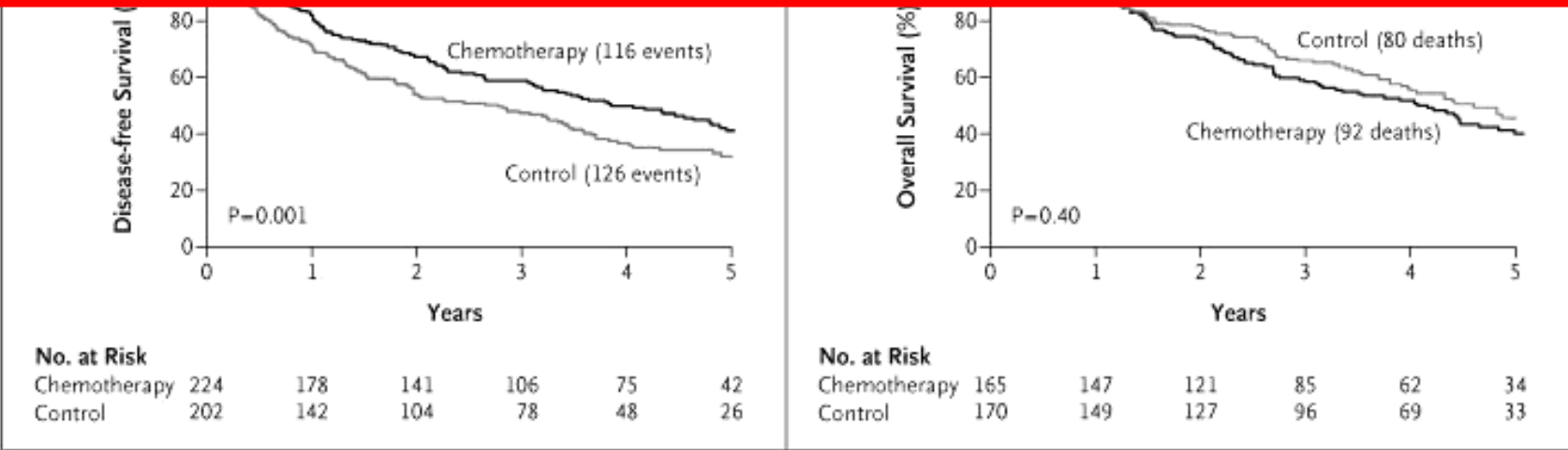
schlechteres Ansprechen auf Cis/Gem



[Ceppi et al., Ann Oncol 2006,17:1818]



ERCC1 negative Tumoren profitierten von adj. cisplatinbasierter CTX nach OP, ERCC1 positive nicht



[Olaussen, NEJM 2006; 355:983]

# ERCC1 - tailored therapy

Phase III, randomized, customized vs. non-customized ( $n=364$ )

customized:	ERCC1 high	→ Doce/Gem
	ERCC1 low	→ Carbo/Doce
non-customized		→ Carbo/Doce

Results:

