



Chancen und Limitation genetischer Testung in der Onkologie



Dominik Wolf
Department for Haematology and Oncology
Comprehensive Cancer Center Innsbruck (CCCI)
Medical University Innsbruck (MUI)
Austria

Bozen 2019



Molto Grazie!



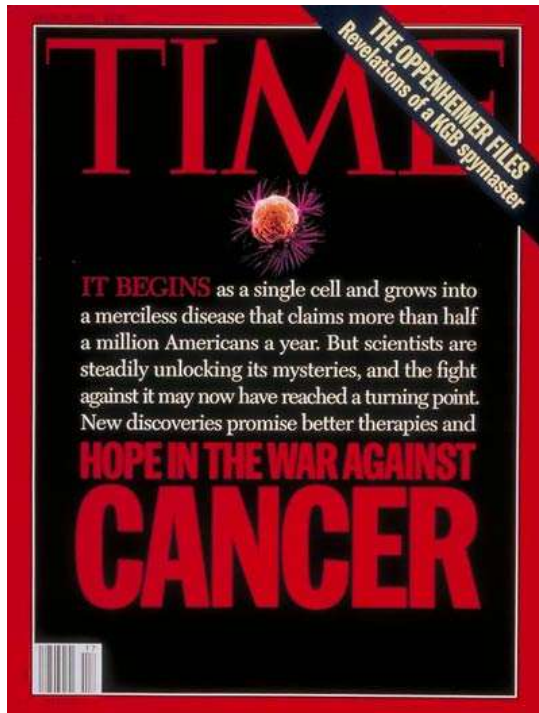
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK
UNIVERSITÄTSKLINIKEN
INNERE MEDIZIN
Hämatologie und Onkologie



Präzisionsmedizin und Krebsbehandlung



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK
UNIVERSITÄTSKLINIKEN
INNERE MEDIZIN
Hämatologie und Onkologie



1994

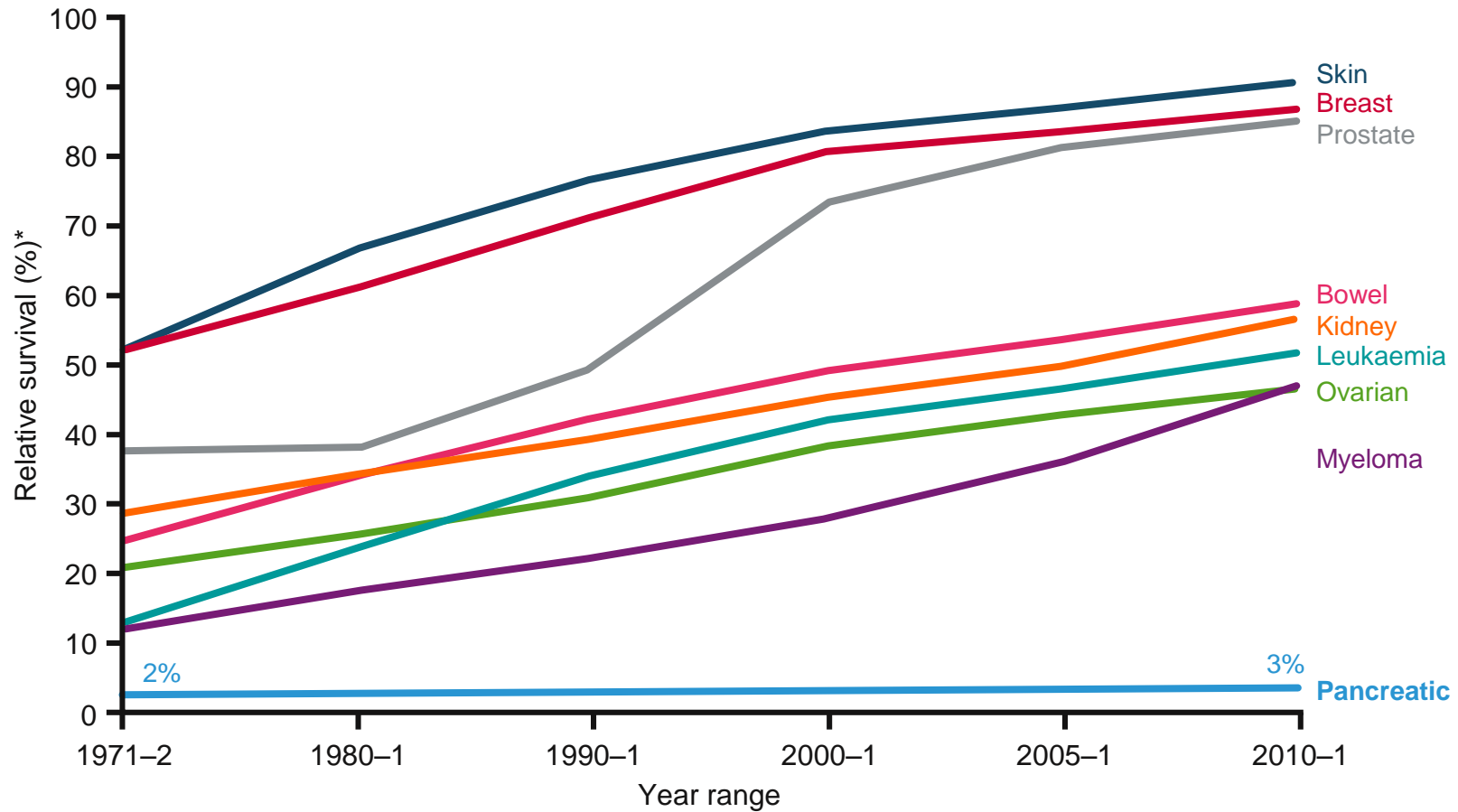


2001



2013

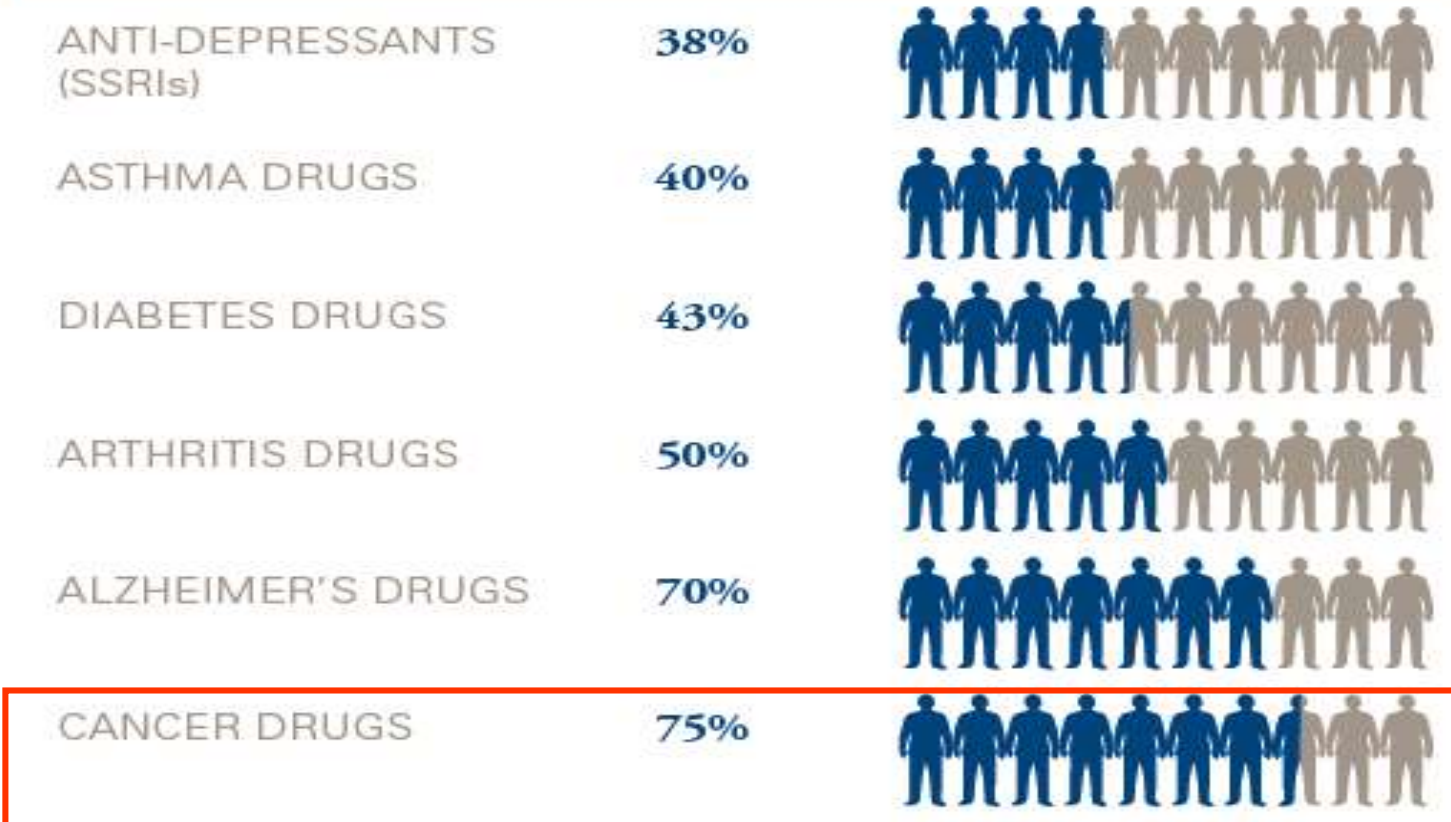
Hat Präzisionsonkologie einen Einfluß auf das Outcome?



