

genomDE Symposium

NCT / DKFZ / DKTK MASTER
*Ganzgenom-Sequenzierung in
der Onkologie*

Stefan Fröhling
NCT Heidelberg | DKFZ



Individuelle Mutationen als therapeutische Ziele



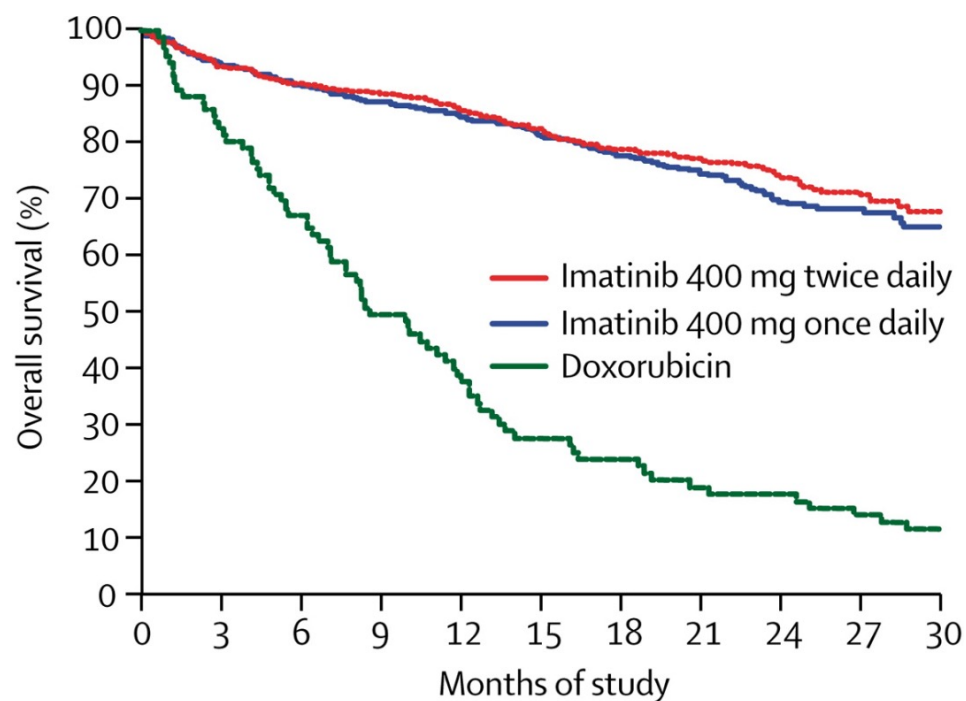
**NATIONAL CANCER INSTITUTE
PRECISION MEDICINE
IN CANCER TREATMENT**

Discovering unique therapies that treat an individual's cancer based on the specific genetic abnormalities of that person's tumor.

www.cancer.gov

Hemmung des mutierten KIT-Rezeptors beim GIST

Verweij et al. Lancet 2004



Komplexe genomische Profile als klinische Biomarker



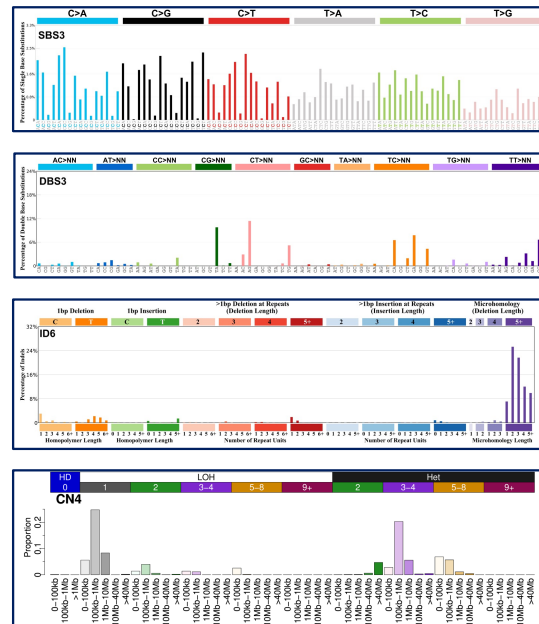
NATIONAL CANCER INSTITUTE PRECISION MEDICINE IN CANCER TREATMENT

Discovering unique therapies that treat an individual's cancer based on the specific genetic abnormalities of that person's tumor.



www.cancer.gov

Genomweite Muster von DNA-Veränderungen *Alexandrov et al. Nature 2020, Burgess Nat Rev Genet 2022*



- Vier Klassen
- 146 Signaturen
- Nachweis durch **Genom-Sequenzierung**
- Klinische Relevanz
 - Prädiktion von Therapieansprechen
 - Prognoseabschätzung

Bandbreite genetischer Analysen



Genom^A



Exom^B



Gen-Panel^C



Mutation



Wissensgenerierung

Verfügbarkeit

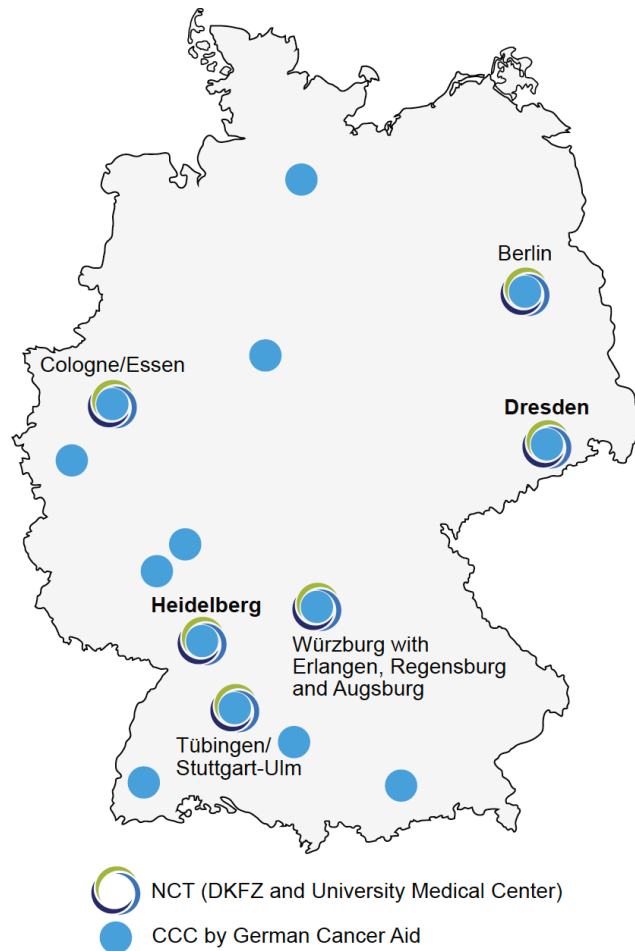
A: 20.000 Gene (kodierende und nicht kodierende Bereiche, Tumor- und Normalgewebe)