**but:**

→ RR non-customized 39.3%

→ RR customized 50.7%

→ **MS non-customized**

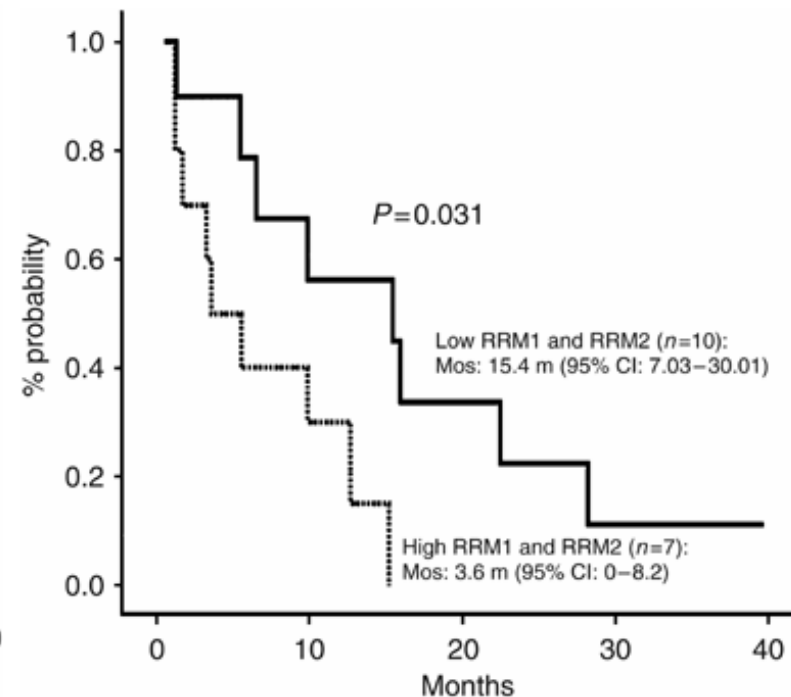
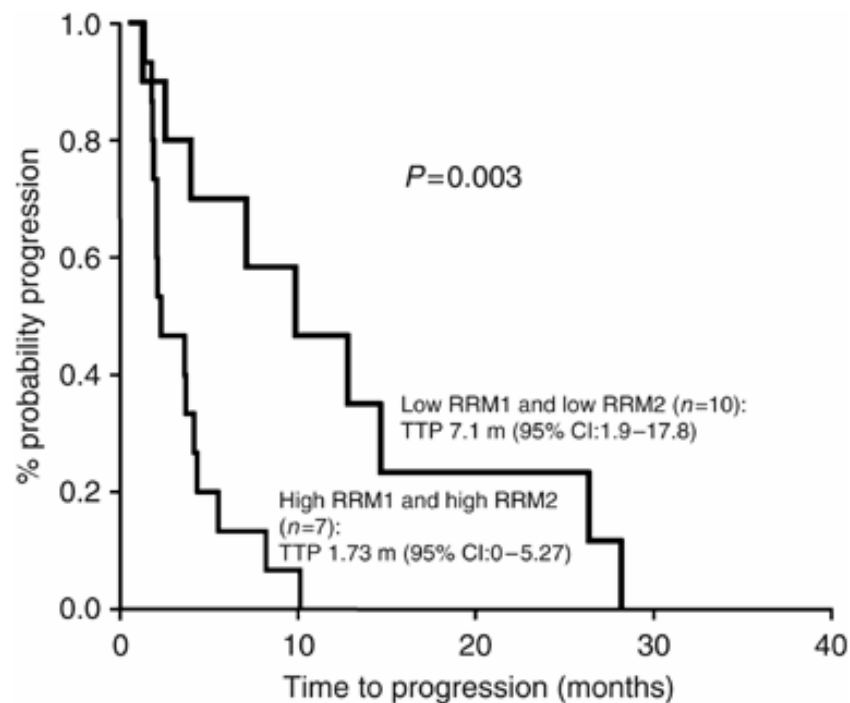
→ **MS customized**

**9.82mo**

**9.80mo**

[Cobo, J Clin Oncol 2007;25:2747ff.]

# RRM als prädiktiver Marker

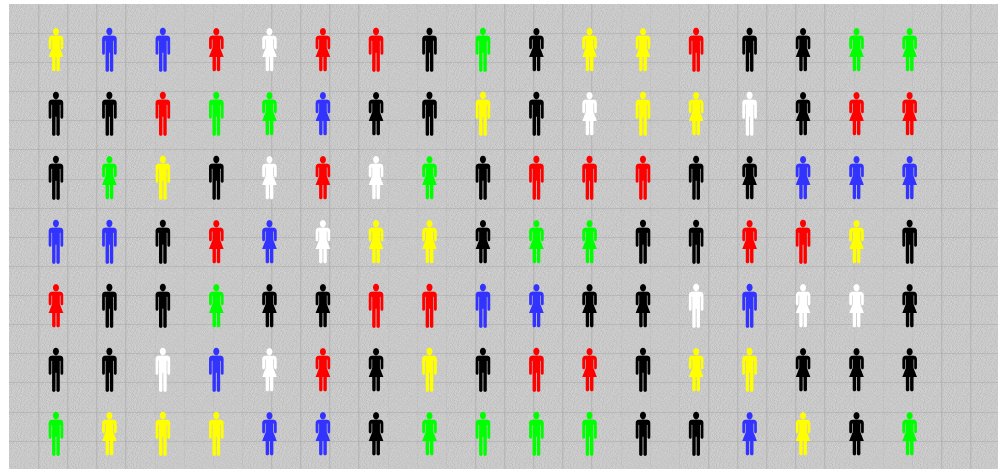
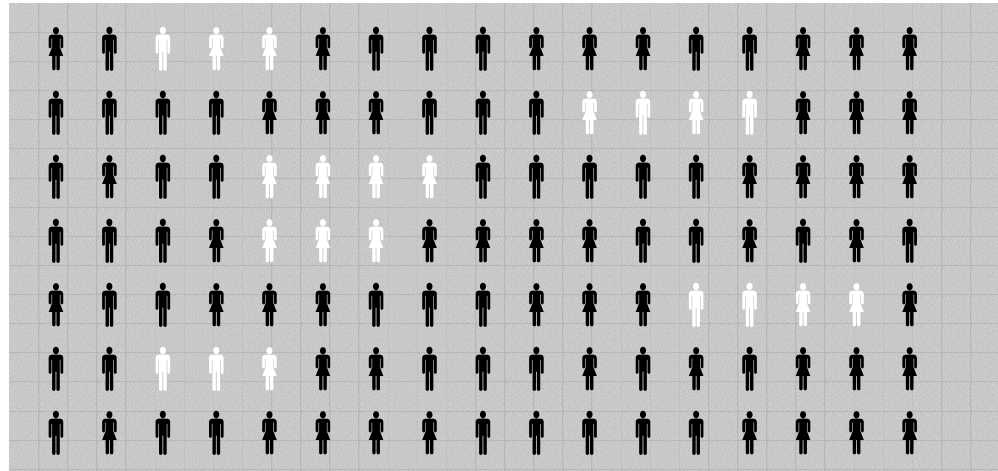


