Bedeutung von Tumormutationen verstehen (MTB)

Carsten Denkert, Institut für Pathologie

Philipps-Universität Marburg

GBG ASM 2025, **7.3.2025**

Philipps Universität Marburg

Institut für Pathologie

GBG GERMAN BREAST GROUP

Conflict of Interest

- Advisory board, honoraria: Daiichi Sankyo, Astra Zeneca, Biontech
- Licensing fees: VMscope digital pathology software
- Research funding: Myriad

Molekulare Therapieoptionen beim Mammakarzinom

Immunhistologische Standarddiagnostik

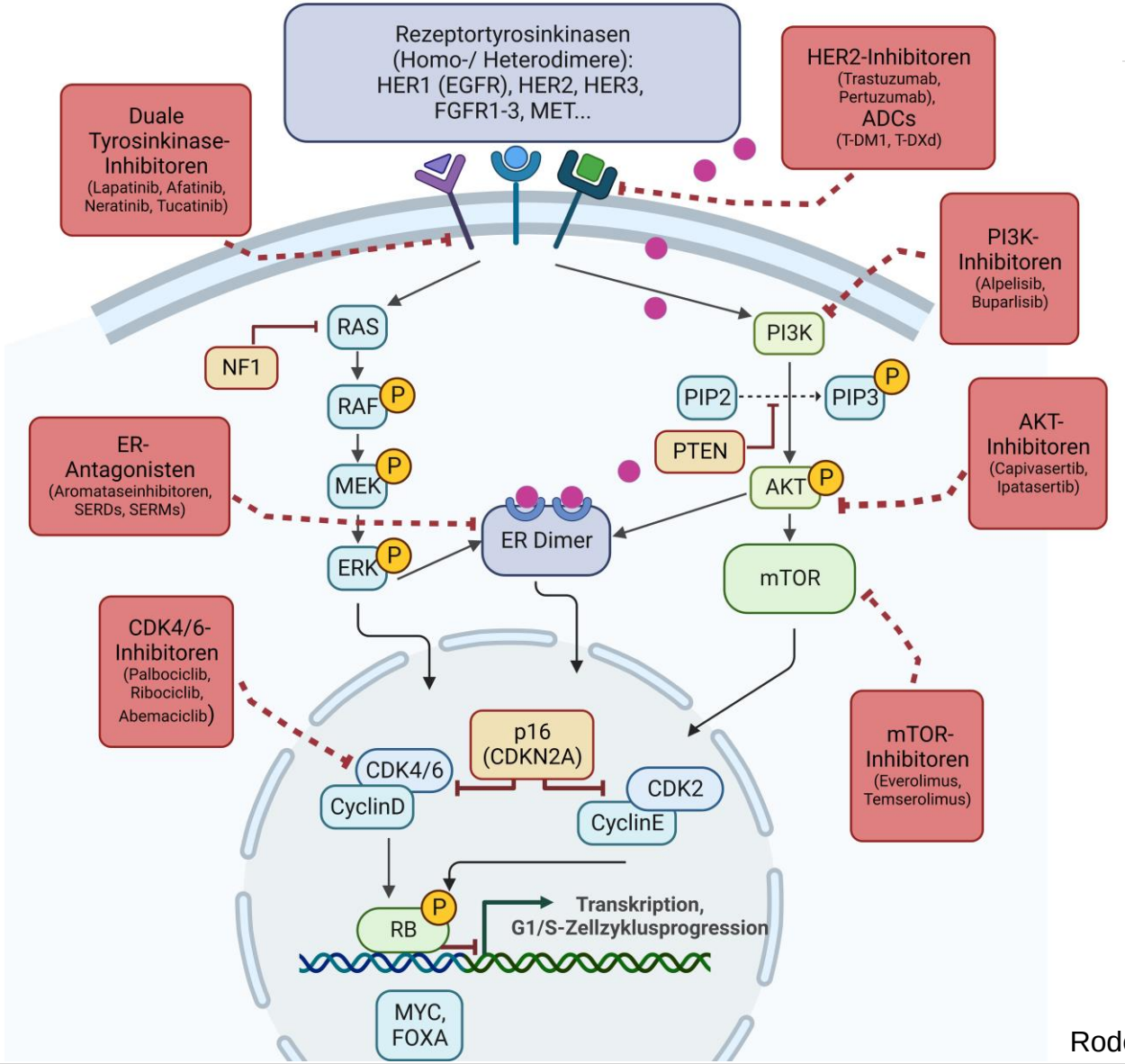
ER, PR, HER2

Ki67
⬇
Genexpressions-tests

PD-L1

HER2, HER2low, HER2 ultralow

MSI
NTRK



Rodepeter et al. Die Pathologie 2023

Molekulare Therapieoptionen beim Mammakarzinom

Immunhistologische Standarddiagnostik