B: 20.000 Gene (kodierende Bereiche, Tumor- und Normalgewebe)

C: Mehrere Hundert Gene (kodierende Bereiche, Tumor- und ggf. Normalgewebe)



Präzisionsonkologie im Netzwerk des NCT und des DKTK



 **DKTK** German Cancer Consortium



Integrierte, zentrumsweite *standard operating procedure*

Routinediagnostik
Panel-Sequenzierung

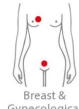
Spezialisierte Programme
Genom- und RNA-Sequenzierung
DNA-Methylierungsanalyse
Proteomik
Medikamententestung



- Junge Erwachsene und seltene Krebserkrankungen
- NCT Precision Medicine in Oncology (PMO) Studienprogramm

- Kinder
 - Rezidierte und refraktäre Tumoren
 - INFORM2 Studienprogramm
- 

- Neu diagnostiziertes Glioblastom
 - NOA-20 Phase 1/2-Studie
- 

- Fortgeschrittener oder früher Brustkrebs
 - COGNITION-GUIDE Phase 2-Studie
- 

Entitäten-übergreifende Programme

Entitäten-spezifische Programme



Spezialisierte Programme
Genom- und RNA-Sequenzierung
DNA-Methylierungsanalyse
Proteomik
Medikamententestung

MASTER

- Junge Erwachsene und seltene Krebserkrankungen
- NCT Precision Medicine in Oncology (PMO) Studienprogramm

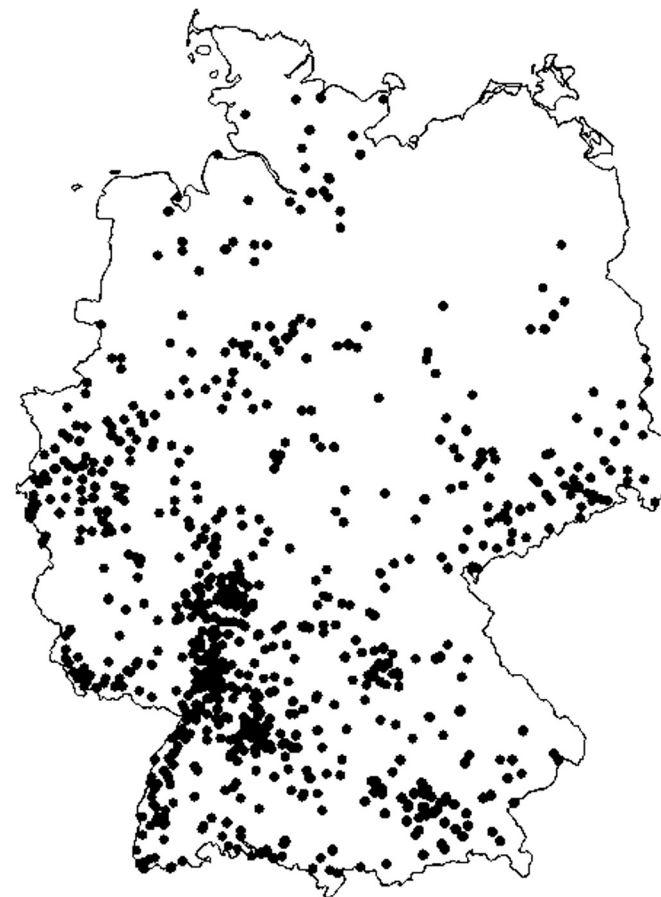
MASTER

Flächendeckendes Präzisionsonkologie-Netzwerk



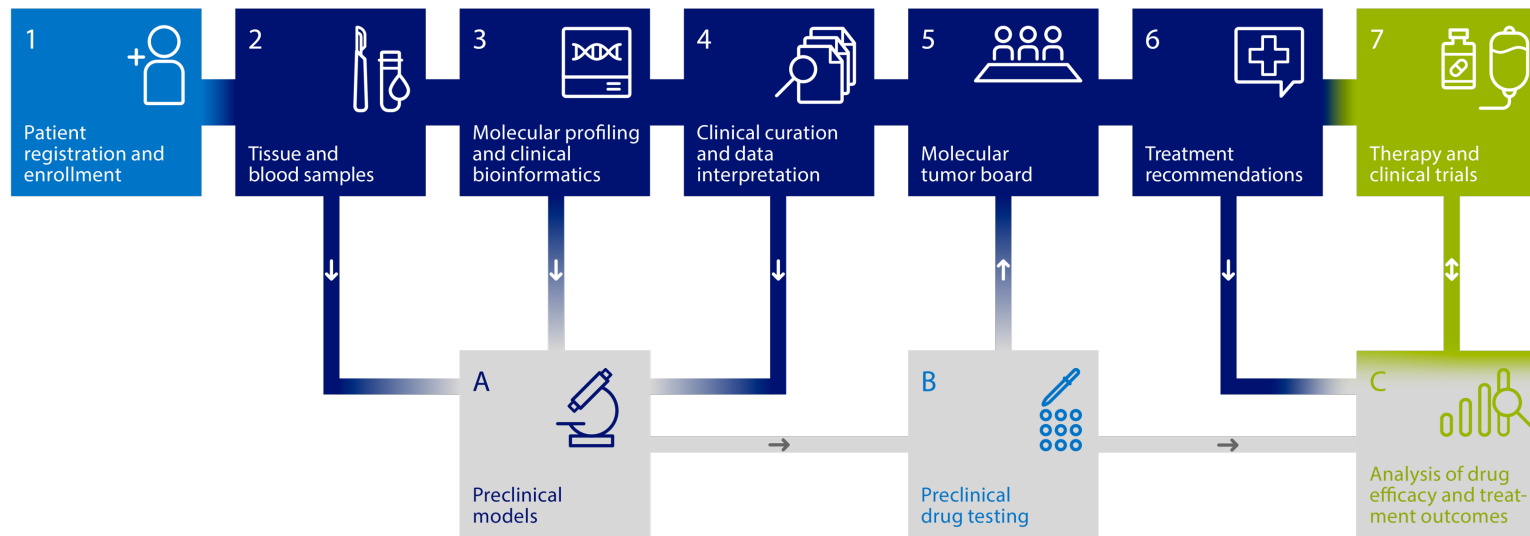
- Standorte des **DKTK**, des Netzwerks **Onkologischer Spitzenzentren** der Deutschen Krebshilfe und des erweiterten **NCT** mit ihren Einzugsgebieten
- Gesamtes Spektrum der onkologischen Versorgung
- >100 Partner