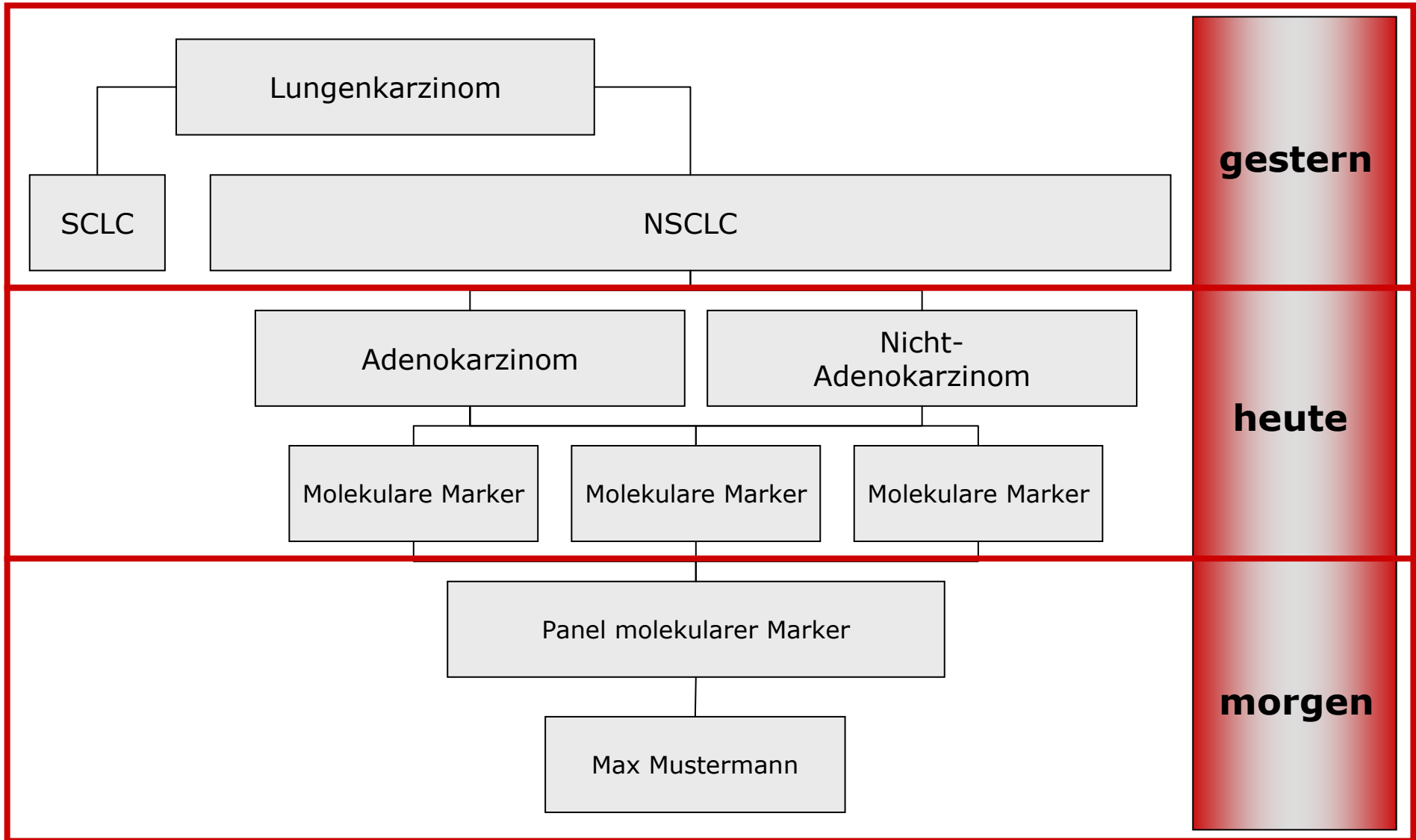
Souglakos et al., Br J Cancer, 2008

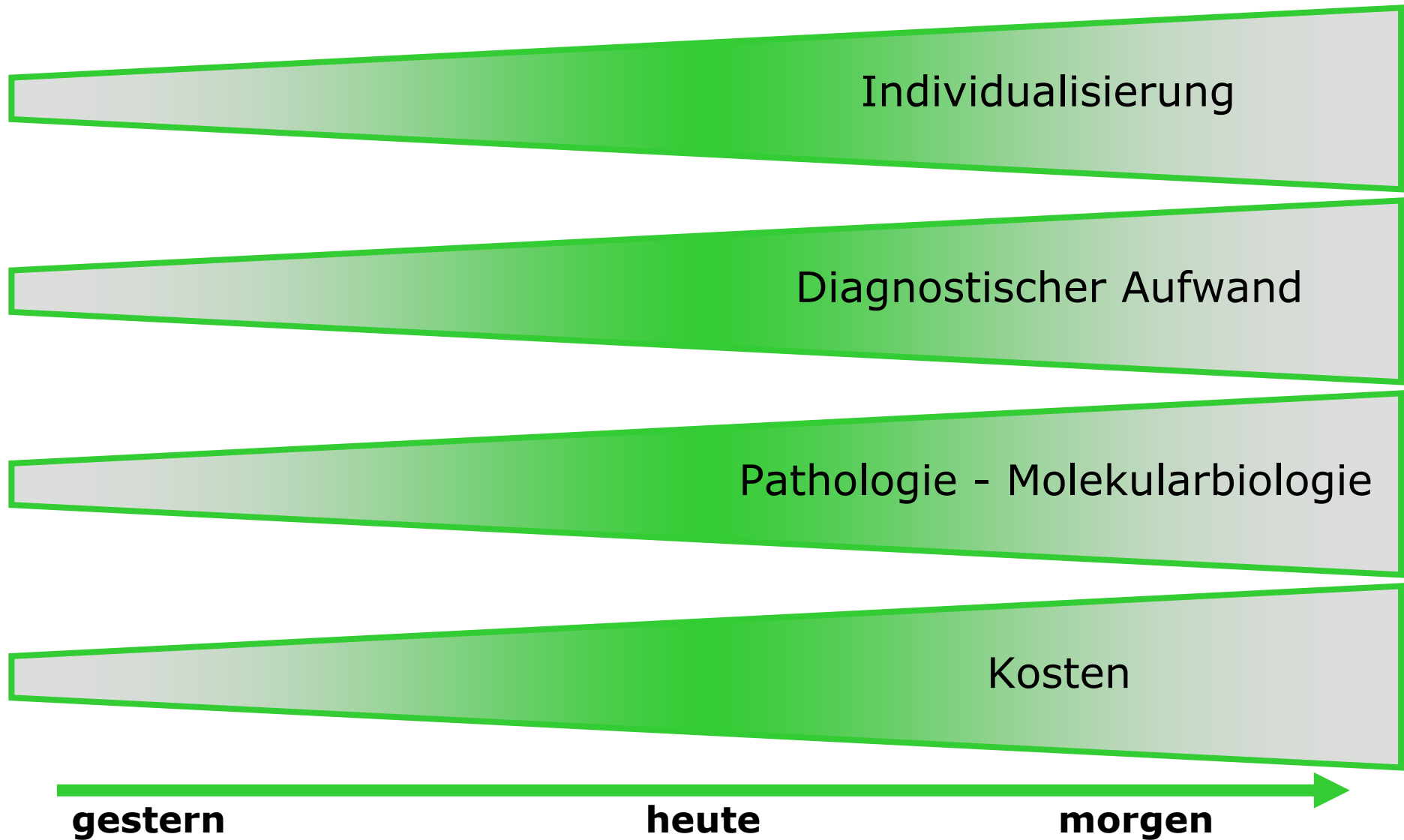
- In Gemcitabin resistenten Zelllinien ist RRM1 oft verstärkt exprimiert.
- Zusammen mit ERCC1 ist RRM1 in den Metabolismus von Gemcitabine involviert.