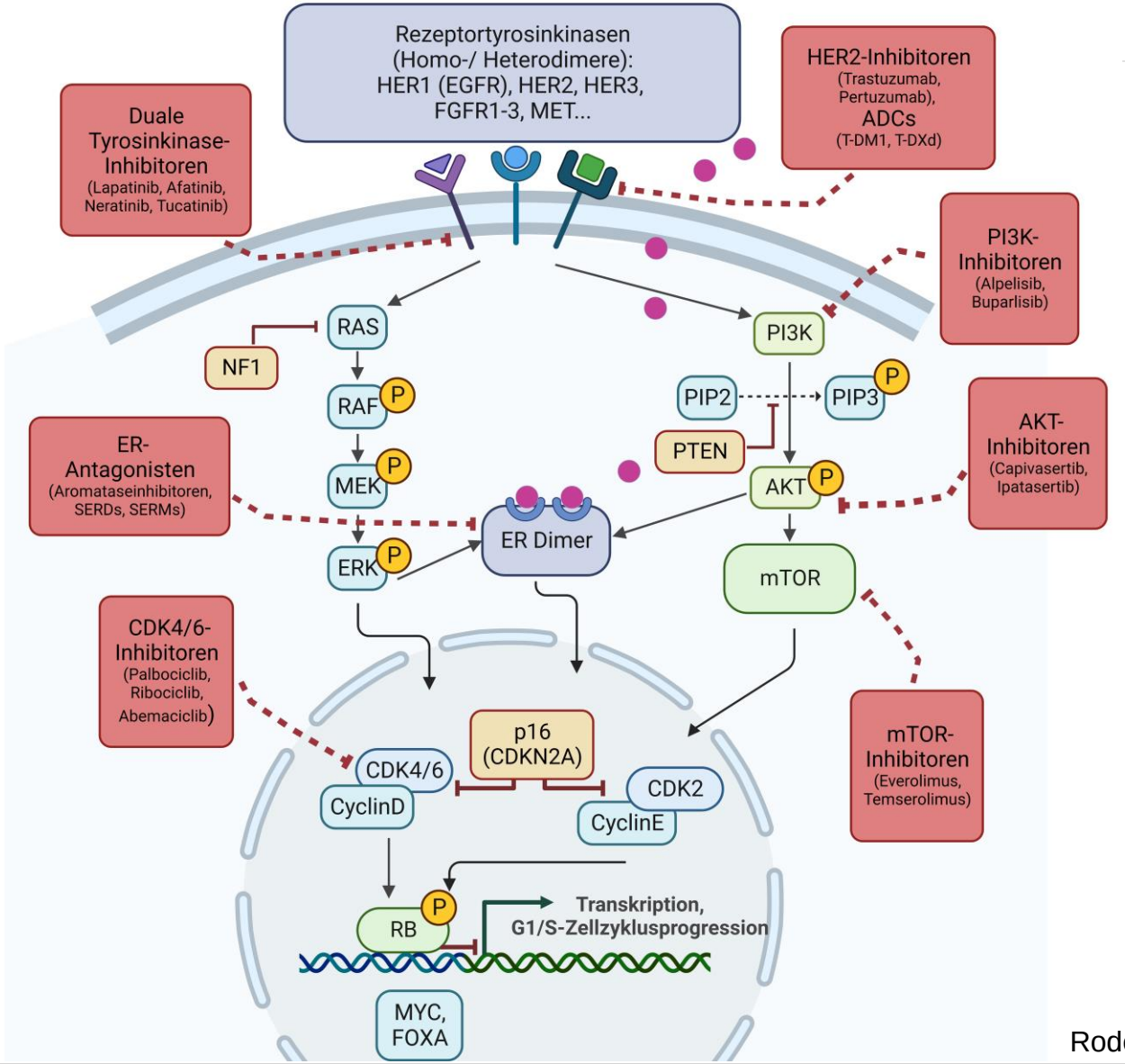
ER, PR, HER2

Ki67
⬇
Genexpressions-tests

PD-L1

HER2, HER2low, HER2 ultralow

MSI
NTRK



Molekulare Standarddiagnostik

PIK3CA-Mutationen

AKT-Mutationen

BRCA1,2-Mutationen

ESR1 Mutationen

Molekulares Tumorboard (MTB)

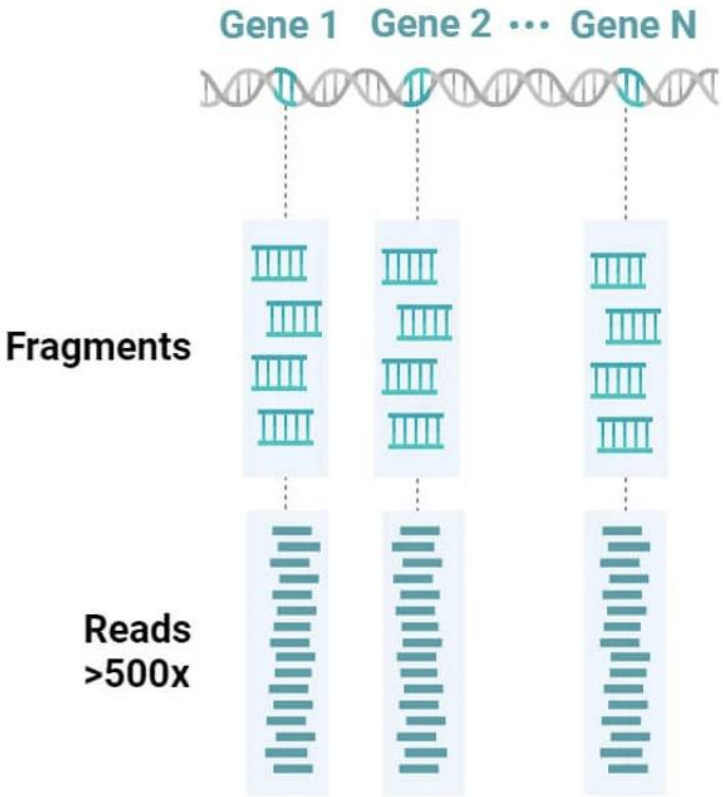
erweiterte Mutationsdiagnostik (MTB)

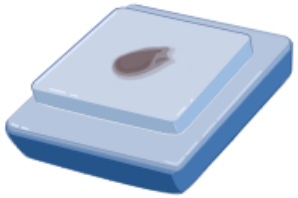
Rodepeter et al. Die Pathologie 2023

Wie lassen sich Tumormutationen messen?

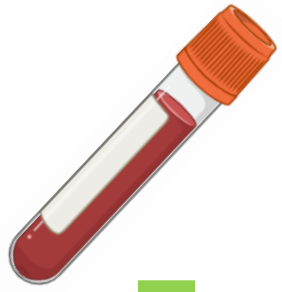
NGS Panel Sequencing als Standardmethode

NGS Panel sequencing
30 bis 500 Gene; 0.05% der DNA





oder



Somatische Testung
(=Tumormutationsanalyse)
Pathologie
Bei Panel-NGS:
keine Unterscheidung zwischen Tumor- und Keimbahnmutationen;
alle Mutationen werden berichtet