MASTER





Workflow und Methoden



Informationsebenen

- Exom 06/2013
- Transkriptom 10/2013
- Keimbahnvarianten 10/2015
- **Genom** 10/2016
- DNA-Methylierung 06/2018

Spezialisierte Teams

- Gewebeverarbeitung und molekulare Analytik unter **akkreditierten Bedingungen**
- Klinische Bioinformatik
- Klinische Kuration and Dateninterpretation
- Klinische Entscheidungsfindung

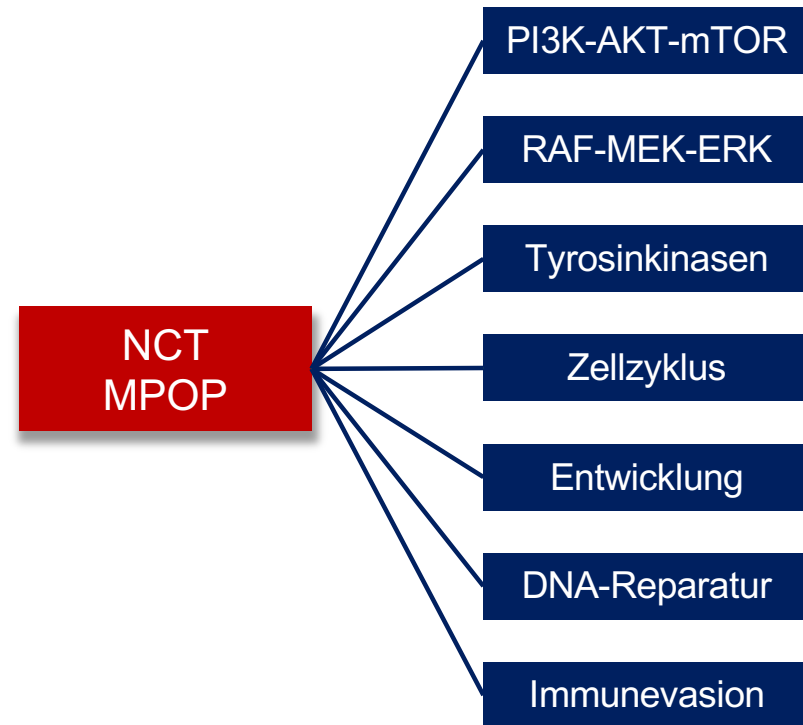
Biomarker und Erhebung klinischer Daten

Klinisch nutzbare Biomarker

- Derzeit **>900 Gene**
- **6 komplexe Biomarker**
- Evidenzgraduierung von Biomarkern und Therapien
- 7 Interventionskategorien

Erhebung klinischer Daten

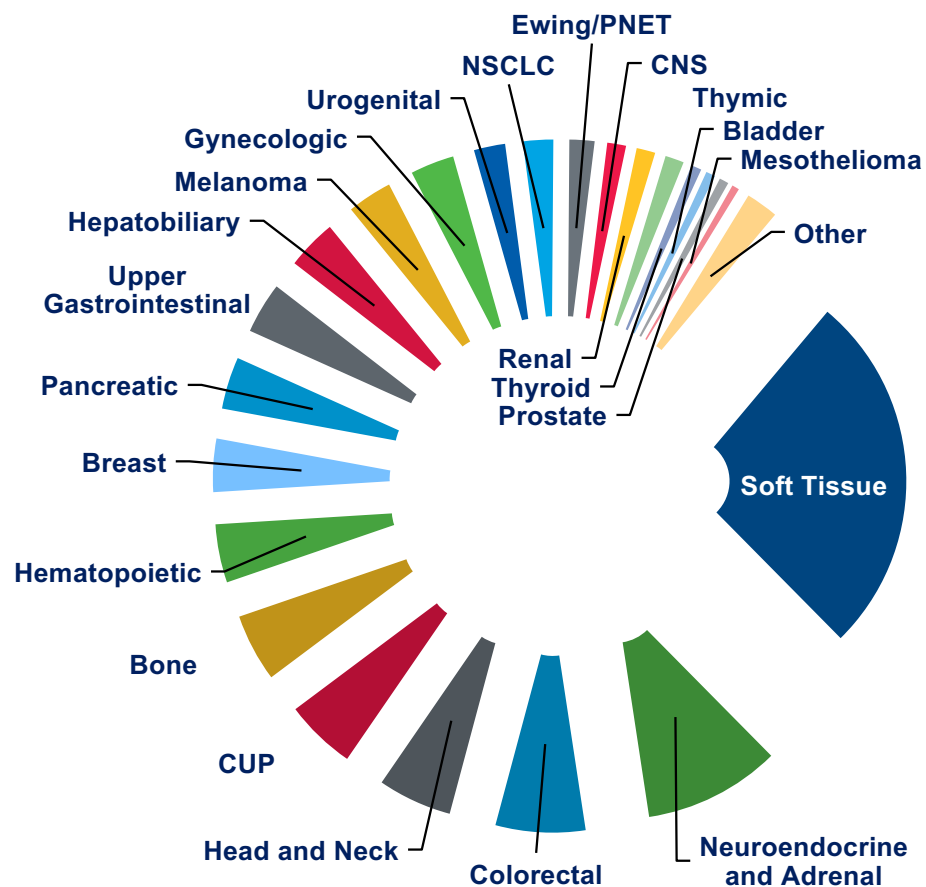
- Spezialisierte Dokumentations-Teams
- **Klinische Datenbank**, gezielt entwickelt für präzisionsonkologisches Setting
- **Follow-up** in Abständen von 3 Monaten
- Manuelle Kuration durch spezialisierte translationale Onkolog:innen