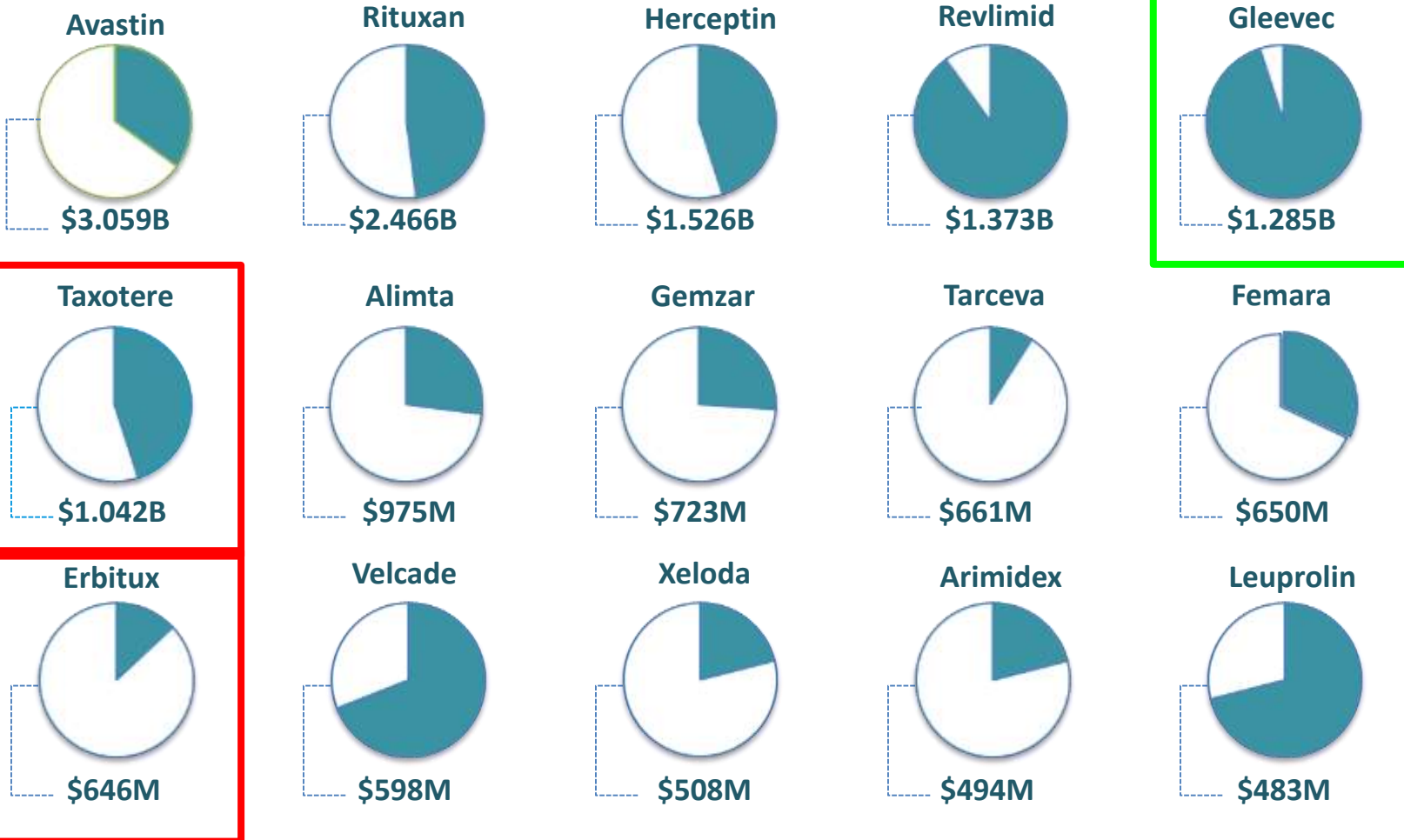
Präzisere Onkologie dringend notwendig



PERCENTAGE OF THE PATIENT POPULATION FOR WHICH A PARTICULAR DRUG IS INEFFECTIVE, ON AVERAGE

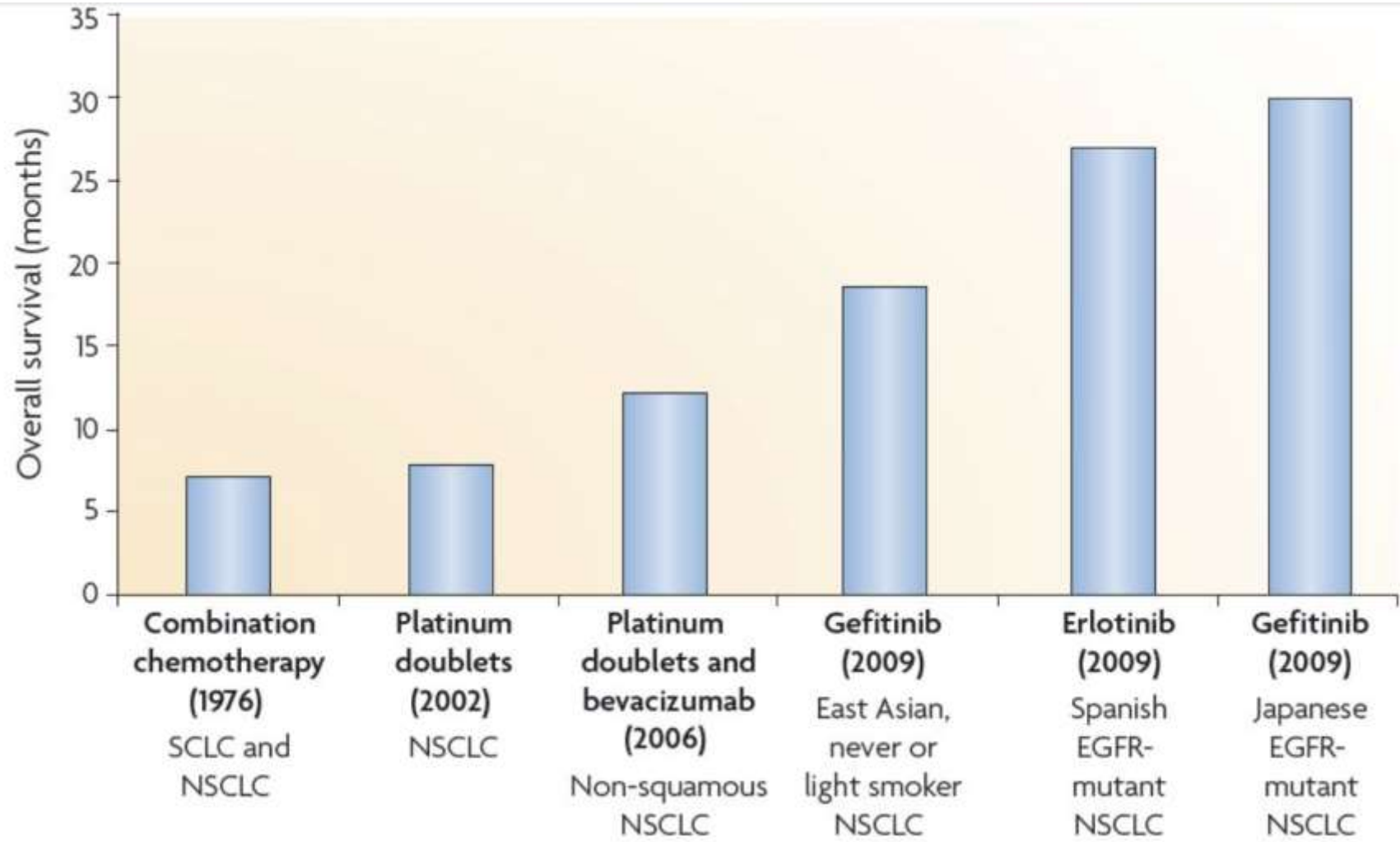


Kosten unpräziser Therapien



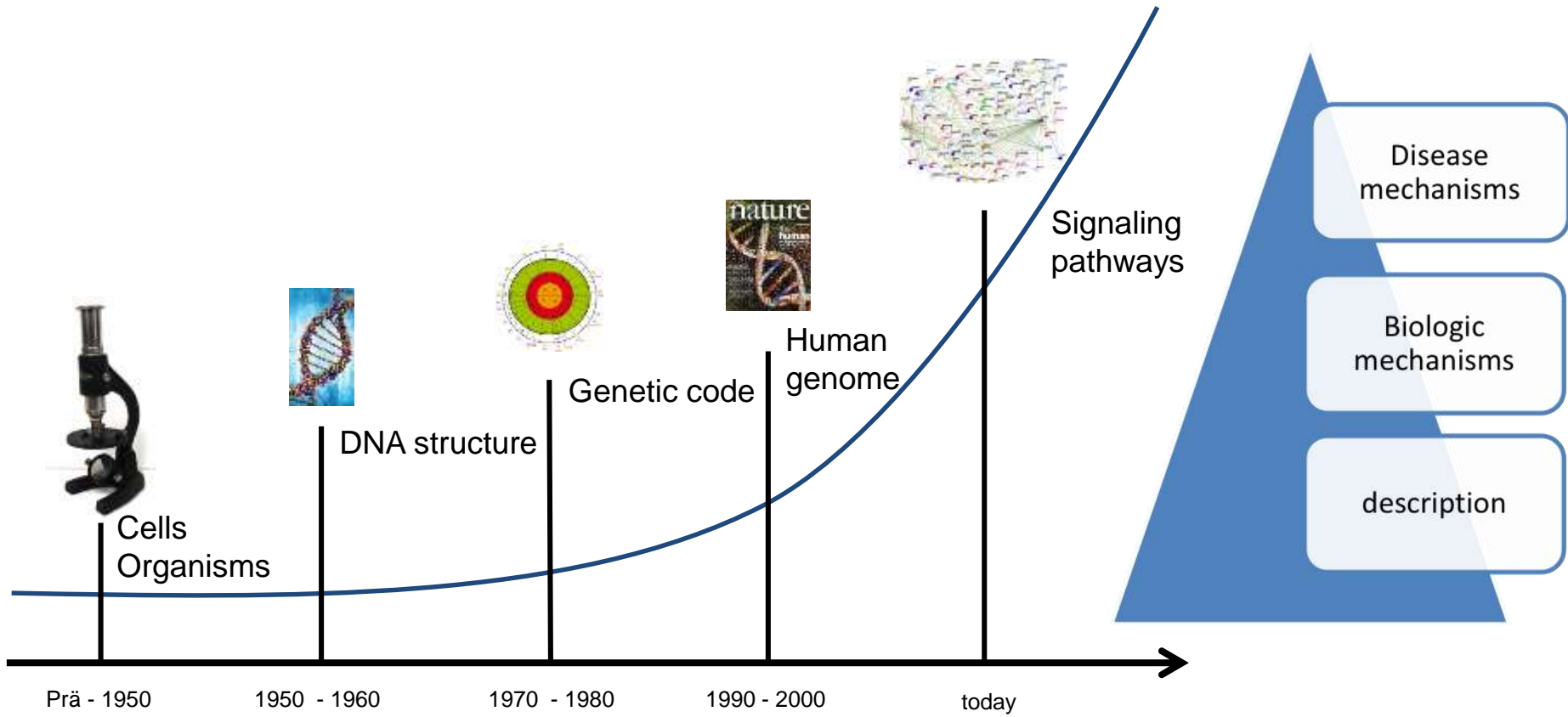
Responder
 Non-Responder
 \$ Total Drug Sales

Outcome-Verbesserung der Präzisionsmedizin: Bsp. NSCLC

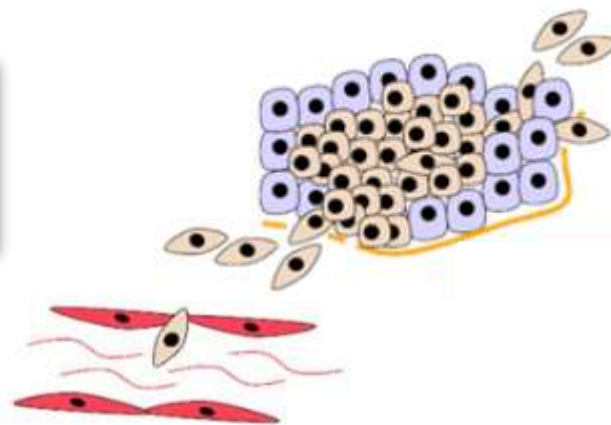
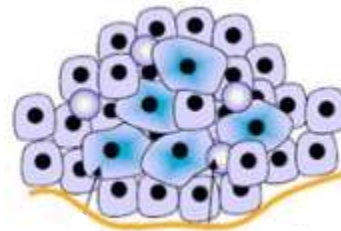
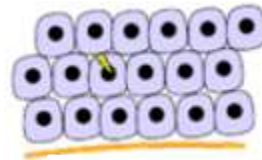


?