Liquid biopsy (ctDNA im Plasma)
Spezielle Probenröhrchen
(=Tumormutationsanalyse)
Pathologie

oder

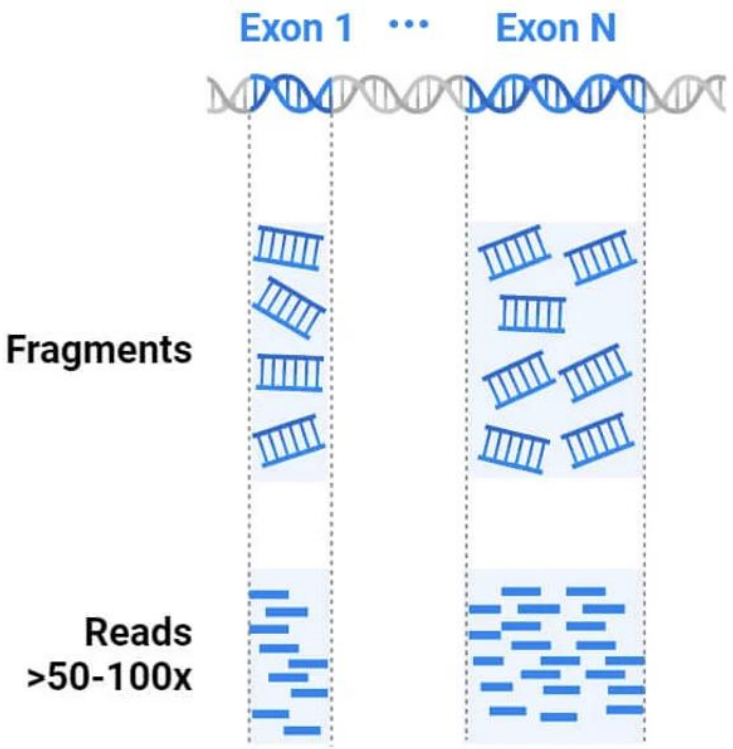
Blutzellen (Keimbahntestung)
Humangenetik
(nur Keimbahnmutationen)

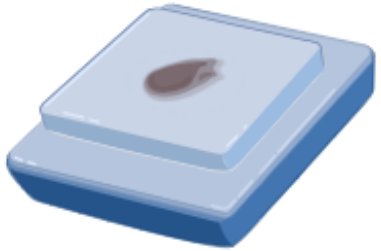
https://microbenotes.com/whole-exome-sequencing/

Whole exome sequencing (WES): alle 21.000 Gene

22. ASM FRANKFURT /MAIN

Whole Exome Sequencing (und Whole Genome Sequ.)





und

beide Proben werden benötigt

Zwei separate Sequenzierungen (Tumor und Normalgewebe)

Somatische Testung
(=Tumormutationsanalyse)
Pathologie
Bei WES/WGS:
ohne Keimbahnveränderungen

Blutzellen
(Keimbahntestung)
Humangenetik
zusätzliche Keimbahnveränderungen
(evtl. auch therapeutisch relevant)

Gesetz zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung 19.7.2021

Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz (GVWG)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
GKV Spitzenverband
genomDE

Modellvorhaben Genomsequenzierung

https://microbenotes.com/whole-exome-sequencing/

GERMAN MEDICAL GROUP

Indikationsstellung für molekulares Tumorboard (MTB)

22. ASM FRANKFURT /MAIN

Klinische Indikationsstellung

1. fortgeschrittene oder prognostisch ungünstige onkologische Erkrankung oder seltener Tu. ohne Standard-Tx
2. Pat. ist grundsätzlich für systemische Therapie geeignet.
3. Zwei klinische Situationen:
   a) zugelassene Therapien mit molekularer Testung kommen in Frage **(Ziel: companion diagnostic) – Bestandteil der Organtumorkonferenz**
   b) Die Standardtherapien ohne Aussicht auf Verlängerung des Überlebens **(Ziel: individualisierte Therapie bei mol. Target)**

Molekulare Standarddiagnostik

- PIK3CA-Mutationen
- AKT-Mutationen
- BRCA1,2-Mutationen
- ESR1 Mutationen

Molekulares Tumorboard (MTB)

- erweiterte Mutationsdiagnostik (MTB)

Zertifiziertes Zentrum für Personalisierte Medizin - Onkologie

DKG KREBSGESELLSCHAFT

- Spezialisierte Diagnostik
- DNPM-Standards
- Kooperationspartner für onkologischen Zentren

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte | GKV Spitzenverband | genomDE

Modellvorhaben Genomsequenzierung

Indikationsstellung für molekulares Tumorboard (MTB)

22. ASM FRANKFURT /MAIN

Indikationsstellung für personalisierte Onkologie im Gesundheitssystem:

1) kein NGS über DRGs möglich

2) ambulante Optionen:

   a) NGS aus Praxis/MVZ über Patho-MVZ mit Überweisungsschein

   b) NGS über ASV (Beitritt der Pathologie zur ASV für Molpatho-Tests; formaler Akt, ca. 4 Wochen; danach ASV-Ü-Schein möglich)

3) NEU: Modellvorhaben GenomSeq

Molekulare Standarddiagnostik

- PIK3CA-Mutationen
- AKT-Mutationen
- BRCA1,2-Mutationen
- ESR1 Mutationen

Molekulares Tumorboard (MTB)

- erweiterte Mutationsdiagnostik (MTB)

Zertifiziertes Zentrum für Personalisierte Medizin - Onkologie

DKG KREBSGESELLSCHAFT

- Spezialisierte Diagnostik
- DNPM-Standards
- Kooperationspartner für onkologischen Zentren

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte | GKV Spitzenverband | genomDE

Modellvorhaben Genomsequenzierung

Ablauf personalisierte Diagnostik im molekularen Tumorboard

klinische Interpretation immer im Gesamtkontext

MH GUIDE

Indikationsstellung im Organ-Tumorboard

Auswahl FFPE Gewebe:

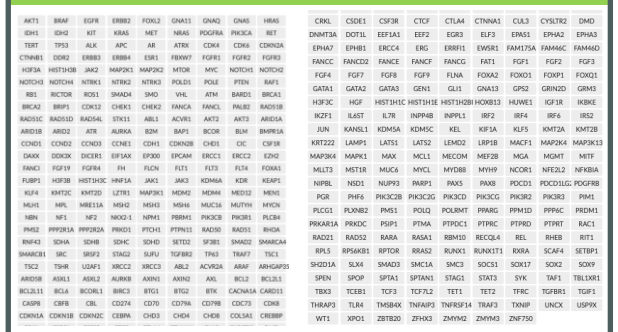
- die neueste Tumorprobe
- ESR1: Proben nach Therapie
- ggf. neue Biopsie
- NGS geeignet