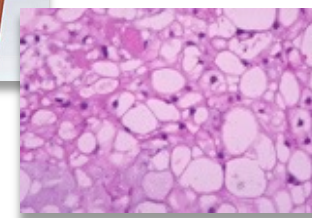
Interventionskategorien



Fallzahlen und Entitäten



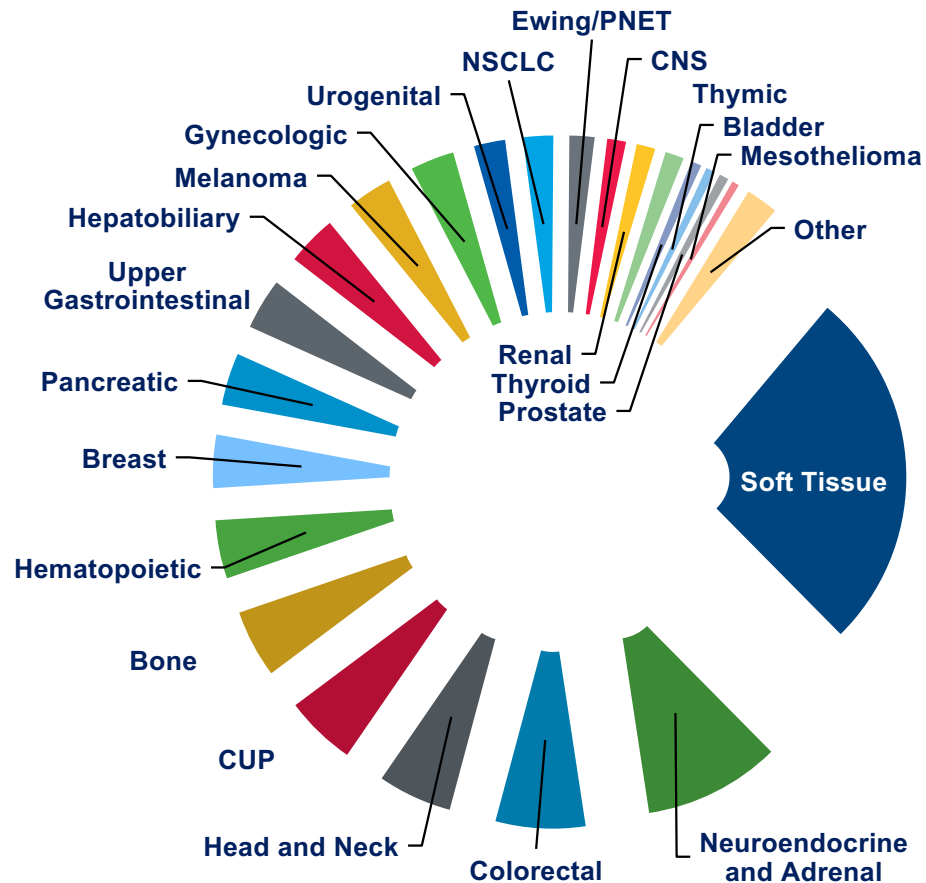
- eingeschlossene Patienten: 3534
- **Tumorboard-Fälle: 3389**
- ICD-10 Kategorien: 81
- ICD-O-3 Kategorien: 221
- **Seltene Tumoren: 75%**
 - Weichgewebesarkome
 - Knochensarkome
 - Neuroendokrine Neoplasien



 **Sarcoma**



Fallzahlen und Entitäten



- eingeschlossene Patienten: 3534
- Tumorboard-Fälle: 3389
- ICD-10 Kategorien: 81
- ICD-O-3 Kategorien: 221
- Seltene Tumoren
 - 25% aller Krebserkrankungen
 - Schlecht verstanden
 - Schwierig zu behandeln
 - Ungünstige Prognose

Rare
Cancers
Europe



Inzidenz
<6/100.000
Personen/Jahre



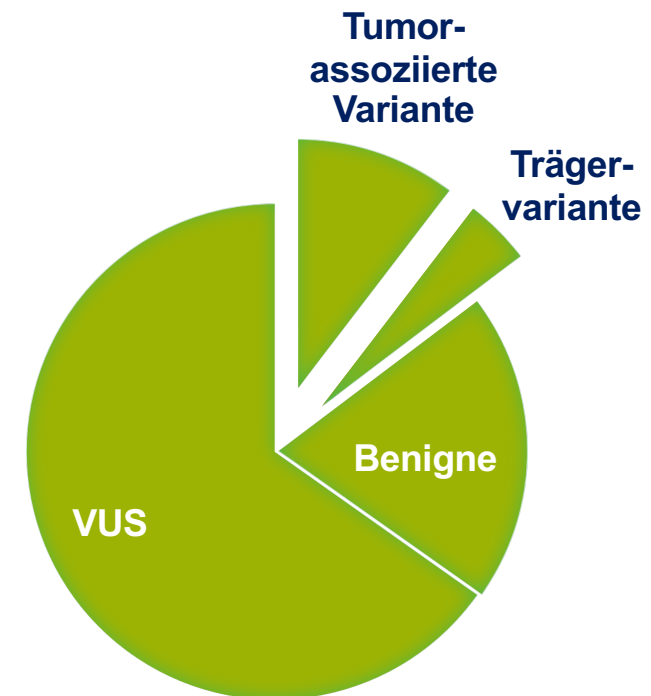
Diagnostischer Nutzen und erbliche Prädisposition