Entwicklung der Krebsdiagnostik



Genetische Driver ermöglichen Transformation/Progression



Healthy tissue



Polyp



Cancer

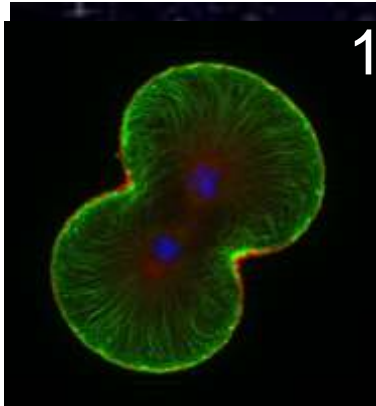


Metastasis

Proliferation macht Zellen vulnerabel

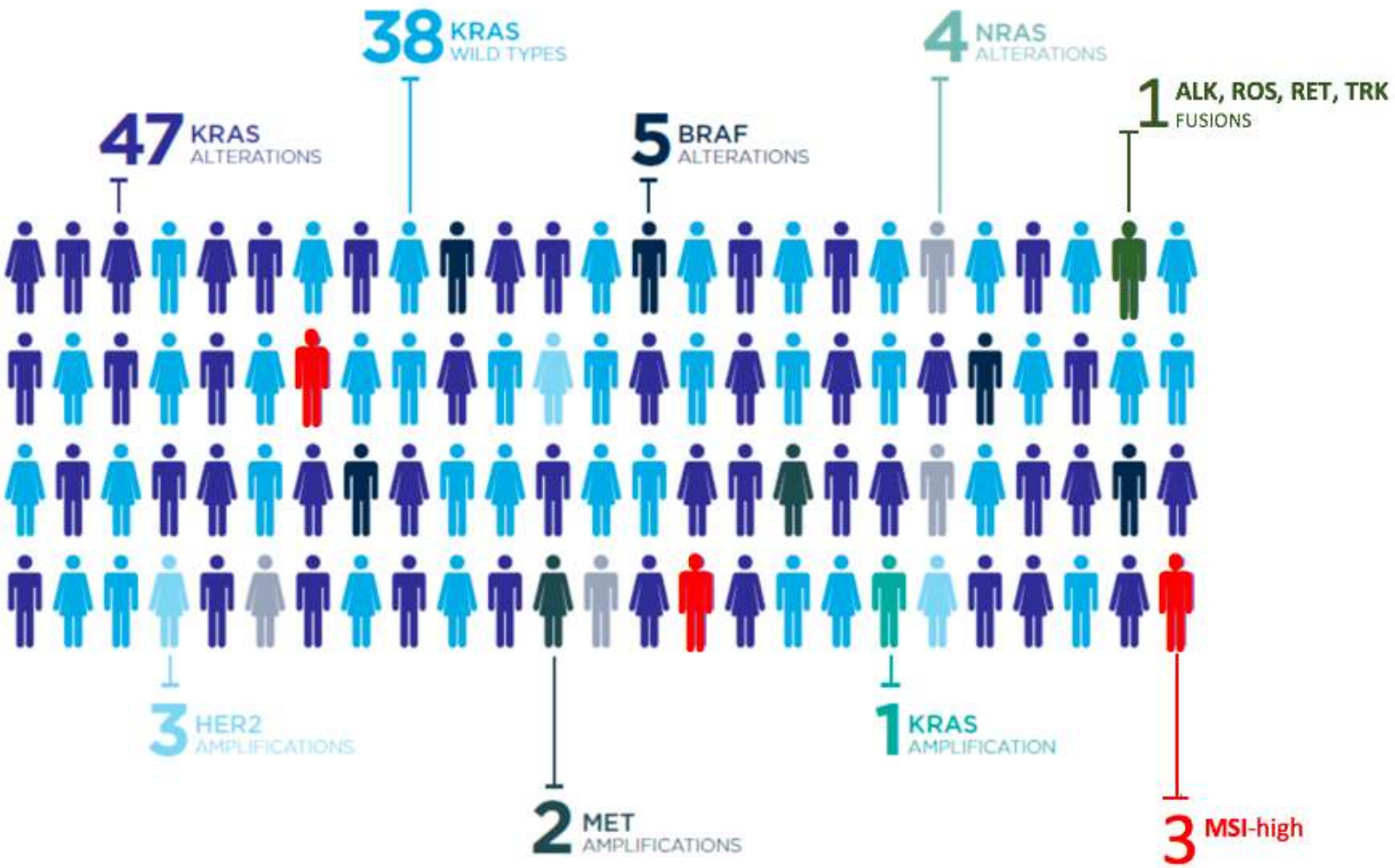


10^{16} cell divisions during life



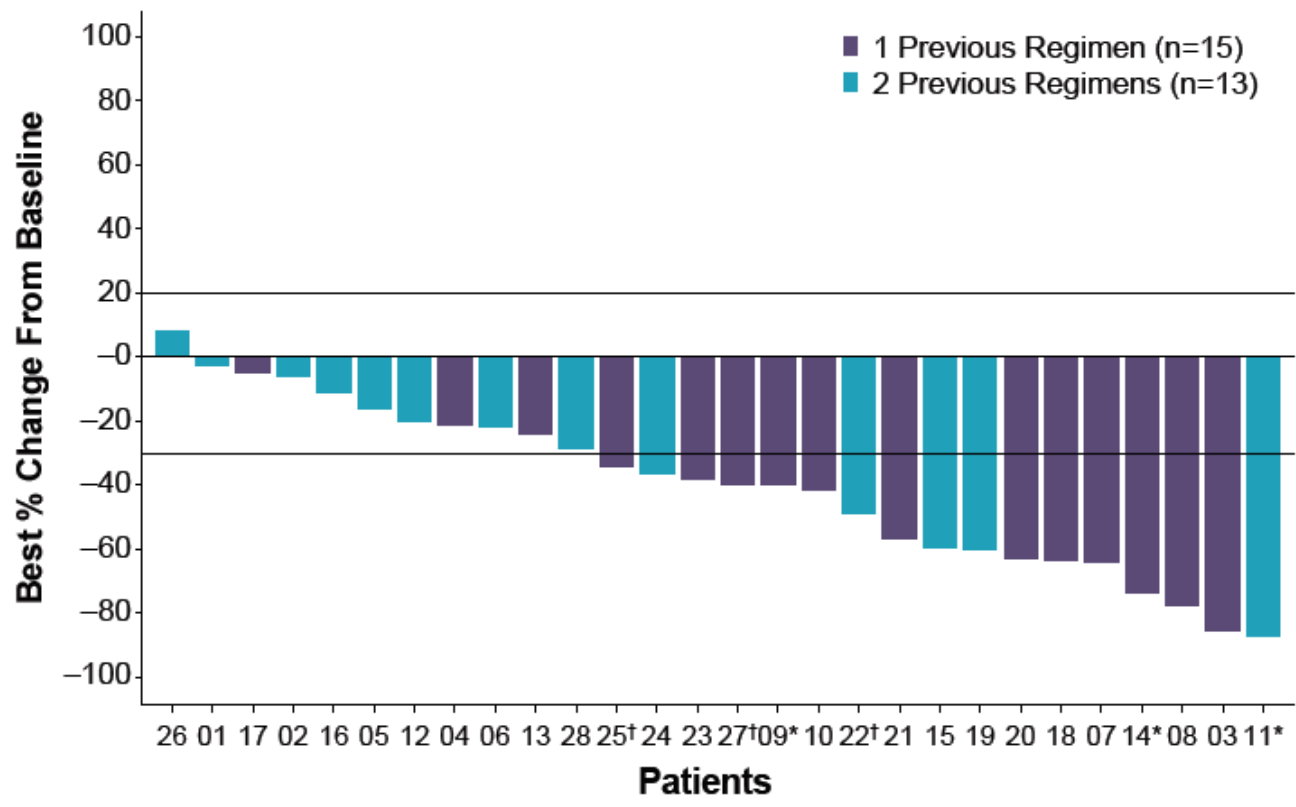
Stars in our galaxy
100.000.000.000 (10^{11})

Krebs ist nicht gleich Krebs



Was bedeutet das? Bsp.