Molekularpathologie

- NGS-Sequencing

Archer/IDT Complete Solid Tumor Panel, Illumina NGS (NovaSeq)

430 genes, MSI, TMB
(breast, colorectal, gastric, pancreatic, lung, melanoma, CNS, and others)



Institut für Pathologie · UKGM Universitätsklinikum Marburg · uct Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt – Marburg University Cancer Center

Patient ID	Demo_NSCLC_TSO-001
Case ID	EU009700
Age	56
ICD-10 code	C34.31

PATIENT

Patient ID	Demo_NSCLC_TSO-001
Case ID	EU009700
Age	56
Sex	Male
Country	DE
Diagnosis	Lung cancer

SAMPLE

MMR status	Stable
HER2 status	n/a
PD-L1	TPS(%), ICS(%), CPS (0-100)
Metastatic Tumor Cellularity	Yes 87%
NGS ID	H-0005
FFPE block	12345

ORDER & REPORT

Ordered by	Elisabeth Ryan
Facility	Sunnyville Hospital
Labtest	VCF Illumina TSO500 Panel (unpaired)
Order date	06 Feb 2023
Signed by	Dr. Lenka Kyjacova
Signed on	03 Nov 2023
Version	17

SUMMARY OF GENOMIC AND BIOMARKER FINDINGS

Detected biomarkers with therapy implications:

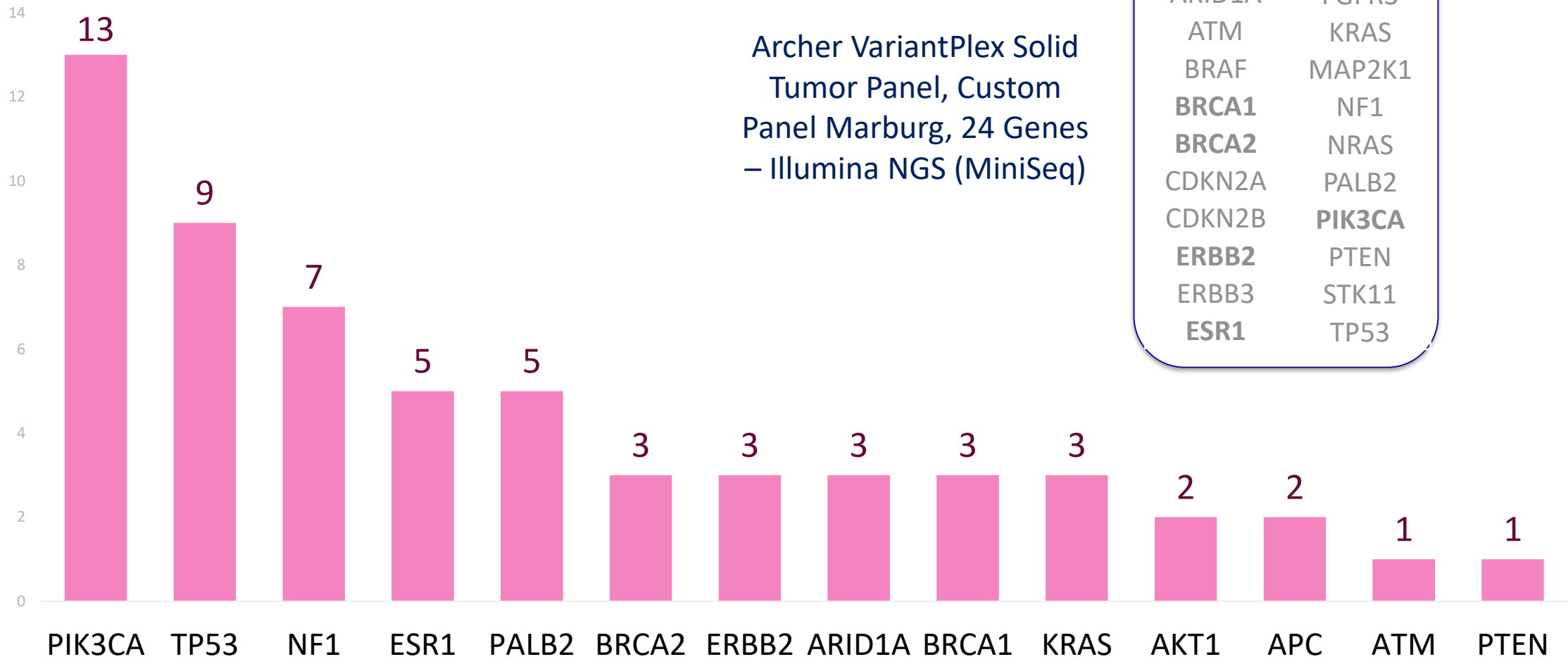
BIOMARKER	VAF (%)	APPROVED TREATMENTS FOR PATIENT DISEASE	BIOMARKER SCORE	TRIALS	OTHER TREATMENTS	DRUG APPROVAL	BIOMARKER SCORE	TRIALS
EGFR p.E746_A750del	29.52	E Osimertinib	EMA FDA	6	E Aumolertinib	Investigational		0
		E Erlotinib Ramucirumab	EMA FDA	0	E Alflutinib	Other		0
					E Nazartinib	Other		1
EGFR p.T790M	29.46	E Osimertinib	EMA FDA	6	E Aumolertinib	Investigational	N/S	0
		I Afatinib		-	E Alflutinib	Other	N/S	0
		I Dacomitinib		-	E Nazartinib	Other		1
		I Erlotinib		-				

GBG MTB – Part 1 (PADMA, AMICA, Desiree)

22. ASM FRANKFURT /MAIN

Archer VariantPlex Solid Tumor Panel, Custom Panel Marburg, 24 Genes – Illumina NGS (MiniSeq)