Rationale für **diagnostische Re-Evaluation**

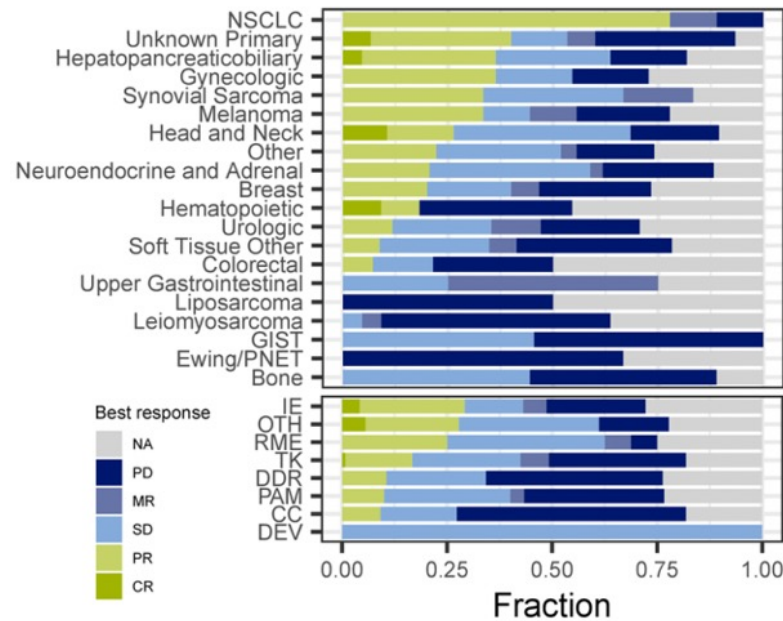
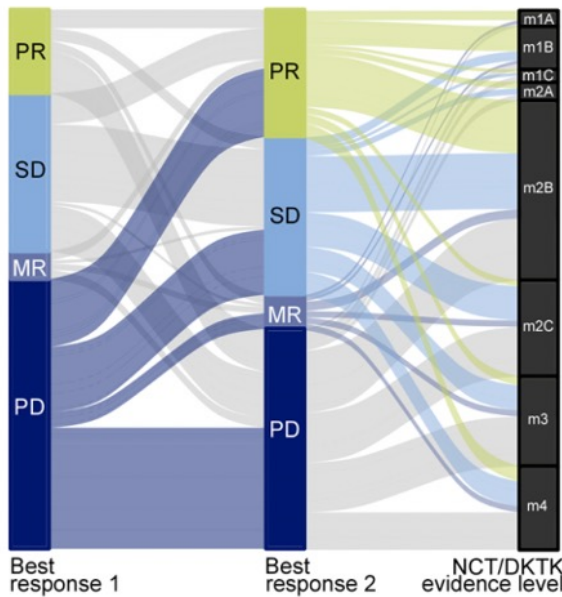
- Entitäts-abhängige Häufigkeit
 - **Insgesamt: 5%**
 - Weichgewebesarkome: 10%

Klinische Bewertung von **Keimbahnvarianten** in ca. 150 Tumorprädispositionsgenen

- **Pathogene Veränderungen: 10%**
 - **Erstdiagnose: 75%**
 - Genetische Beratung
 - Prädiktive Diagnostik
 - Überwachung
 - Prävention
 - Zielgerichtete Therapie (z.B. PARP-Inhibition bei pathogenen BRCA1/2-Mutationen)



Personalisierte Therapie



- Empfehlung** 88%
- Therapie** 32%
 - Ansprechen 24%
 - Stabilisierung 31%
 - Kontrolle 55%

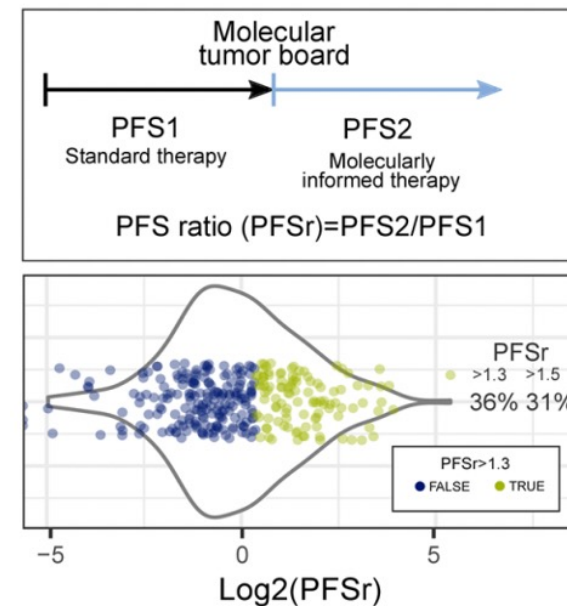
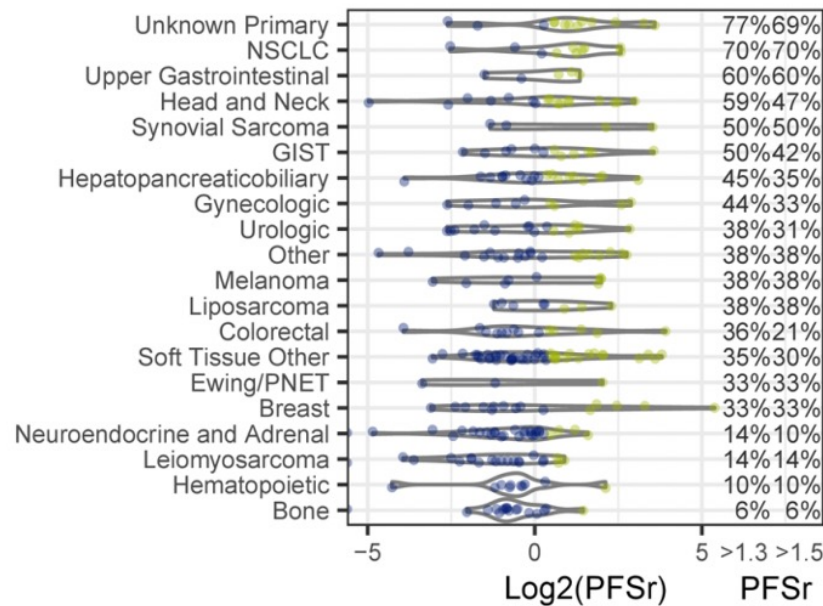
1310 Patienten (Rekrutierung bis 11/2018)