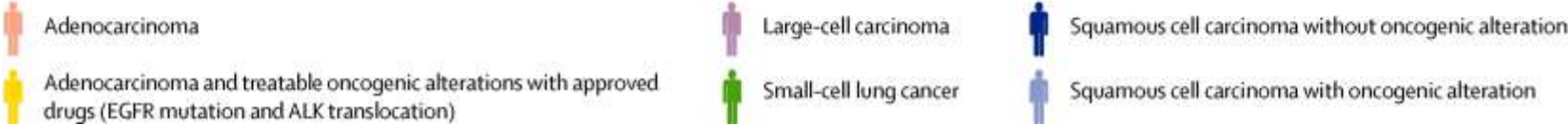
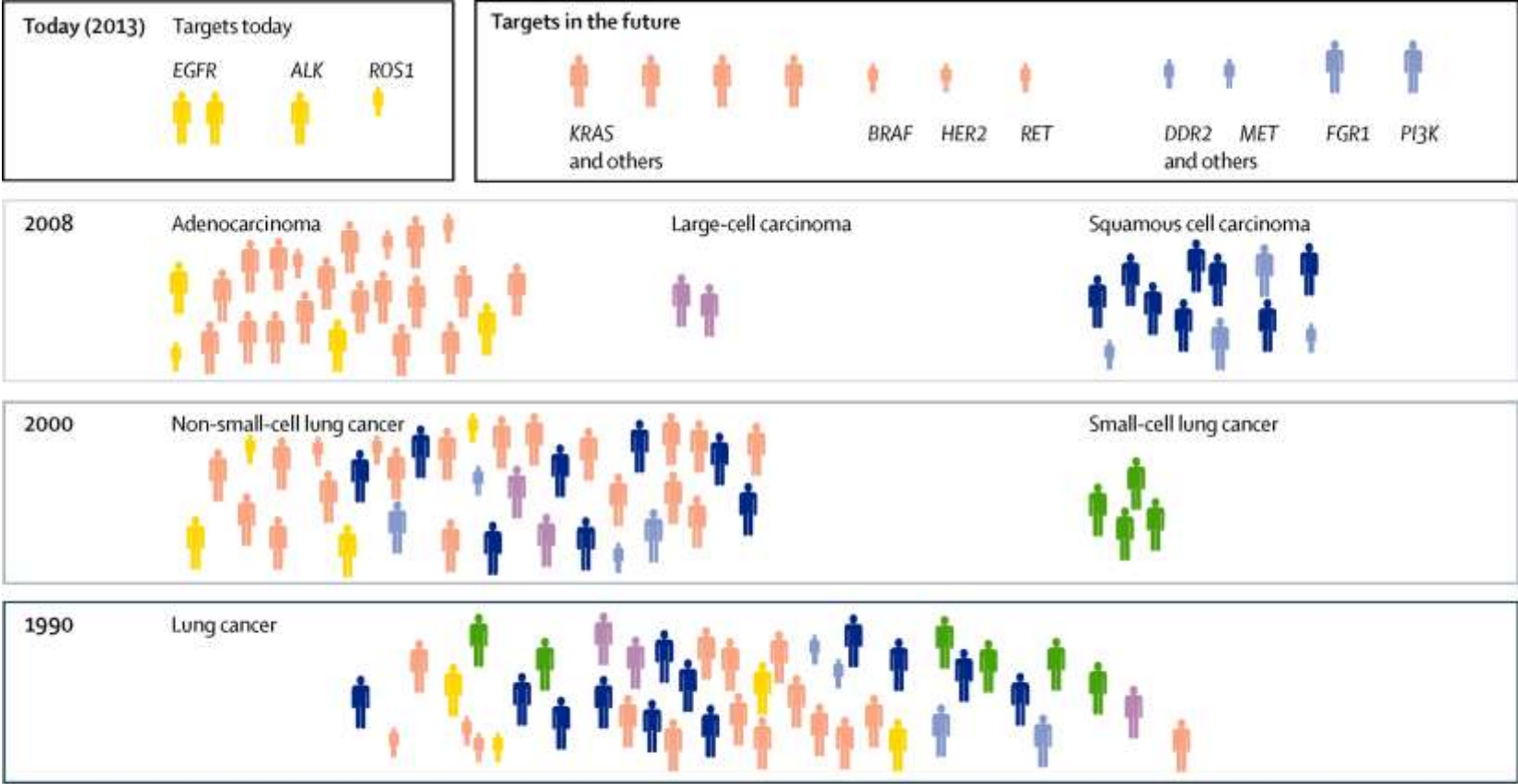
BRAFV600E CRC



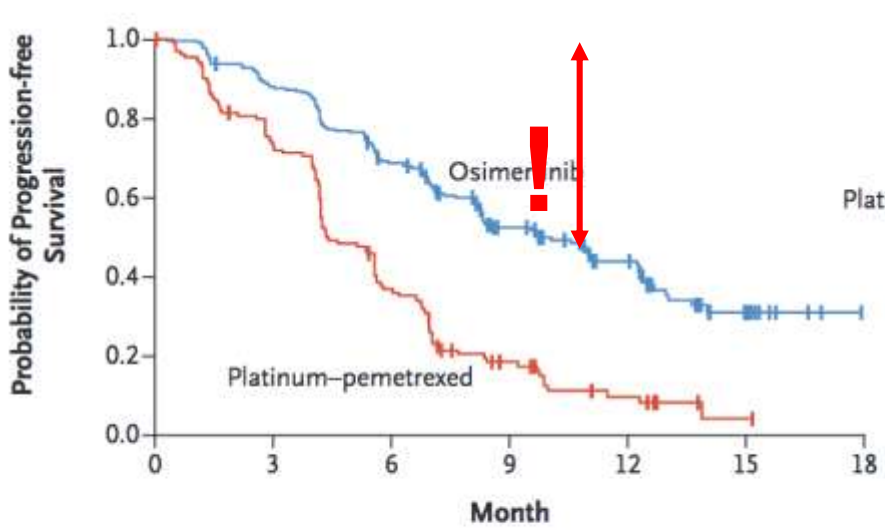
mCRC=metastatic colorectal cancer.
 Excludes 1 patient with *BRAF*^{V600E} mutation who did not have a postbaseline measurement.
 *Patients with lymph node disease in short axis dimensions consistent with RECIST version 1.1–defined complete response.
 †Patients had unconfirmed partial response.

BEACON: ORR 41 %, DCR 93 %

Es verfeinert die Therapie



Limitation von Targeted Drugs

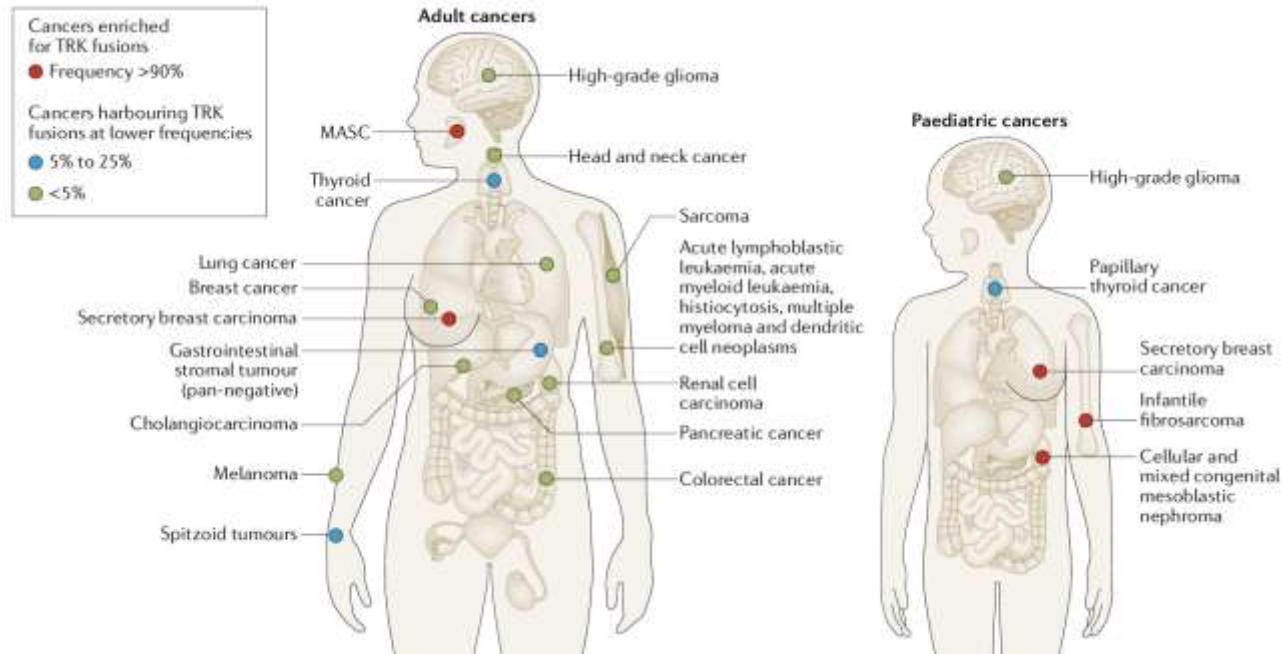


	No. of Patients	Median Progression-free Survival <i>mo (95% CI)</i>
Osimertinib	279	10.1 (8.3–12.3)
Platinum-pemetrexed	140	4.4 (4.2–5.6)

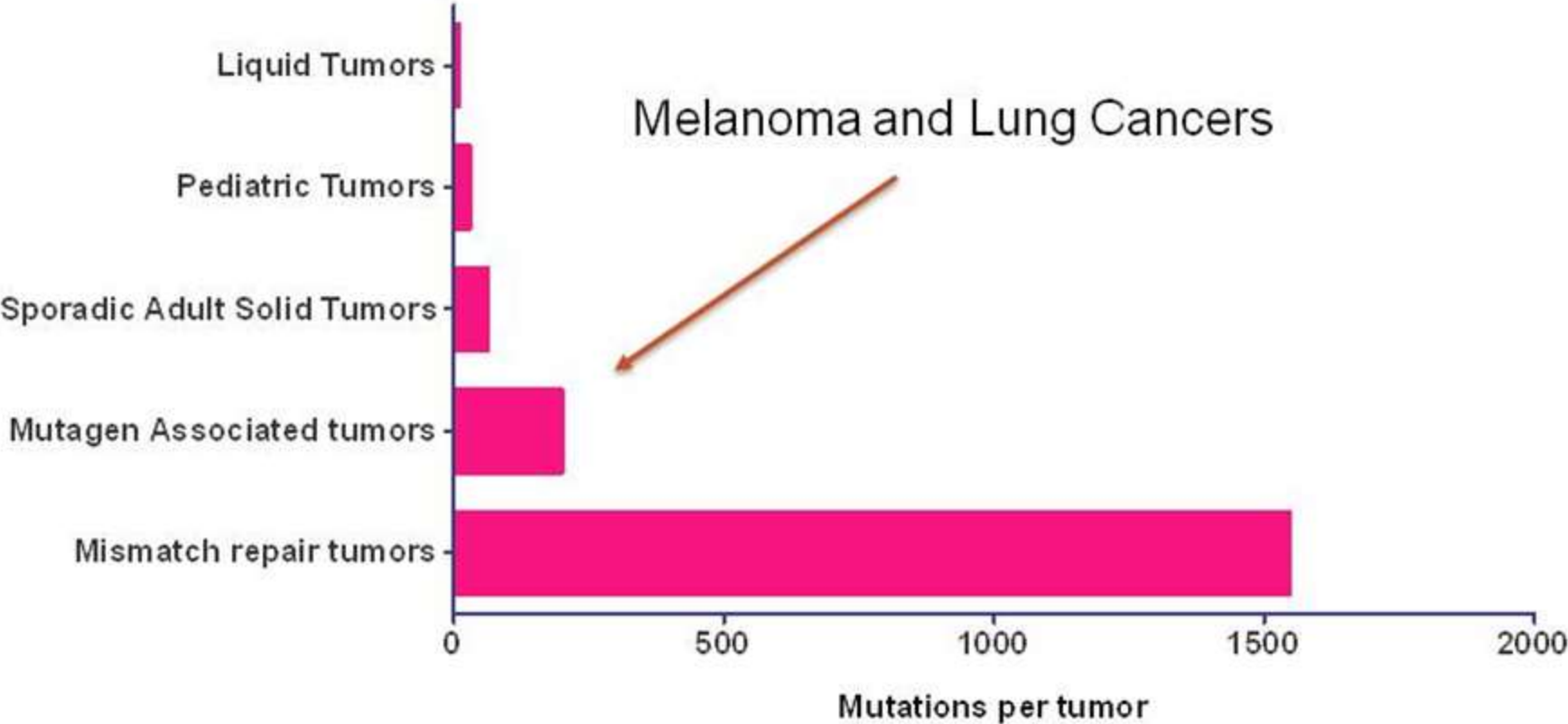
Hazard ratio for disease progression or death, 0.30 (95% CI, 0.23–0.41)
P<0.001

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18
Osimertinib	279	240	162	88	50	13	0
Platinum-pemetrexed	140	93	44	17	7	1	0

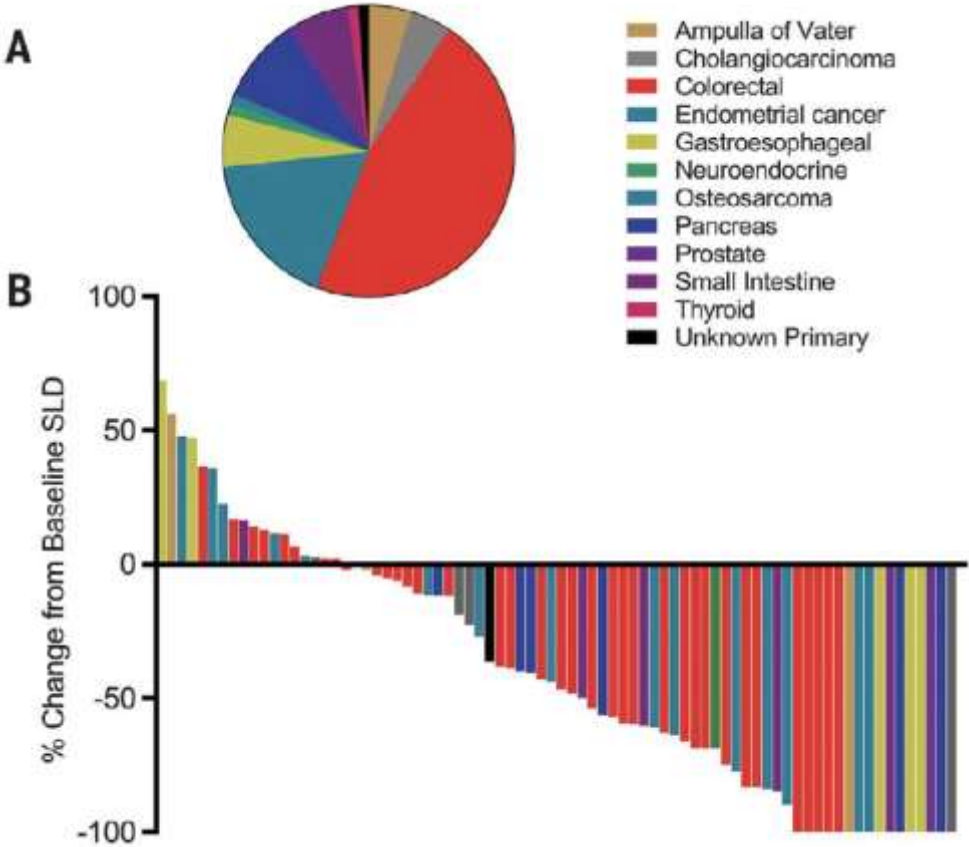
Tumor-agnostische Biomarker: NTRK-Fusionsgene



Tumor-agnostischer Biomarker: MSI



Tumor-agnostische Therapie: MSI

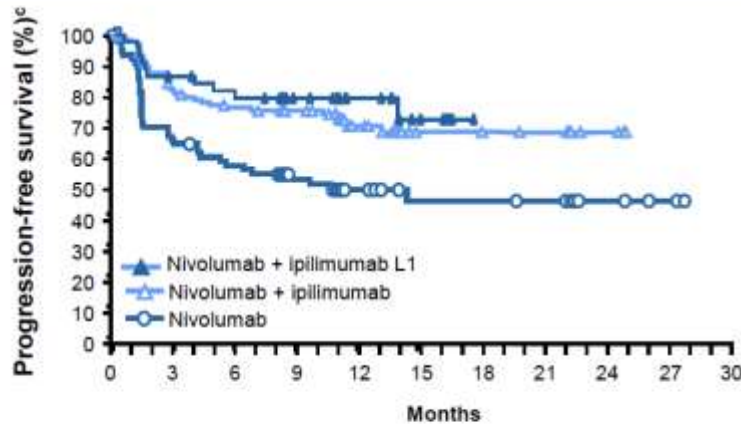


Tumor-agnostische Immuntherapie: MSI im CRC

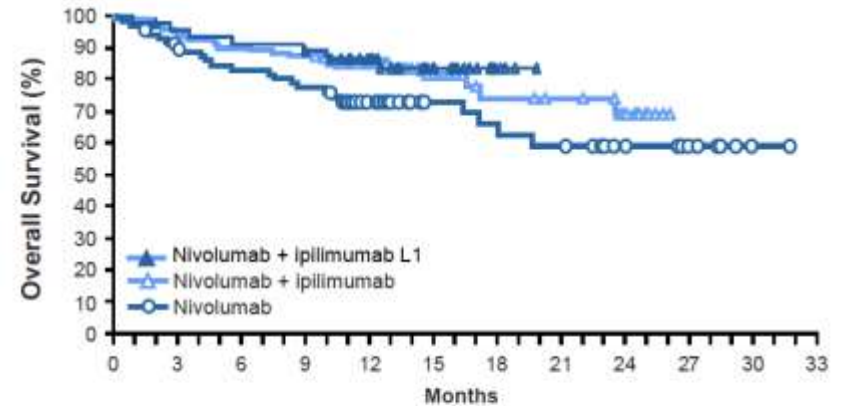


	Nivo+ Ipi L1	Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab ¹
9-mo rate (95% CI), %	77 (62.0–87.2)	76 (67.0, 82.7)	54 [41.5, 64.5]
12-mo rate (95% CI), %	77 (62.0–87.2)	71 (61.4, 78.7)	50 [38.1, 61.4]

	Nivo+ Ipi L1	Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab
9-mo rate (95% CI), %	89 (74.9–95.1)	87 (80.0, 92.2)	78 [66.2, 85.7]
12-mo rate (95% CI), %	83(67.6–91.7)	85 (77.0, 90.2)	73 [61.5, 82.1]



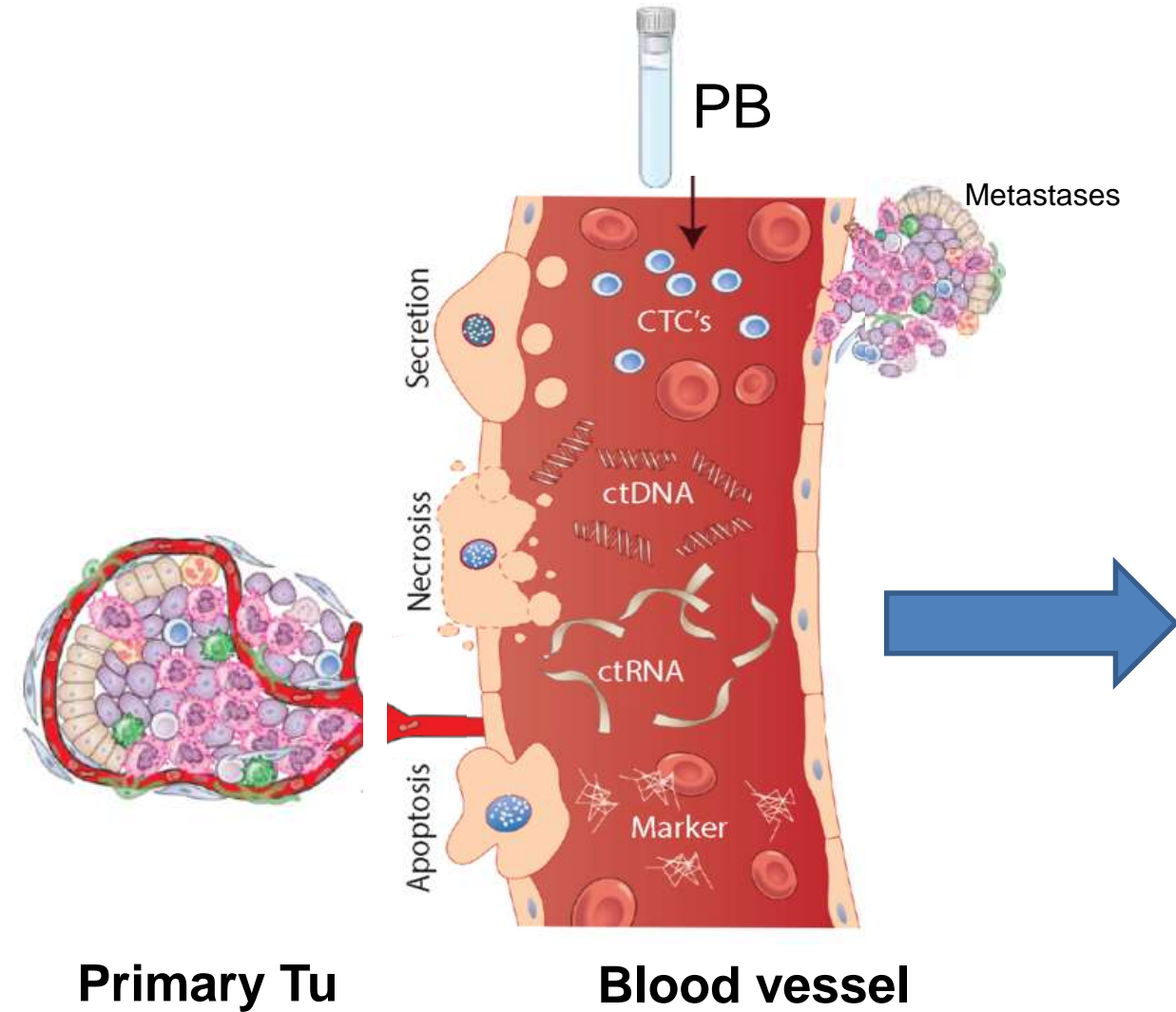
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab + ipilimumab	119	95	86	78	39	12	11	10	3	0	0
Nivolumab	74	48	41	32	17	12	12	11	6	3	0



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Nivolumab + ipilimumab L1	119	113	107	104	78	33	19	17	11	0	0	0
Nivolumab	74	64	59	55	37	21	19	17	11	6	1	0

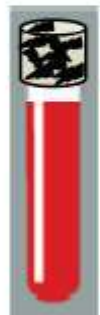
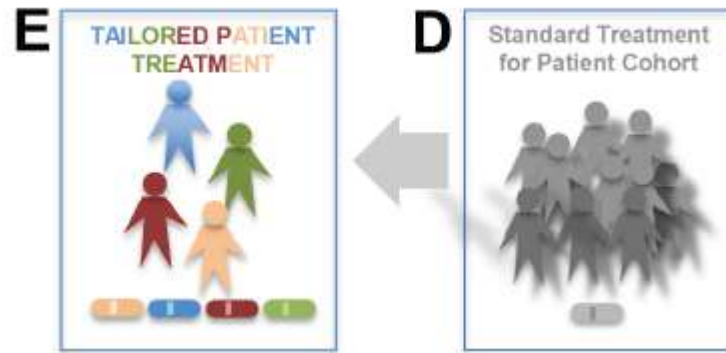
Combination therapy provided improved long-term clinical benefit relative to monotherapy during a similar follow-up period^{a,e,f}

Optimierung genetischer Diagnostik Liquid biopsy



- Screening/Early detection
- Tumorheterogeneity
- Real-time Monitoring of treatment: Early monitoring resistance/response
- Targeted therapy

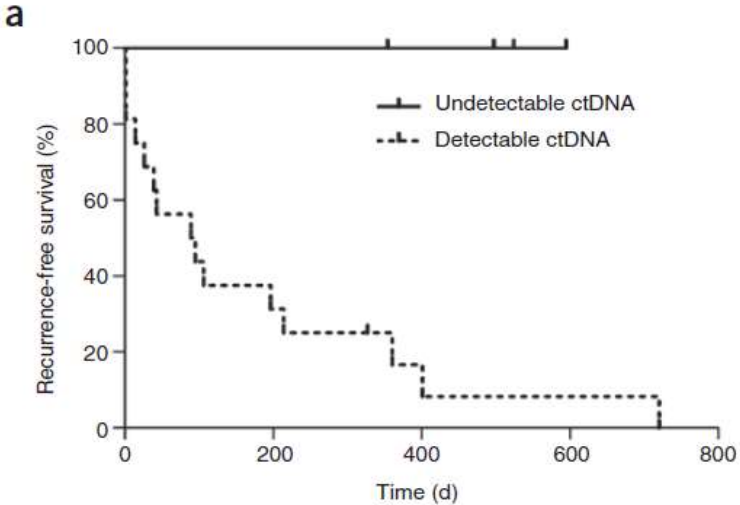
Optimierung genetischer Diagnostik Liquid biopsy



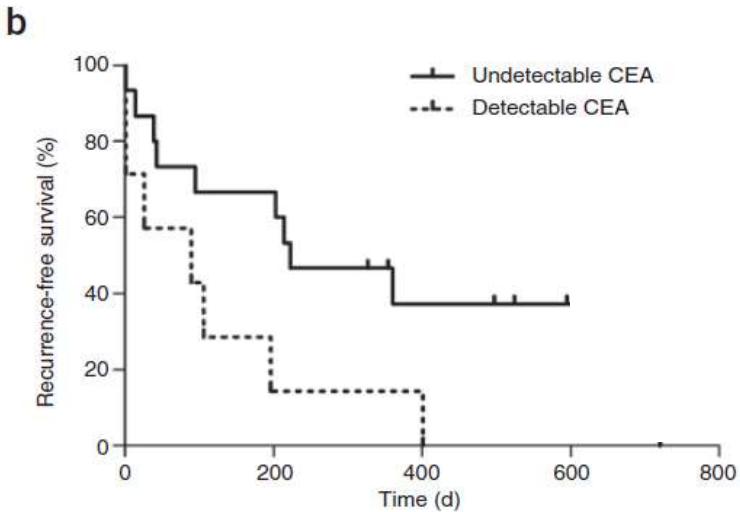
Liquid biopsy als Relapse-Prädiktor beim CRC



Cell-free tumor DNA



CEA



Single patient indication infolge genetischer Profilierung



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK
UNIVERSITÄTSKLINIKEN
INNERE MEDIZIN
Hämatologie und Onkologie



DNA

Mutations, Indels &
Copy Number Variants



RNA

Fusions & Variant Transcripts



Protein

Immunohistochemistry

CGP+ = Standard of Care + Clinical Trial Biomarkers

VOLUME 28 · NUMBER 33 · NOVEMBER 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Pilot Study Using Molecular Profiling of Patients' Tumors to Find Potential Targets and Select Treatments for Their Refractory Cancers

Daniel D. Von Hoff, Joseph J. Stephenson Jr, Peter Rosen, David M. Loesch, Mitesh J. Borad, Stephen Anthony, Gayle Jameson, Susan Brown, Nina Cantafio, Donald A. Richards, Tom R. Fitch, Ernesto Wasserman, Cristian Fernandez, Sylvan Green,† William Sutherland, Michael Bittner, Arlet Alarcon, David Mallery, and Robert Penny

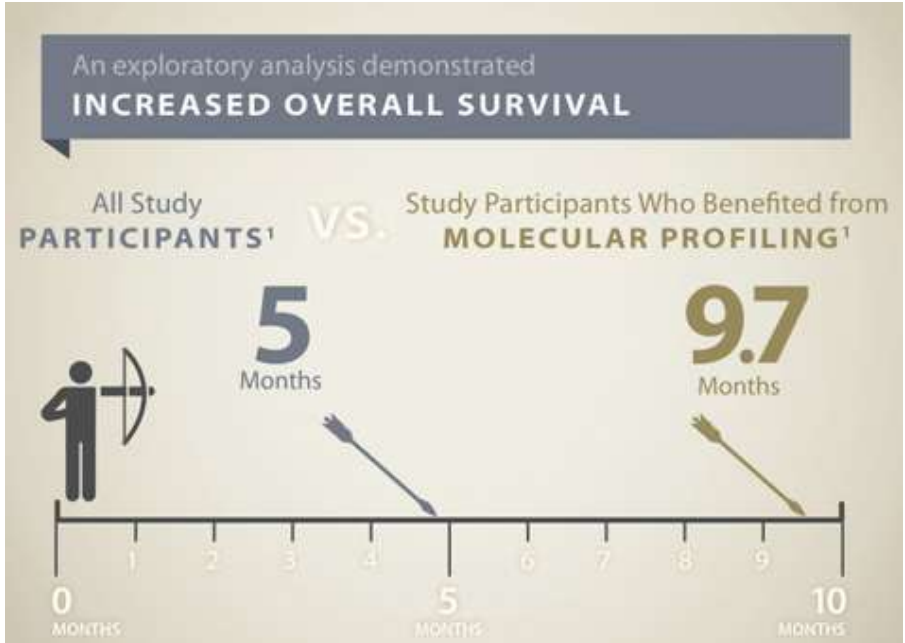
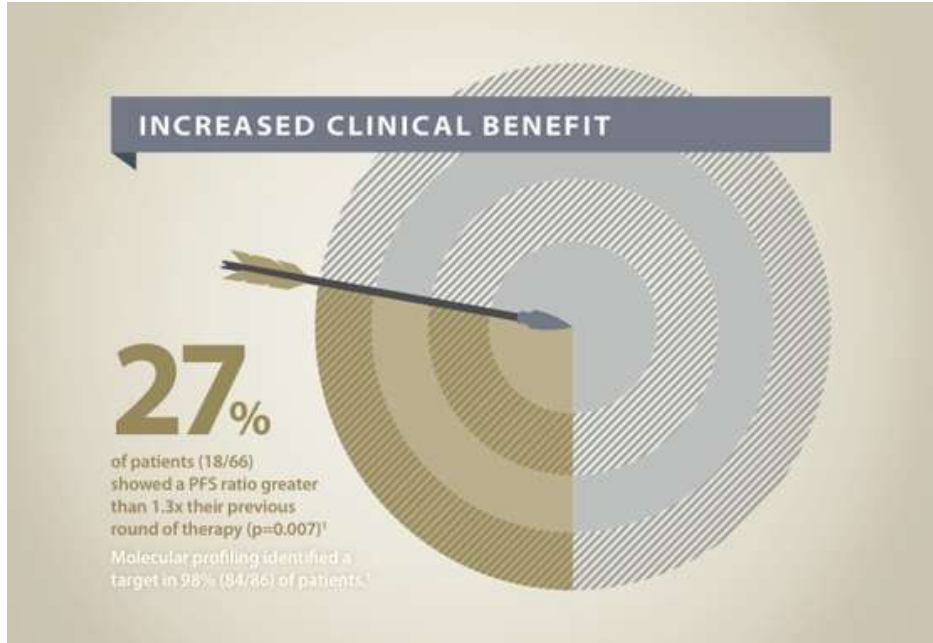
Genetic profiling-based treatment-selection



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK
UNIVERSITÄTSKLINIKEN
INNERE MEDIZIN
Hämatologie und Onkologie



Wie gut ist das?