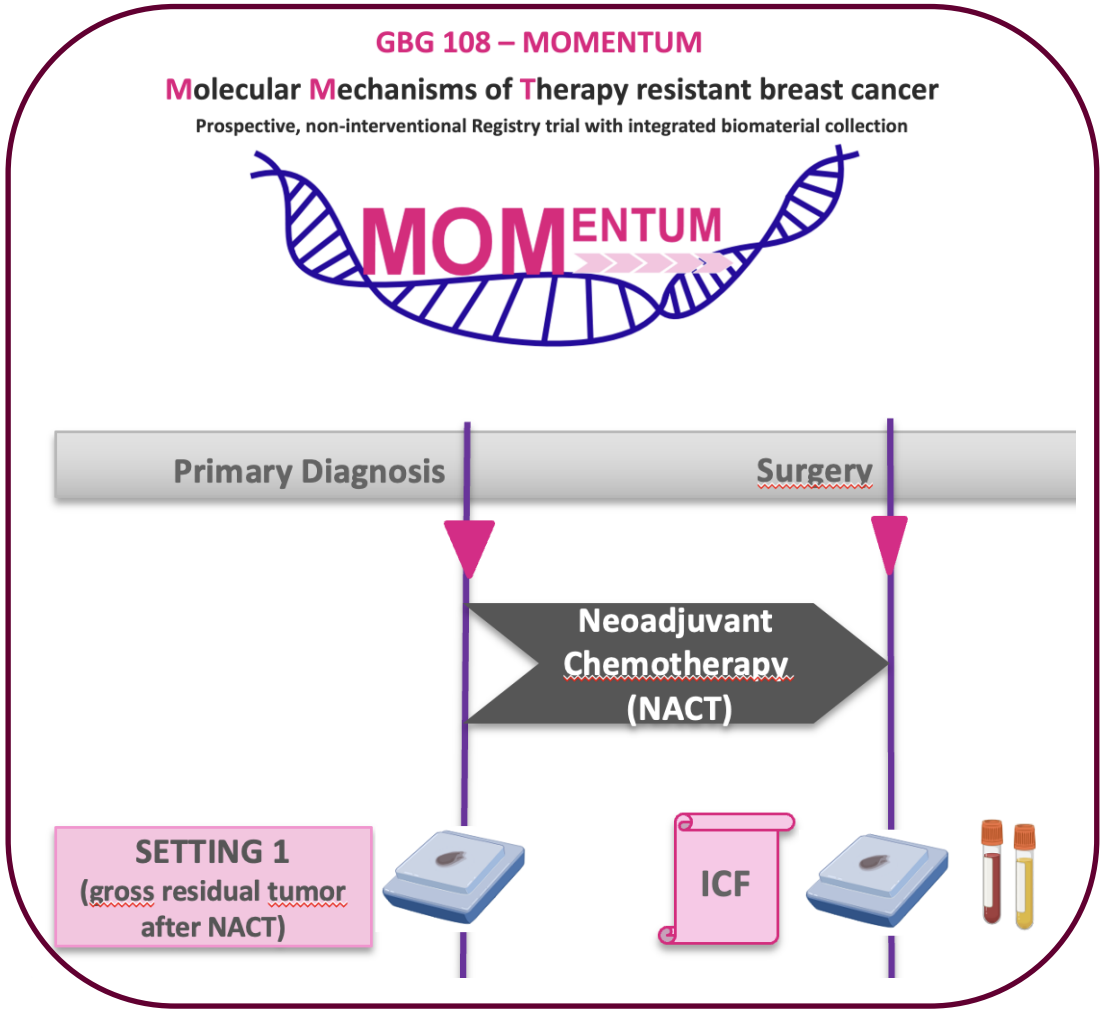
AKT1	FGFR1
APC	FGFR2
ARID1A	FGFR3
ATM	KRAS
BRAF	MAP2K1
BRCA1	NF1
BRCA2	NRAS
CDKN2A	PALB2
CDKN2B	**PIK3CA**
ERBB2	PTEN
ERBB3	STK11
ESR1	TP53

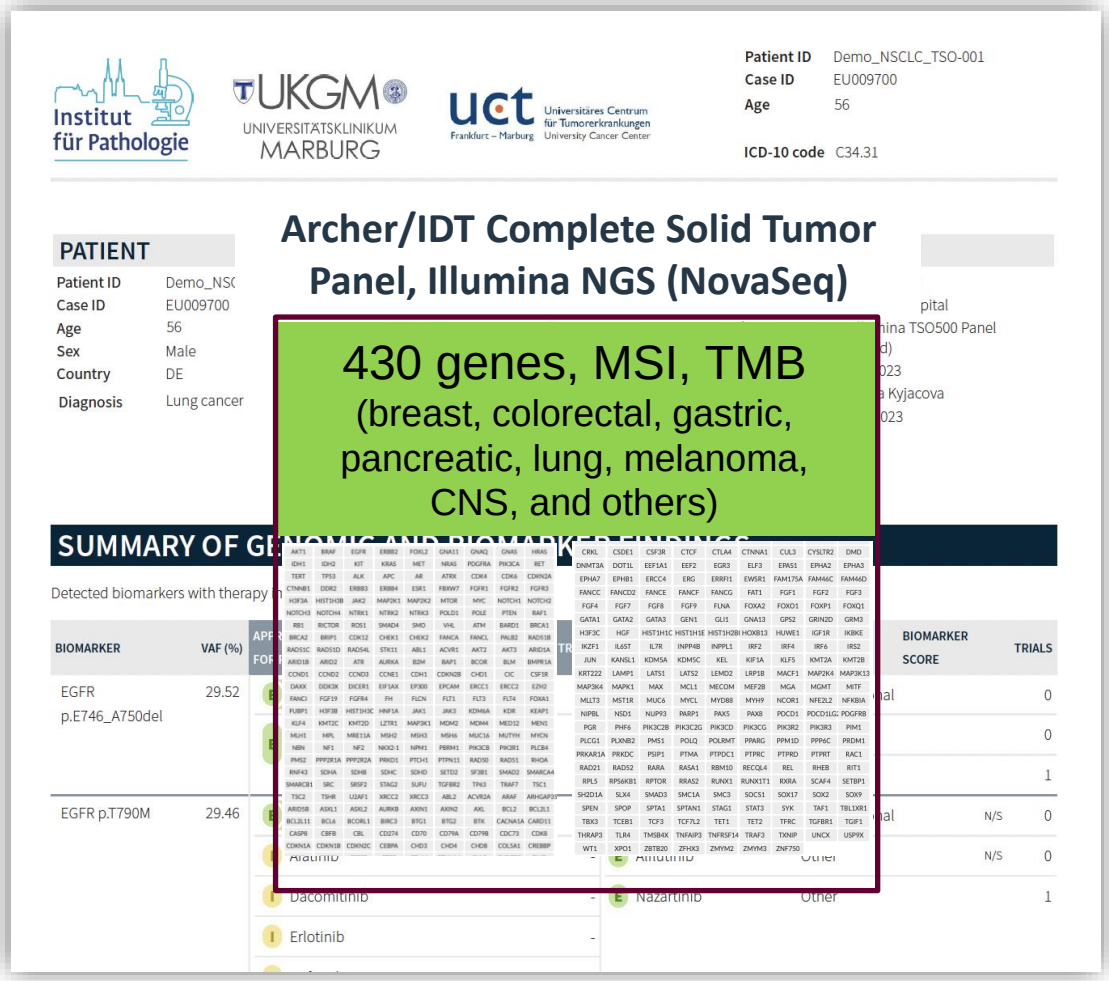


Variants detected in samples from Desiree trial

GBG GERMAN BREAST GROUP

MOMENTUM – NGS substudy





Momentum NGS Profiling

Institut für Pathologie

UKGM UNIVERSITÄTSKLINIKUM MARBURG

uct Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen Frankfurt – Marburg University Cancer Center

Patient ID
Case ID
Age
ICD-10 code

VARIANT	CODING DNA	TYPE AND EFFECT	VAF (%)	CLASSIFICATION
BRCA1 p.S1042fs	ENST00000357654.3 c.3126del	del Frameshift	5.98	Pathogenic
TP53 p.F134V	ENST00000269305.4 c.400T>G	SNV Missense	6.69	Path

SUMMARY OF GENOMIC AND BIOMARKER FINDINGS

Detected biomarkers with therapy implications:

BIOMARKER	VAF (%)	APPROVED TREATMENTS FOR PATIENT DISEASE	BIOMARKER SCORE	TRIALS	OTHER TREATMENTS	DRUG APPROVAL	BIOM SCOR
TMB-L 0.11 mut/Mb	-	*No therapies or clinical trials related to this biomarker*					
MS-stable	-	*No therapies or clinical trials related to this biomarker*					
BRCA1 p.S1042fs exon 10 of 23	5.98	E Olaparib	IA 7 EMA FDA	1	E Rucaparib	Off-label	I
		E Talazoparib	IA 7 EMA FDA	0	E PARP inhibitors	Other	n/
TP53 p.F134V exon 5 of 11	6.69	*No approved therapy identified for the patient disease*			E Bevacizumab	Approved	n/
					E Adavosertib	Other	n/
					E Coti-2	Other	n/
					E VEGFR inhibitors	Other	n/
					E Wee1 inhibitors	Other	n/
					I Platinum-based agents	Other	n/
					I Taxane-based agents	Other	n/
Additional biomarkers#		Diagnostic: TP53 p.F134V (IB, 6)					

E Effective: potentially effective treatments

I Ineffective: potentially ineffective treatments

Biomarker score: AMP/ASCO/CAP category and CVI score. See information.

See Biomarker details section for more information.

BIOMARKER	VAF (%)	APPROVED TREATMENTS FOR PATIENT DISEASE	BIOMARKER SCORE	TRIALS
TMB-L 0.11 mut/Mb	-	*No therapies or clinical trials related to this biomarker*		
MS-stable	-	*No therapies or clinical trials related to this biomarker*		
BRCA1 p.S1042fs exon 10 of 23	5.98	E Olaparib	IA 7 EMA FDA	1
		E Talazoparib	IA 7 EMA FDA	0

I-A m1A^{Z} EMA FDA

Biomarker approved by: EMA, FDA

ESCAT I-A (Ready for routine use)
The biomarker classification is based on the "ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)" (2018)

- **I-A:** Clinically relevant improvement of survival endpoint, in specific tumor type, in prospective randomized clinical trials
- **I-B:** Clinically relevant improvement as defined by ESMO MCBS 1.1, in specific tumor type, in prospective non-randomized clinical trials

Institut Pathologie

MOMENTUM and COGNITION-GUIDE

GBG 108 – MOMENTUM

Molecular Mechanisms of Therapy resistant breast cancer

Prospective, non-interventional Registry trial with integrated biomaterial collection

MOMENTUM

430 genes, MSI, TMB
(breast, colorectal, gastric, pancreatic, lung, melanoma, CNS, and others)

AKT1	BRAF	EGFR	ERBB2	FOXL2	GNA11	GNAQ	GNAS	HRAS	
IDH1	IDH2	KIT	KRAS	MET	NRAS	PDGFRA	PIK3CA	RET	
TERT	TP53	ALK	APC	AR	ATRX	CDK4	CDK6	CDKN2A	
CTNNB1	DDR2	ERBB3	ERBB4	ESR1	FBXW7	FGFR1	FGFR2	FGFR3	
H3F3A	HIST1H3B	JAK2	MAP2K1	MAP2K2	MTOR	MYC	NOTCH1	NOTCH2	
NOTCH3	NOTCH4	NTRK1	NTRK2	NTRK3	POLD1	POLE	PTEN	RAF1	
RB1	RICTOR	ROS1	SMAD4	SMO	VHL	ATM	BARD1	BRCA1	
BRCA2	BRIP1	CDK12	CHEK1	CHEK2	FANCA	FANCL	PALB2	RAD51B	
RAD51C	RAD51D	RAD54L	STK11	ABL1	ACVR1	AKT2	AKT3	ARID1A	
ARID1B	ARID2	ATR	AURKA	B2M	BAP1	BCOR	BLM	BMPR1A	
CCND1	CCND2	CCND3	CCNE1	CDH1	CDKN2B	CHD1	CIC	CSF1R	
DAXX	DDX3X	DICER1	EIF1AX	EP300	EPCAM	ERCC1	ERCC2	EZH2	
FANCI	FGF19	FGFR4	FH	FLCN	FLT1	FLT3	FLT4	FOXA1	
FUBP1	H3F3B	HIST1H3C	HNF1A	JAK1	JAK3	KDM6A	KDR	KEAP1	
KLF4	KMT2C	KMT2D	LZTR1	MAP3K1	MDM2	MDM4	MED12	MEN1	
MLH1	MPL	MRE11A	MSH2	MSH3	MSH6	MUC16	MUTYH	MYCN	
NBN	NF1	NF2	NKX2-1	NPM1	PBRM1	PIK3CB	PIK3R1	PLCB4	
PMS2	PPP2R1A	PPP2R2A	PRKD1	PTCH1	PTPN11	RAD50	RAD51	RHOA	
RNF43	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SETD2	SF3B1	SMAD2	SMARCA4	
SMARCB1	SRC	SRSF2	STAG2	SUFU	TGFBR2	TP63	TRAF7	TSC1	
TSC2	TSHR	U2AF1	XRCC2	XRCC3	ABL2	ACVR2A	ARAF	ARHGAP35	
ARID5B	ASXL1	ASXL2	AURKB	AXIN1	AXIN2	AXL	BCL2	BCL2L1	
BCL2L11	BIC6	BCORL1	BIRC3	BTG1	BTG2	BTK	CACNA1A	CARD11	
CASP8	CBFB	CBL	CD274	CD70	CD79A	CD79B	CDC73	CDK8	
CDKN1A	CDKN1B	CDKN2C	CEBPA	CHD3	CHD4	CHD8	COL5A1	CREBBP	

CRKL	CSDE1	CSF3R	CTCF	CTLA4	CTNNA1	CUL3	CYSLTR2	DMD
DNMT3A	DOT1L	EEF1A1	EEF2	EGR3	ELF3	EPAS1	EPHA2	EPHA3
EPHA7	EPHB1	ERCC4	ERG	ERRFI1	EWSR1	FAM175A	FAM46C	FAM46D
FANCC	FANCD2	FANCE	FANCF	FANCG	FAT1	FGF1	FGF2	FGF3
FGF4	FGF7	FGF8	FGF9	FLNA	FOXA2	FOXO1	FOXP1	FOXQ1
GATA1	GATA2	GATA3	GEN1	GLI1	GNA13	GPS2	GRIN2D	GRM3
H3F3C	HGF	HIST1H1C	HIST1H1E	HIST1H2BI	HOXB13	HUWE1	IGF1R	IKBKE
IKZF1	IL6ST	IL7R	INPP4B	INPPL1	IRF2	IRF4	IRF6	IRS2
JUN	KANSL1	KDM5A	KDM5C	KEL	KIF1A	KLF5	KMT2A	KMT2B
KRT222	LAMP1	LATS1	LATS2	LEMD2	LRP1B	MACF1	MAP2K4	MAP3K13
MAP3K4	MAPK1	MAX	MCL1	MECOM	MEF2B	MGA	MGMT	MITF
MLLT3	MST1R	MUC6	MYCL	MYD88	MYH9	NCOR1	NFE2L2	NFKBIA
NIPBL	NSD1	NUP93	PARP1	PAX5	PAX8	PDCD1	PDCD1LG2	PDGFRB
PGR	PHF6	PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3CD	PIK3CG	PIK3R2	PIK3R3	PIM1
PLCG1	PLXNB2	PMS1	POLQ	POLRMT	PPARG	PPM1D	PPP6C	PRDM1
PRKAR1A	PRKDC	PSIP1	PTMA	PTPDC1	PTPRC	PTPRD	PTPRT	RAC1
RAD21	RAD52	RARA	RASA1	RBM10	RECQL4	REL	RHEB	RIT1
RPL5	RPS6KB1	RPTOR	RRAS2	RUNX1	RUNX1T1	RXRA	SCAF4	SETBP1
SH2D1A	SLX4	SMAD3	SMC1A	SMC3	SOCS1	SOX17	SOX2	SOX9
SPEN	SPOP	SPTA1	SPTAN1	STAG1	STAT3	SYK	TAF1	TBL1XR1
TBX3	TCEB1	TCF3	TCF7L2	TET1	TET2	TFRC	TGFBR1	TGIF1
THRAP3	TLR4	TMSB4X	TNFAIP3	TNFRSF14	TRAF3	TXNIP	UNCX	USP9X
WT1	XPO1	ZBTB20	ZFHX3	ZMYM2	ZMYM3	ZNF750		

COGNITION-GUIDE (Phase II)

Interventional Clinical Treatment Trial (Phase II)

Genomic Profiling

- Atezolizumab (PD-L1)
- Inavolisib (PI3K)
- Ipatasertib (AKT)
- Olaparib (PARP)
- Sacituzumab Gov. (TROP2)
- Tras. / Per. (HER2)
- Observation*

*Biomarker-negative or inability to conduct molecular profiling

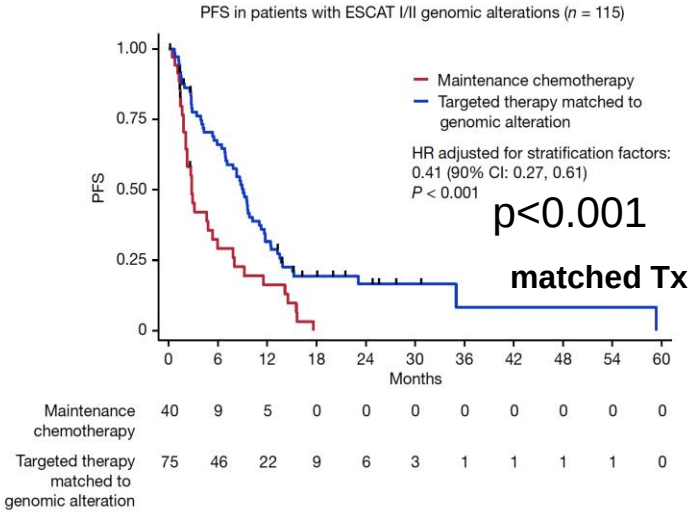
Andreas Schneeweiss, Peter Lichter
Verena Thewes - NCT /DKFZ

Philipps Universität Marburg
Institut für Pathologie

Personalisierte Medizin funktioniert in der Praxis

SAFIR-02 Studie

André et al., Nature, 2022

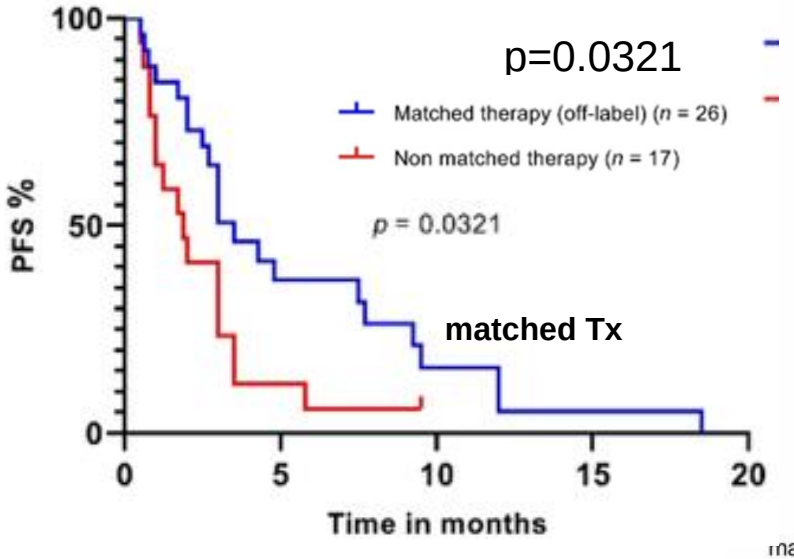


Article

Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer

University Hospital Marburg

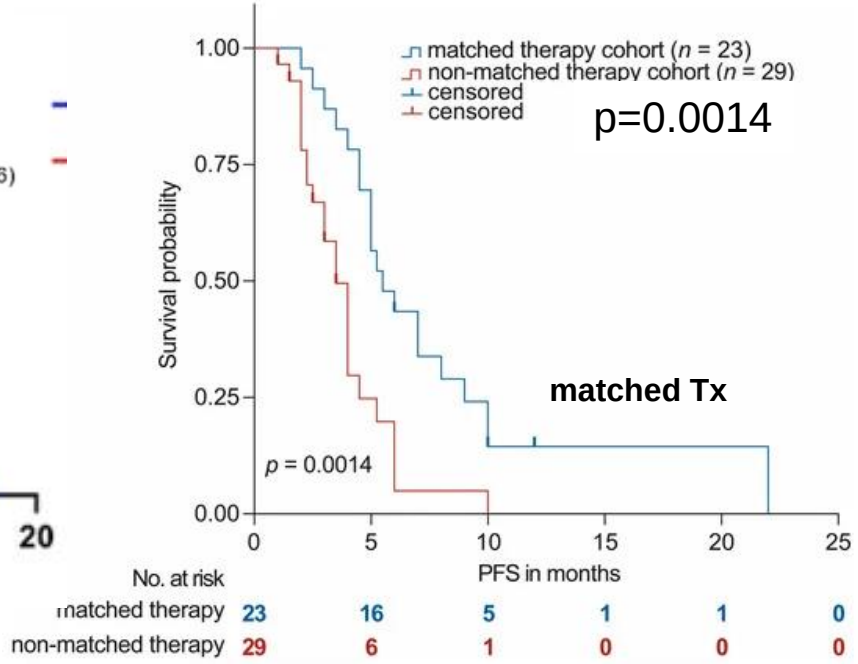
"the first 100 pts": 109 pts tested
30% personalized treatment



Tarawneh, …. Mack , Cancers, 2022

University Hospital Marburg

gynecological cancer 2018-2023
N=84, 27% personalized treatment



Gremke et al, Cancers 2024

Bedeutung von Tumormutationen – aktueller Stand

22. ASM FRANKFURT /MAIN

State-of-the-art: klinische Diagnostik

- **MTB als Bestandteil der Regelversorgung**
- **großes NGS-Panel >1MB**
  - "so früh wie möglich" bei klinischer Indikation
  - Kooperation mit zertifiziertem ZPM
- **Ausweitung liquid biopsy Diagnostik**
- **Klassische MTB Diagnostik im ambulanten Setting oder in der ASV**
- **WES im Modellvorhaben Genomsequenzierung**

Aktuelle Forschung – GBG Netzwerk

- **GBG: MOMENTUM Registerstudie**
  - Register für therapieresistente MammaCas

GBG MTB Projekt
MOMENTUM – postNACT
Fokus TNBC oder HER2+BC
Verknüpfung mit COGNITION-Guide

- **SATURN3 Projekt: Tumorheterogenität als wichtigstes Problem in der Onkologie**

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

Vielen Dank an alle Patientinnen, Studienzentren und Pathologen, die Gewebeproben zur Verfügung stellen! Vielen Dank an alle Kooperationspartner!

Team at the Institute of Pathology – University of Marburg

GBG
Sibylle Loibl
Johannes Holtschmidt
Nader Hirmas
Keyur Mehta
Valentina Nekljudova
Karsten Weber
Krishna Rachakonda
Julia Rey
Natalie Filmann
Bärbel Felder
Christiane Rothhaar
Stefanie Lettkemann
Sascha Wendt
Katrin Greß
Subboard Trafo of GBG

Team in Marburg Zentralpathologie & Forschung
Paul Jank
Marion Kalden
Viktoria Wischmann
Ina Halbig
Mareike Meier
Sofia Born
Jörg Hänze
Gabi Riederer
Regina Maxeiner

Team Molpatho in Marburg
Julia Teply-Szymanski
Fiona Rodepeter
Albert Grass
Akira Hattesohl
Marcel Romey
Nuwar Harb
Lukas Frey
Tanja Rausch
Olesja Kremer
Anna Peter
Sophia Hattesohl
Marc Guder
Laura Frömel
Laura Werner
Furkan Karaaslan
Annika Weiß

Selected research partners
Thomas Karn
Niklas Gremke
Thorsten Stiewe
Elisabeth Mack
Andreas Neubauer
Andreas Burchert
Thomas Wündisch
Rolf Müller
Uwe Wagner
Volkmar Müller
Thomas Oellerich
Bernhard Küster

Selected research partners
Sherene Loi
Christos Sotiriou
Fabrice André
Roberto Salgado
Andrew Tutt
TIL working group

European Commission
H2020