- Medianes Alter 45 Jahre
- Medianes Überleben 10,4 Monate
- Medianes Follow-up 18,4 Monate

MASTER



Personalisierte Therapie



1310 Patienten (Rekrutierung bis 11/2018)

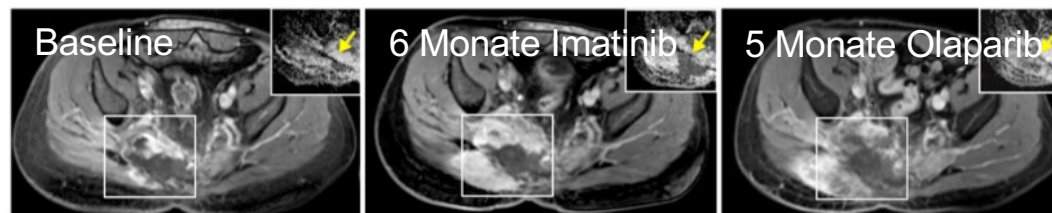
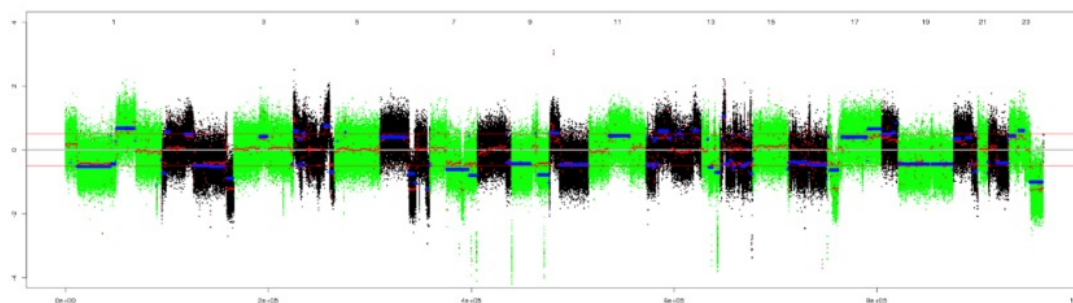
- PFS-Ratio >1,3 36%
- PFS-Ratio >1,3 bei >30% 16/20 Subkohorten
- PFS-Ratio >1,5 bei >30% 12/20 Subkohorten



Erfassung komplexer Biomarker durch Genom-Sequenzierung



BRCAness



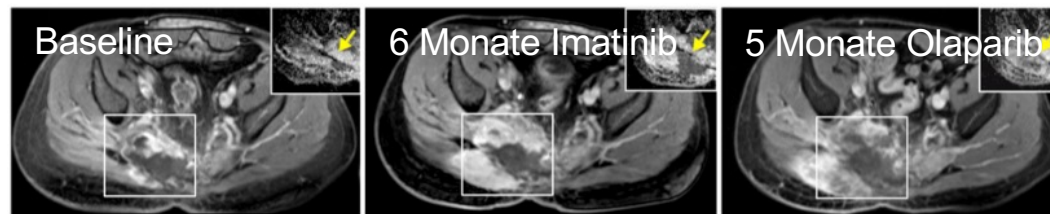
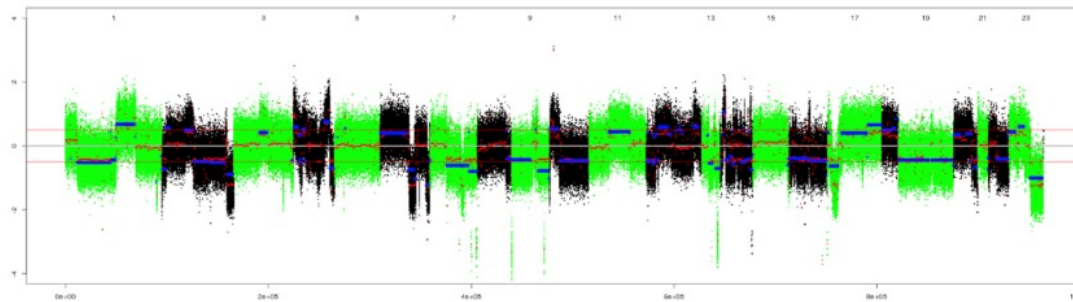
- Defekte DNA-Reparatur („**BRCAness**-Signatur“) bei >90% aller fortgeschrittenen Leiomyosarkome und Chordome
- Erfolgreiche **PARP-Inhibitor-Therapie**
- Erworbene PARP1-Mutation als neue Ursache erworbener Therapieresistenz

Chudasama, Mughal et al. Nat Commun 2018
Gröschel, Hübschmann et al. Nat Commun 2019

Erfassung komplexer Biomarker durch Genom-Sequenzierung



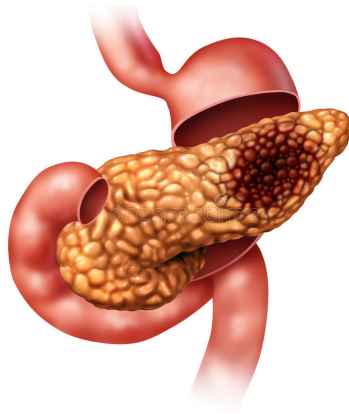
BRCAness



- Erfassung von „BRCAness“ durch Veränderungen der **DNA-Kopienzahl** und **Mutationssignaturen**
- Keine „klassische“ BRCA-Mutation