Hochdifferenziertes NET des Rectums, Ki-67= 1%, ED 05/08,
UICC Stadium IV mit SSTR pos. mult. Lebermetastasen
ECOG PS= 0, keine wesentlichen Vorerkrankungen

Initiales therapeutisches Procedere:

Z.n. endoskopischer Entfernung des Primärtumors (1,1 cm) -
Radiopeptidtherapie mit 90-Yttrium-DOTATOC-Therapie mit
Gesamtaktivität von 17 GBq 02-10/09

Sandostatin (Octreotid) i.m. Gaben im 4x wöchentlichen
Intervall

PD 13.04.2011

- 4x 177-Lutetium-DOTATATE-Therapie mit Gesamtaktivität von 28,7 GBq 06/11-02/12
- Sandostatin i.m. Gaben im 4x wöchentlichen Intervall weiter

PD 12.11.2014

→ neue Leberherde + peritoneal:
Histolog. Reevaluation: NET, Ki-67 15%





Start systemische Therapie mit **Carboplatin** AUC 2 und **VP-16** 100mg/qm d1-3, 3 Zyklen (12/14-01/15)


PD hepatisch **09.02.2015**

→ Erneute Re-Evaluierung: NEC, Ki67: 20% (!!!)


Einschluss in das **ONCO-T-PROFIL** Programm **02/15**

FINAL REPORT

PATIENT	SPECIMEN INFORMATION	ORDERED BY
<p>Sex: Male Case Number: TN15-105530 Diagnosis: Neuroendocrine carcinoma, NOS</p>	<p>Primary Tumor Site: Rectum, NOS Specimen Site: Rectum, NOS Specimen ID: HI-15-0002274-1.A Specimen Collected: 19-Feb-2015 Completion of Testing: 07-May-2015</p>	<p>Heinz Zwierzina, MD University Hospital Innsbruck Anichstrasse 35 Innsbruck 6020 4351250424003</p>

 THERAPIES WITH POTENTIAL BENEFIT (PAGE 5)					
abarelix, degarelix, goserelin, leuprolide, triptorelin <hr/> abiraterone, bicalutamide, enzalutamide, flutamide <hr/> capecitabine, fluorouracil, pemetrexed	Androgen Receptor [★] Androgen Receptor [★] TS [★]	carboplatin, cisplatin, oxaliplatin <hr/> doxorubicin, epirubicin, liposomal-doxorubicin	ERCC1 PGP, TOP2A	gemcitabine <hr/> irinotecan, topotecan	RRM1 [★] TOPO1

★ Indicates Clinical Trial Opportunity • 53 Chemotherapy Trials • 3 Targeted Therapy Trials (See Clinical Trials Connector™ on page 8 for details.)

 THERAPIES WITH POTENTIAL LACK OF BENEFIT (PAGE 6)					
ado-trastuzumab, emtansine (T-DM1), pertuzumab, trastuzumab <hr/> anastrozole, exemestane, fulvestrant, letrozole	Her2/Neu PR, ER	dabrafenib, vemurafenib <hr/> dacarbazine, temozolomide	BRAF MGMT	docetaxel, nab-paclitaxel, paclitaxel <hr/> lapatinib	TUBB3, TLE3 Her2/Neu



- Start **FOLFIRI** nach Profil ab 02/15
 - Restaging nach 2 Zyklen (06.05.15): PR
 - Restaging nach 4 Zyklen (21.07.15): SD
 - Restaging nach 6 Zyklen (11.09.15): SD
- Start Erhaltungstherapie mit Enzalutamid und Goserelin ab 11/15 (ab 02/16 Stopp Enzalutamid, Goserelin weiter)

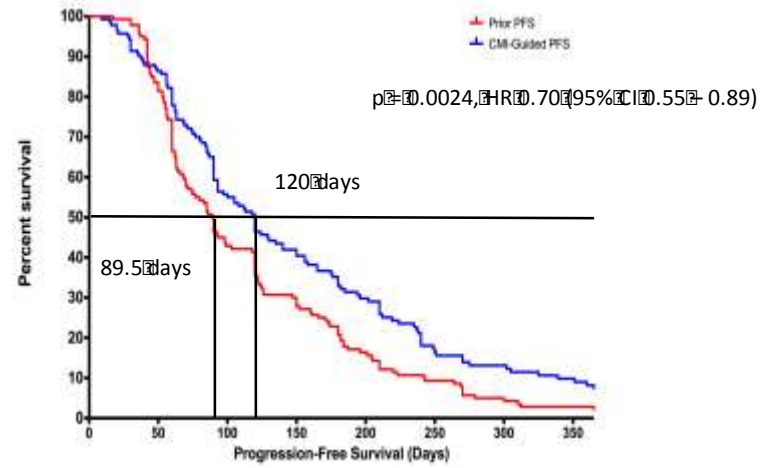
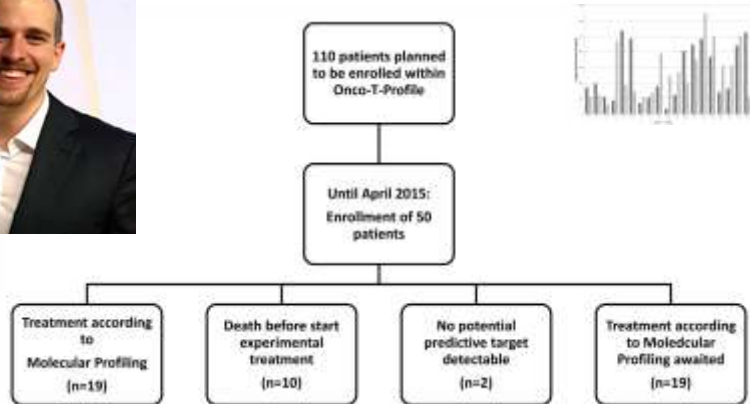
PD 21.07.2016: Knochen, Leber, Peritoneal, Weichteil

Auswertung:

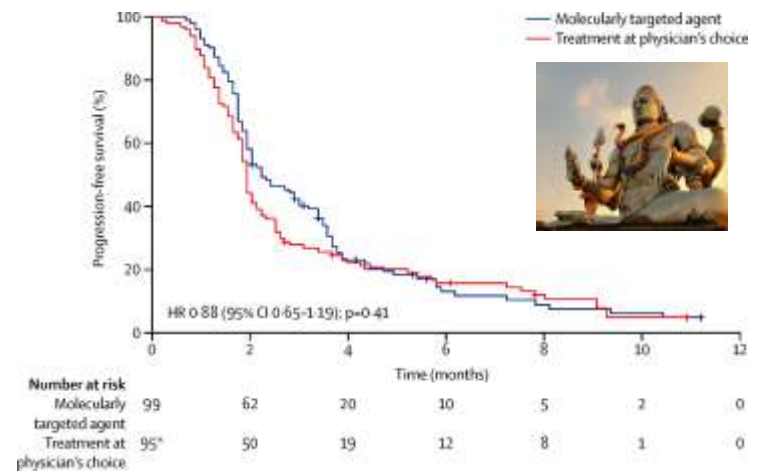
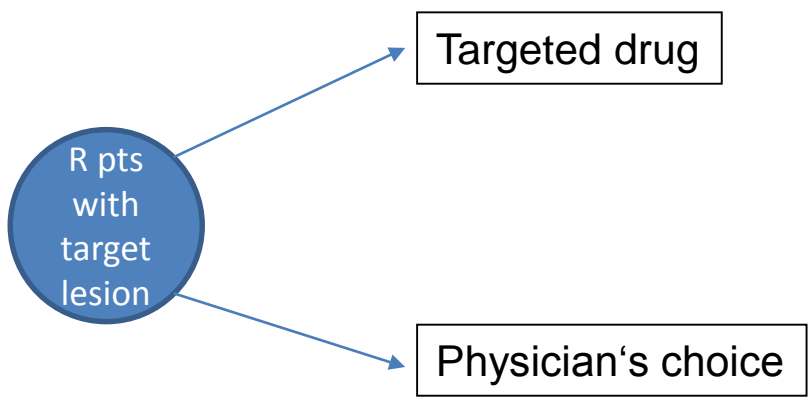
PFS1: 70 Tage (last therapy: „standard“)

PFS2: 488 Tage („experimental therapy“)

Deep sequencing for treatment selection?



Seeber et al, Genes & Cancer 2016
Seeber et al., unpublished



Le Tourneau et al., Lancet Oncol 2015

Was ist mit Keimbahnmutationen?



HBOC
HNPCC (Lynch)
FAP
Cowden Syndrom
PJS
FJP....

Keimbahn, hereditär

Umfassende Beratung

somatisch, erworben

Aufklärung



Vorab klären wie
mit genetischer
Cancer
Prädisposition
umgegangen
werden soll

Die vier Prinzipien der Medizinethik nach Tom Beauchamp/James Childress



Autonomieprinzip

- Respekt vor der Selbstbestimmungsfähigkeit
- Balancierte Aufklärung
- Zustimmungsfähigkeit
- Verständnis bringenden ÄrztIn–PatientInnen-Kommunikation
- Freiwilligkeit der Zustimmung – Aspekte der ÄrztIn–PatientInnen-Beziehung
- Recht auf „Nicht-Wissen“

Nicht-Schadens-Prinzip (primum nil nocere)

- Pflicht des Arztes, den PatientInnen nicht zu schaden
- Analyse und Kommunikation über die Nebenwirkungen der Therapie aber auch der Diagnostik in der Onkologie
- Teilnahme an Klinischen Prüfungen

Die vier Prinzipien der Medizinethik nach Tom Beauchamp/James Childress



Wohltuns-Prinzip

- alles zu unternehmen, um zum Wohl des Patienten aktiv beizutragen
- Konflikt zur Frage der Entscheidung: gesundheitliches Wohl – umfassendes Wohl
- Problem in der ÄrztIn–PatientInnen-Beziehung, am Beispiel des ärztlichen Paternalismus
- Mögliche Spannung zw. Wohltunsprinzip und Autonomieprinzip

Gerechtigkeitsprinzip

- Gleiche Berücksichtigung der Interessen - fairer Zugang zu mitunter teurer alternativer Krebs-Therapien und -Diagnostik

Genomische Medizin: Notwendigkeiten in der Arzt-Patient-Beziehung

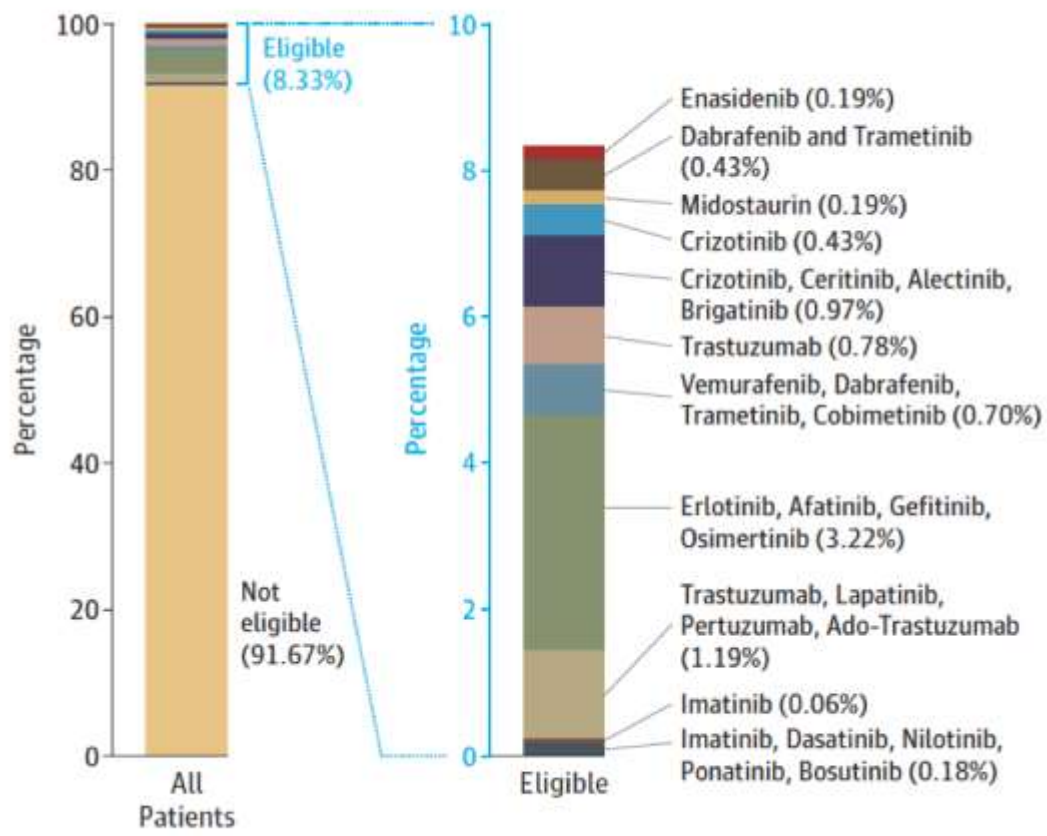


- Realistische Darstellung der Möglichkeiten gezielter Therapie auf der Basis von tiefen Sequenzieranalysen
- Tragweite von evtl. Keimbahnbefunden/Notwendigkeit der Familienabklärung (Bsp: BRCAness, Lynch etc.) – hier Tragweite diskutieren
- Ausreichende Bedenkzeit bei Keimbahn-Prädispositionsabklärung (4 Wo)
- Probleme der Methodik besprechen (unklare Befunde, Klarheit versus Belastung erläutern), Tragweite besprechen
- Bei Tu-Profilierung: limitierte Evidenzlage klar darstellen
„Machen“ ist nicht immer „Gutes tun“
- Vor allem bei austerapierten jungen Patienten sollte nicht zu viel Hoffnung geschürt werden

Realität der Präzisionsmedizin?



A Genomically targeted eligible 2018



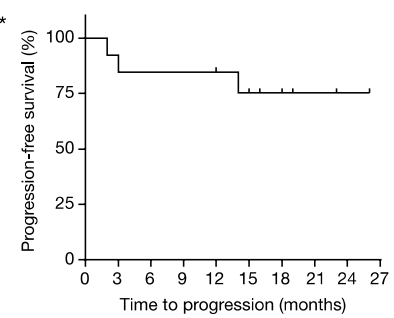
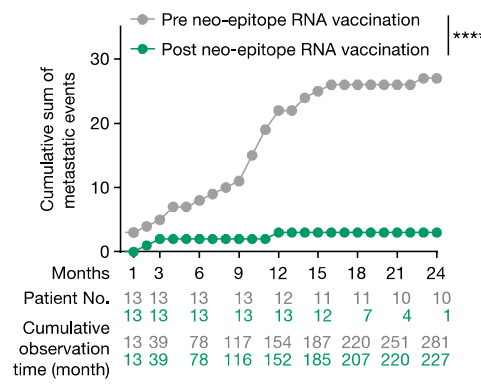
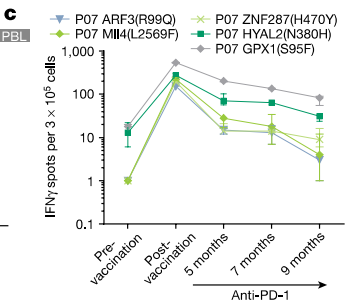
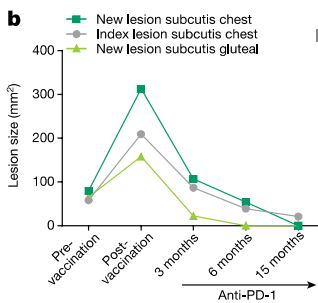
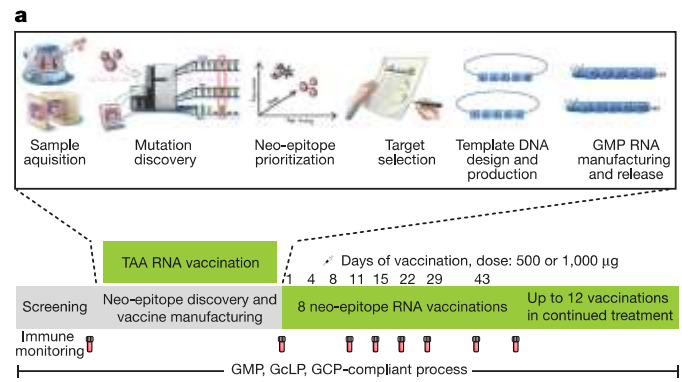
LETTER

doi:10.1038/nature23003

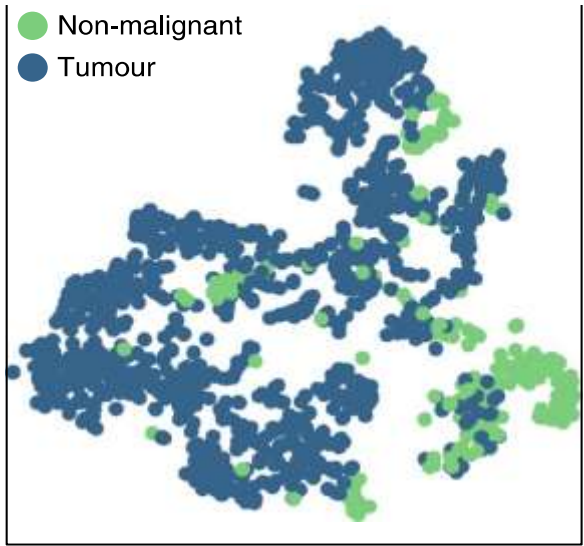
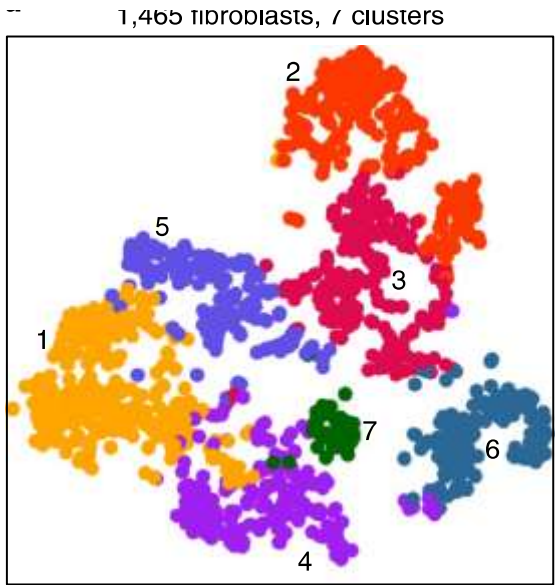
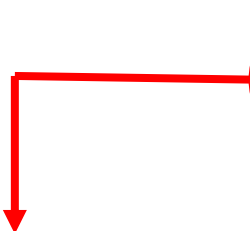
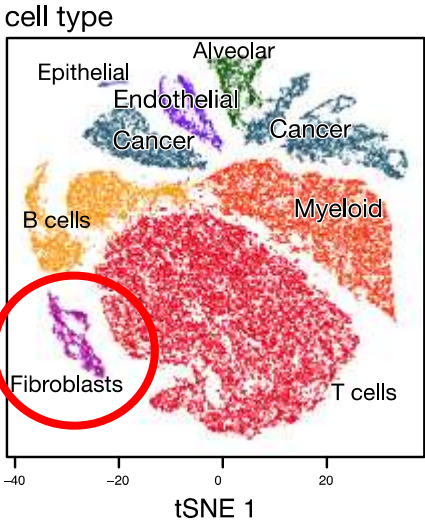
Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer

Ugur Sahin^{1,2,3}, Evelyn Derhovanessian¹, Matthias Miller¹, Björn-Philipp Kloke¹, Petra Simon¹, Martin Löwer², Valesca Bukur^{1,2}, Arbel D. Tadmor², Ulrich Luxemburger¹, Barbara Schrörs², Tana Omokoko¹, Mathias Vormehr^{1,3}, Christian Albrecht², Anna Paruzynski¹, Andreas N. Kuhn¹, Janina Buck¹, Sandra Heesch¹, Katharina H. Schreeb¹, Felicitas Müller¹, Inga Ortseifer¹, Isabel Vogler¹, Eva Godehardt¹, Sebastian Attig^{2,3}, Richard Rae², Andrea Breitkreuz¹, Claudia Tolliver¹, Martin Suchan², Goran Martić², Alexander Hohberger³, Patrick Sorn², Jan Diekmann¹, Janko Ciesla⁴, Olga Waksman⁴, Alexandra-Kemmer Brück¹, Meike Witt¹, Martina Zillgen¹, Andree Rothermel², Barbara Kasemann², David Langer¹, Stefanie Bolte¹, Mustafa Diken^{1,2}, Sebastian Kreiter^{1,2}, Romina Nemecek³, Christoffer Gebhardt^{6,7}, Stephan Grabbe³, Christoph Höller⁵, Jochen Utikal^{6,7}, Christoph Huber^{1,2,3}, Carmen Loquai^{3*} & Özlem Türeci^{3*}

222 | NATURE | VOL 547 | 13 JULY 2017



Und Forschung!





**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