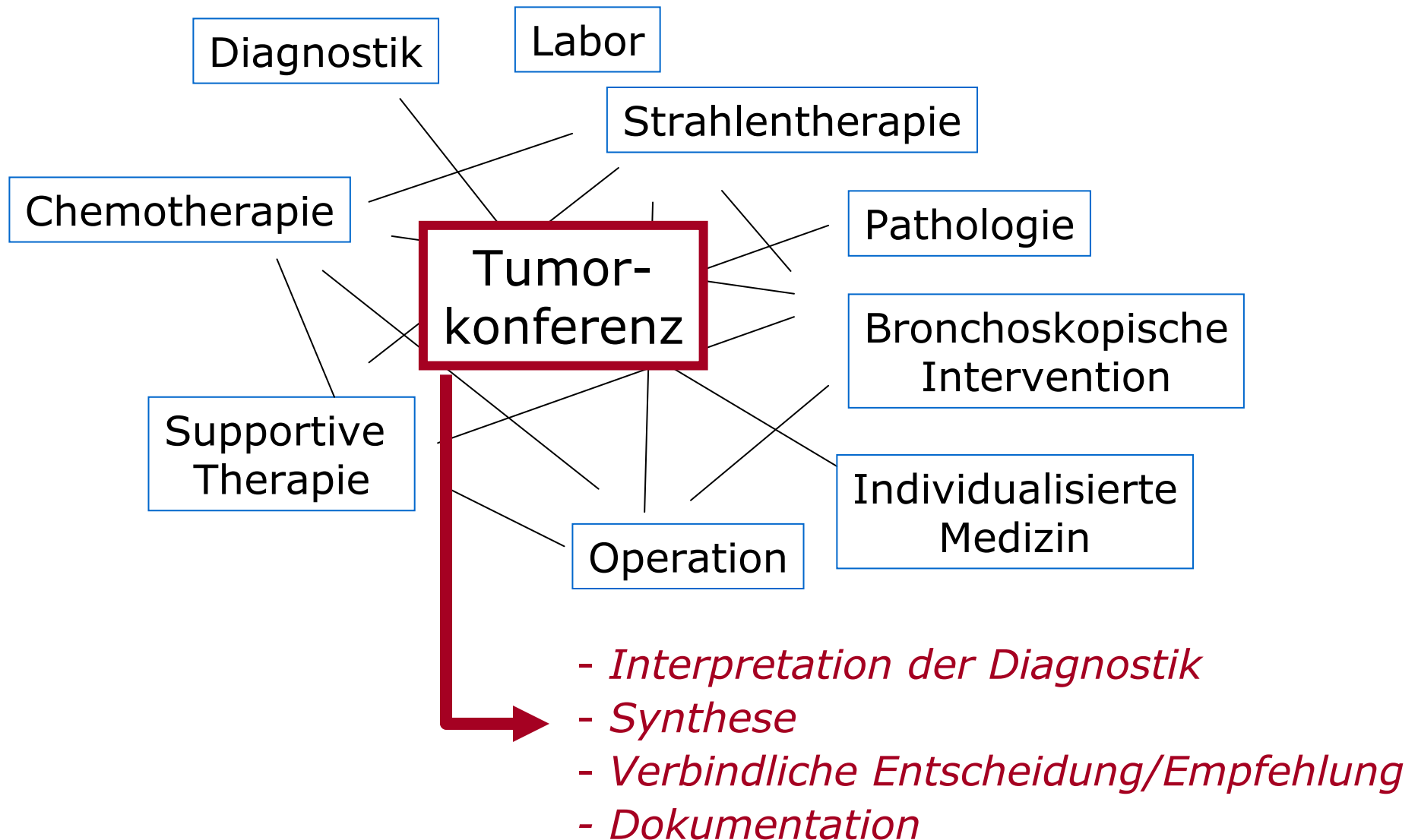
# Prädiktive Marker mit Entscheidungs-Konsequenz (heute)

- Histologie Adenokarzinom / nicht plattenepitheliale Diff  
plattenepitheliale Diff.  
SCLC
- Vaskuläres Risikoprofil
- EGFR-Mutation









Vielen Dank !

[bernd.schmidt@medizin.uni-halle.de](mailto:bernd.schmidt@medizin.uni-halle.de)