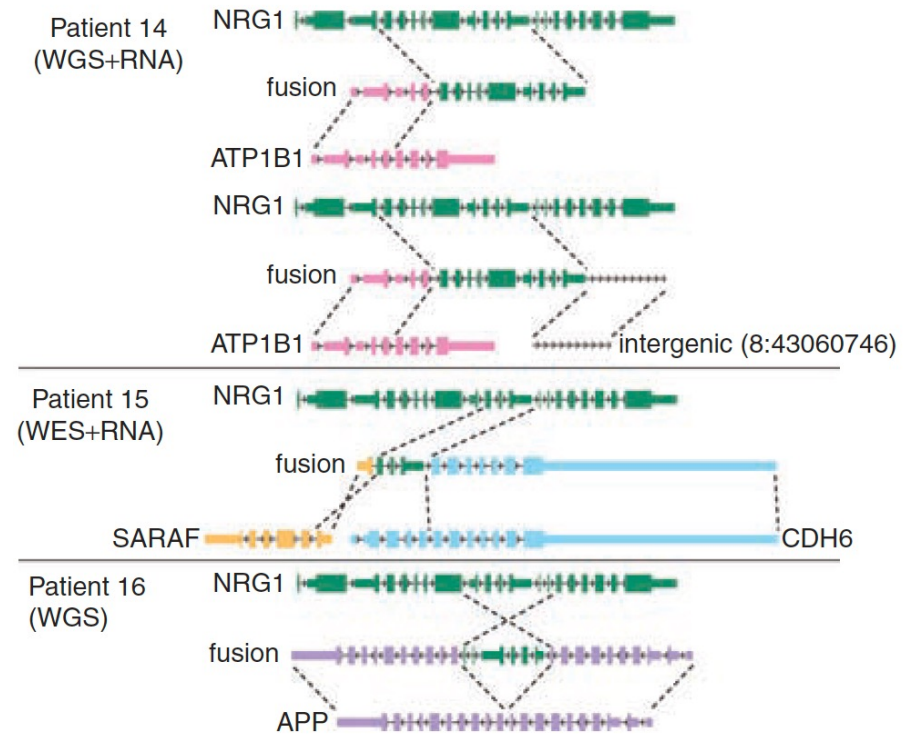
Chudasama, Mughal et al. Nat Commun 2018
Gröschel, Hübschmann et al. Nat Commun 2019

Wissensgenerierung bei ungedecktem klinischen Bedarf

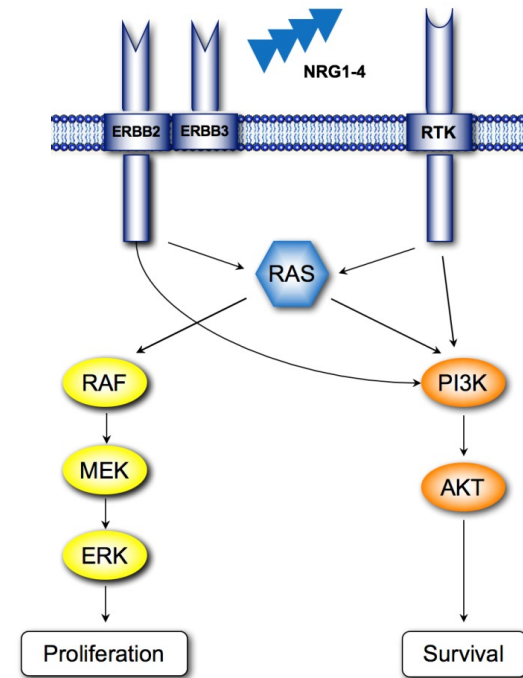
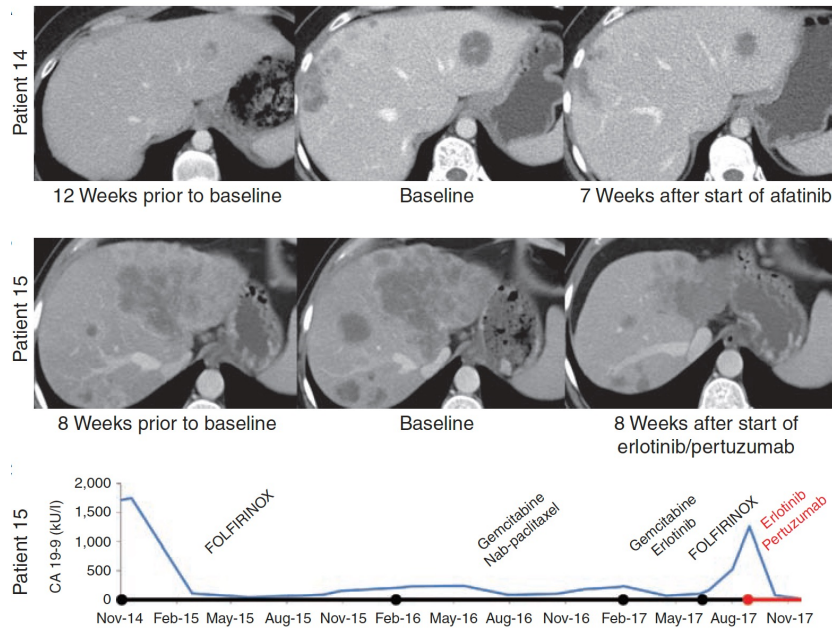


Junge Erwachsene mit metastasiertem Pankreaskarzinom

- Wildtyp-KRAS: 24%
- Therapeutisch nutzbare **Genfusionen**
 - NRG1-Rearrangements
 - Komplex
 - Detektierbar mittels **Genom-/Exom- und RNA-Sequenzierung**



Wissensgenerierung bei ungedecktem klinischen Bedarf

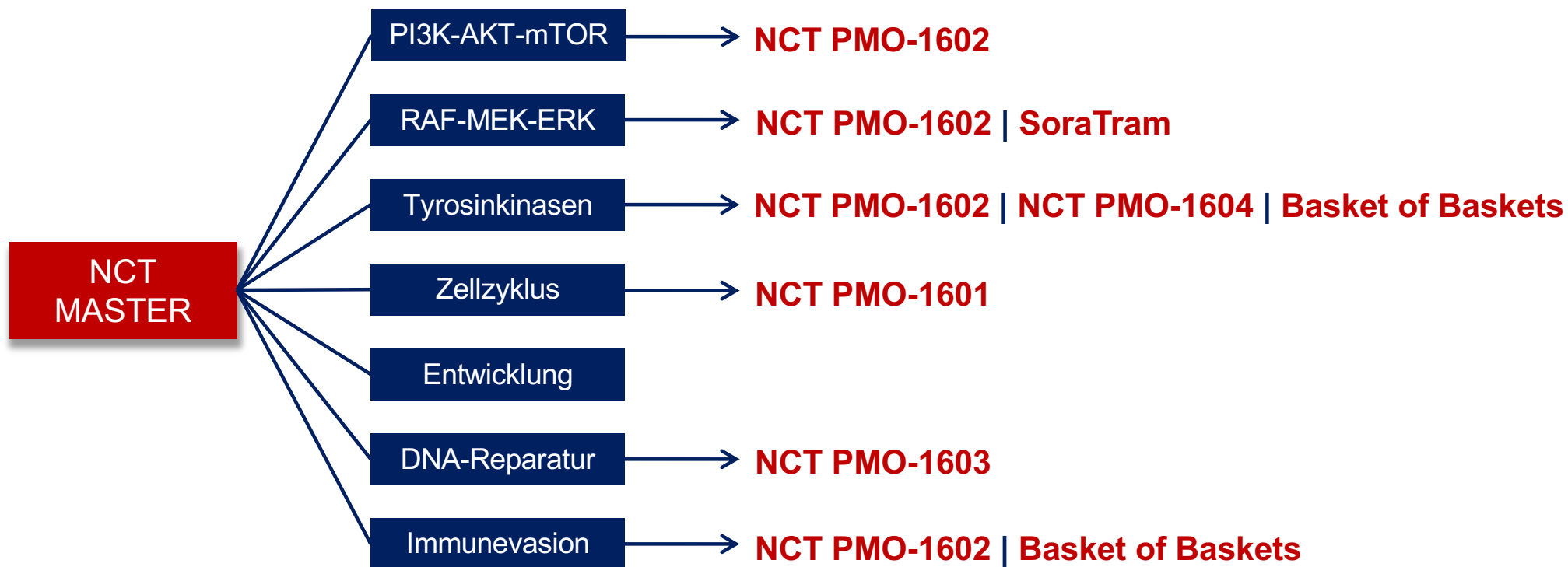


Ansprechen von Patient:innen mit NRG1-rearrangiertem Pankreaskarzinom auf ERBB-Inhibition

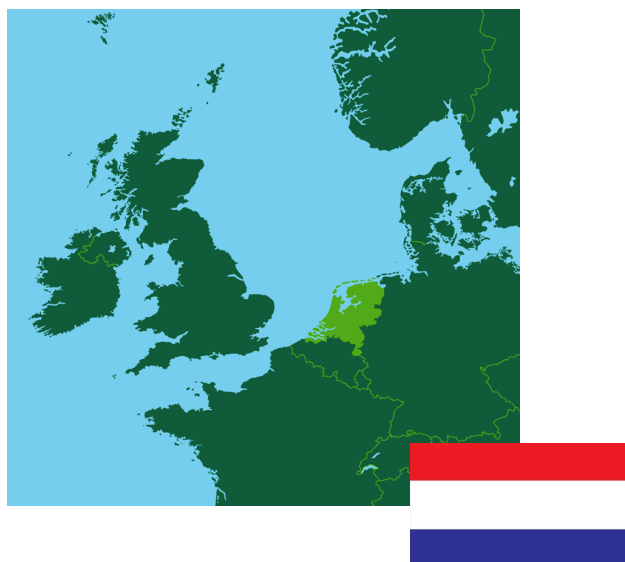
- Afatinib
- Erlotinib/Pertuzumab
- **Evidenzlevel: m4 → m1C/m2C**

Heining, Horak et al. *Cancer Discov* 2018

Molekular stratifizierte klinische Studien



Klinische Genom-Sequenzierungsprogramme in Europa



WIDE-Studie (Whole-genome sequencing Implementation in standard cancer Diagnostics for Every cancer patient)

- **Genom-Sequenzierung** als umfassender Routinetest, um alle aktuellen und zukünftigen Biomarker zu erfassen
- >800 Patient:innen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen
- Klinisch nutzbare Biomarker: 71%
 - **Zusätzliche Biomarker** im Vergleich zur Routinediagnostik mittels Panel-Sequenzierung (856 Gene): **54%**



Einsatz der Genom-Sequenzierung in der wissenschaftsgenerierenden onkologischen Versorgung

- Ausgereifte und qualitätsgesicherte *end-to-end workflows*
- Spezialisierte multidisziplinäre **Teams** und flexibel agierende standortübergreifende **Netzwerke**
- Standardisierte Nachbeobachtung zur **Dokumentation des klinischen Nutzens**
- Technologische Innovation und Erweiterung des tumorbiologischen und klinischen Wissens durch **Anschluss an die translationale Krebsforschung** einschließlich „1+ Million Genomes“
- **Strukturelle Innovation** (molekulare Tumorboards, Standards für Evidenzgraduierung und Reporting im klinischen Kontext, Automatisierung von Datenanalyse und klinischer Entscheidungsfindung etc.)
- Entwicklung akademisch initiiertes molekular stratifizierter **klinischer Studien**

Vielen Dank!



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe





IMPRESSUM

TMF – Technologie- und Methodenplattform
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.
Charlottenstraße 42/Dorotheenstraße
10117 Berlin

Förderer und Partner:



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages