

# NCT / DKTK MASTER

Präzisionsmedizin für Erwachsene mit Krebs

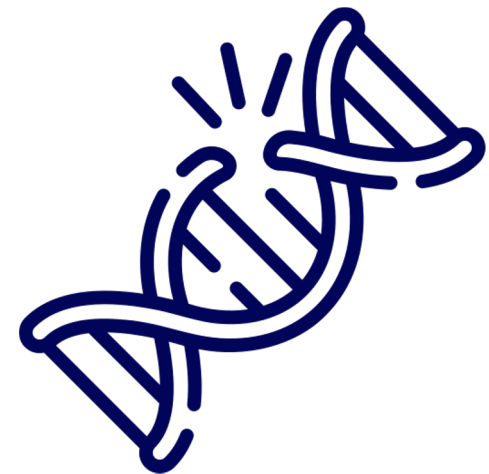
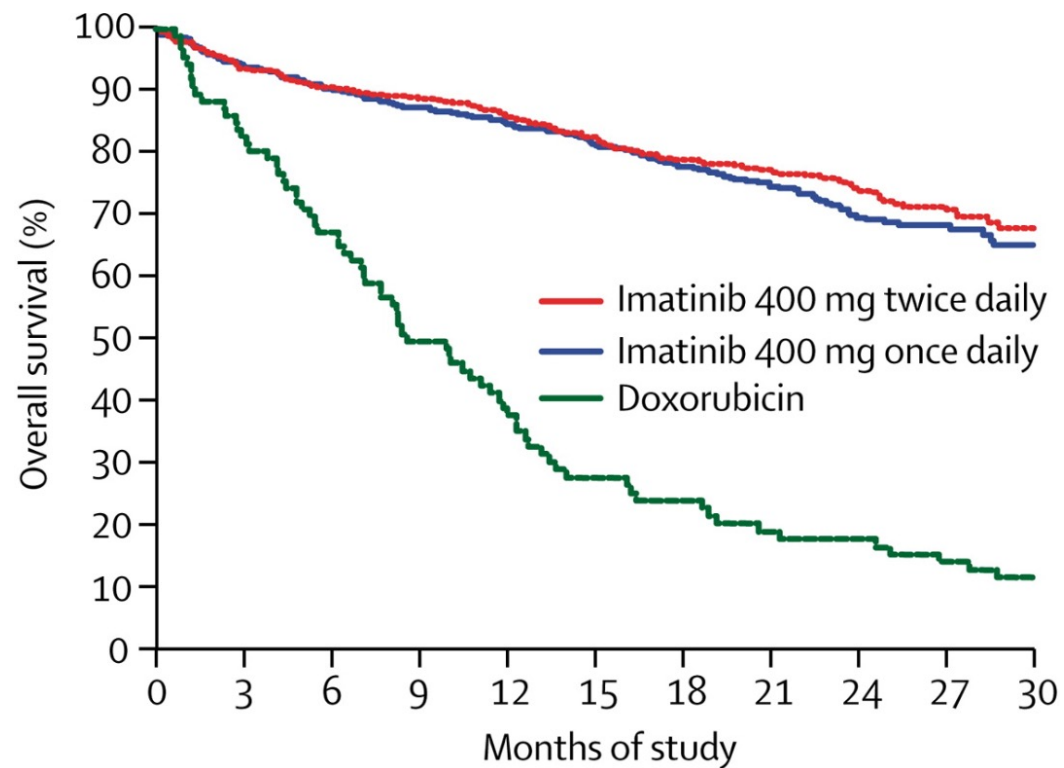
Stefan Fröhling



# Einzelne Mutationen als therapeutische Ziele

## Hemmung des mutierten KIT-Rezeptors beim GIST

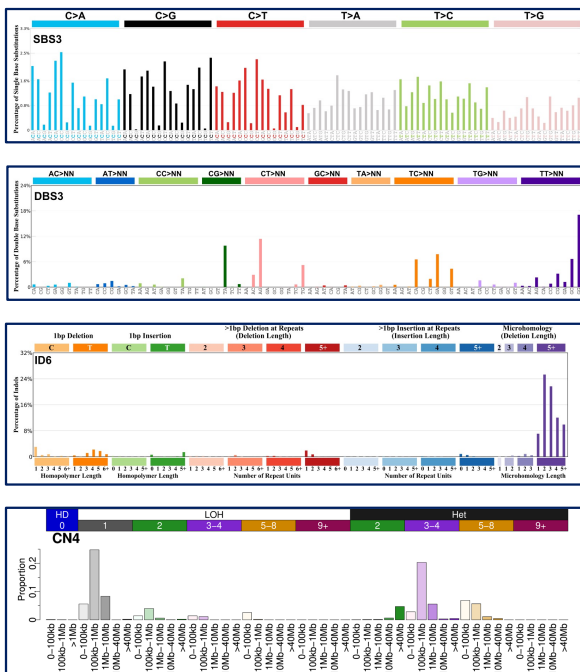
*Verweij et al. Lancet 2004*



# Umfassende genomische Profile als klinische Biomarker



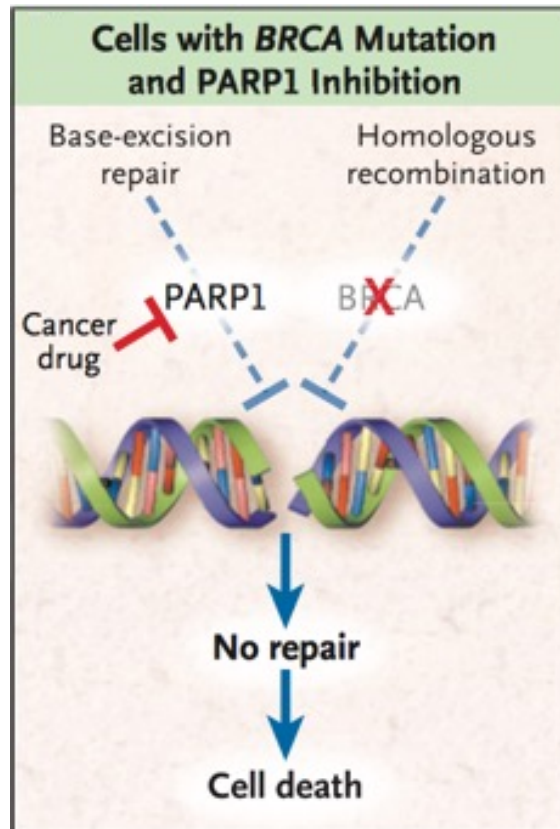
**Genomweiter „Fußabdruck“ von Mutationsprozessen**  
*Alexandrov et al. Nature 2020, Burgess et al. Nat Rev Genet 2022*



- Vier Klassen
- >150 **Signaturen**
- Nachweis durch **Genomsequenzierung**
- Klinische Relevanz
  - Prädiktion von Therapieansprechen
  - Prognoseabschätzung



# Zusammengesetzte genomische Profile als klinische Biomarker



**Gestörte DNA-Reparatur** durch homologe Rekombination  
*Iglehart et al. N Engl J Med 2009, Stewart et al. Oncologist 2022*

- Erbliche und erworbene **Mutationen** in relevanten Einzelgenen, z.B. BRCA1/2
- Typische **Mutationssignaturen** und Muster **genomischer Instabilität**
- Nachweis durch **Genomsequenzierung**
- Klinische Relevanz
  - Prädiktion von Therapieansprechen, auf z.B. PARP-Inhibition



*BRCAness*

# Bandbreite molekularer Analytik

Genom<sup>A</sup>



Exom<sup>B</sup>



Gen-Panel<sup>C</sup>



Mutation



Wissensgenerierung

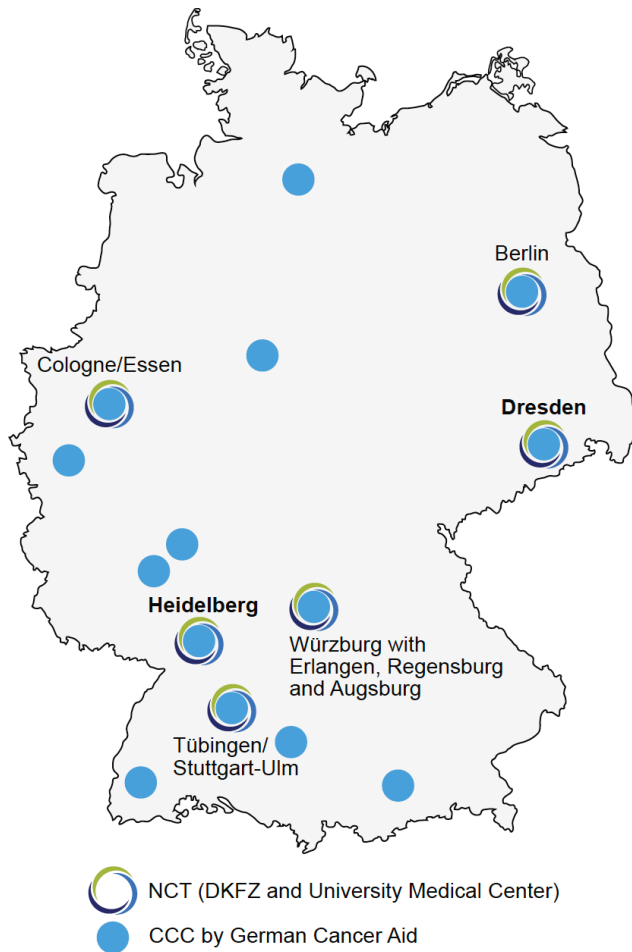
Verfügbarkeit

**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, i.d.R. Tumorgewebe)

# Präzisionsonkologie in den Netzwerken 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

MASTER

INFORM

N2M2

CATCH/COGNITION

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

- Kinder
- Rezidierte und refraktäre Tumoren
- INFORM2 Studienprogramm



Pediatric

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



Brain & CNS

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



Breast & Gynecological

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

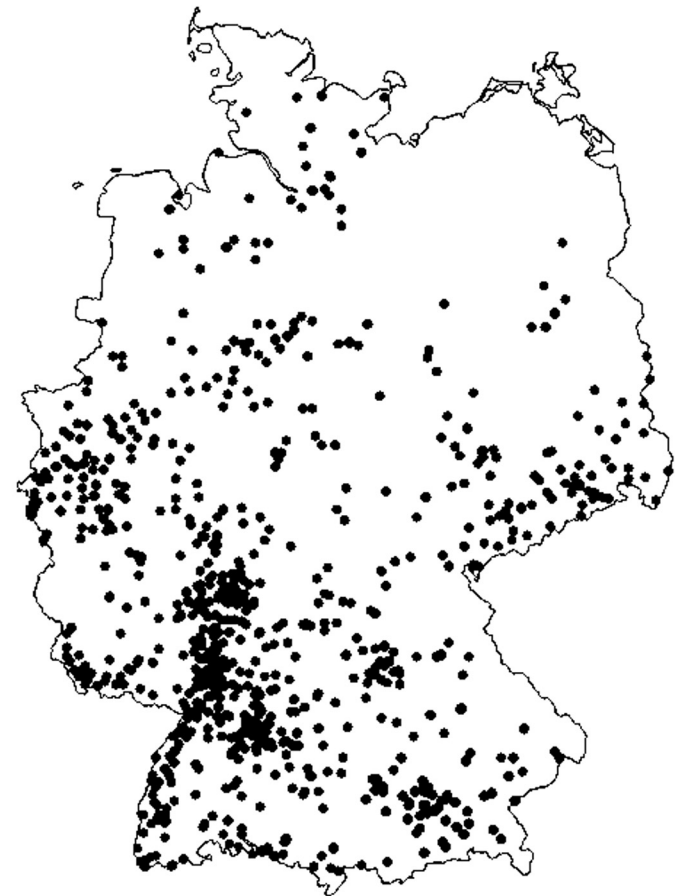




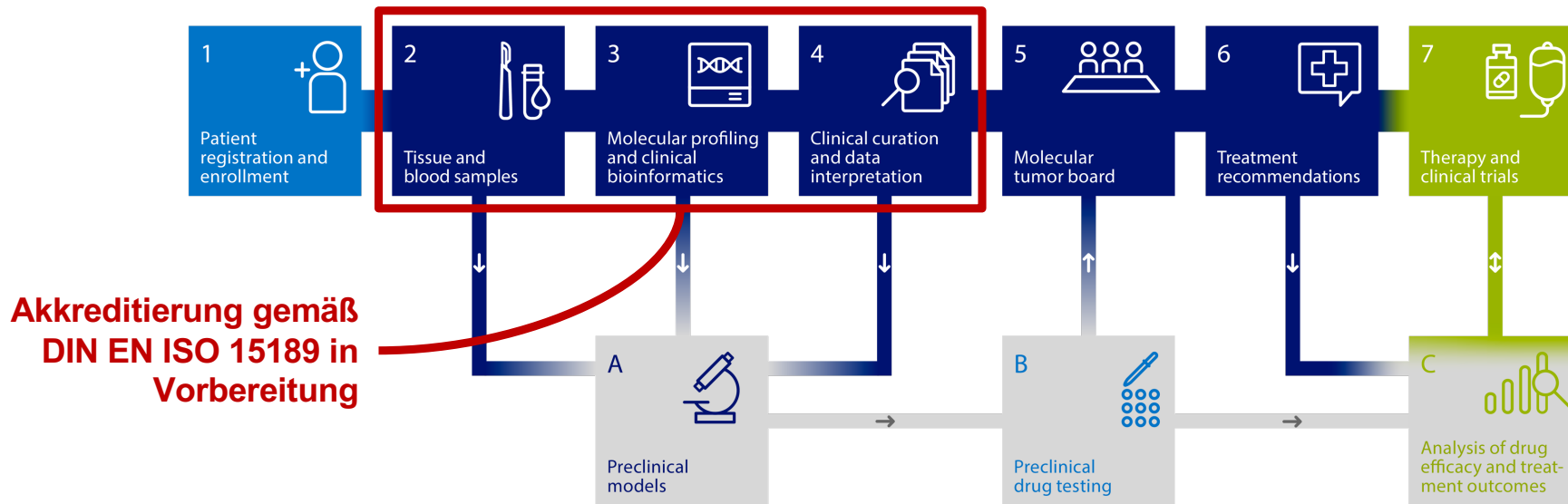
# Flächendeckendes Präzisionsonkologie-Netzwerk

- Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research
- 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**



# Arbeitsablauf und Methoden



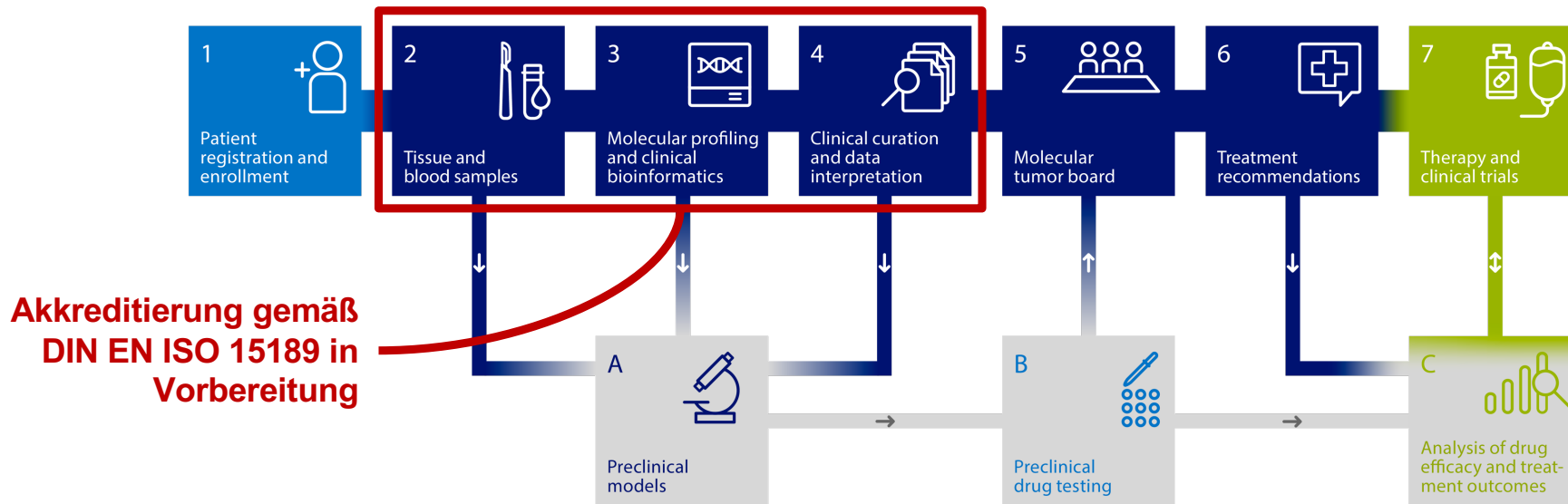
## Informationsebenen

- Exom 06/2013
- **Transkriptom** 10/2013
- **Keimbahnvarianten** 10/2015
- **Genom** 10/2016
- **DNA-Methylierung** 06/2018
- Proteom 12/2022
- Pharmakogenomik 01/2023

## Spezialisierte **Core Facilities** und Teams

- Gewebeverarbeitung und molekulare Analytik unter akkreditierten Bedingungen (DIN EN ISO 17025)
- Datenmanagement und klinische Bioinformatik
- Klinische Kuration und Dateninterpretation
- Klinische Entscheidungsfindung

# Arbeitsablauf und Methoden



**Akkreditierung gemäß  
DIN EN ISO 15189 in  
Vorbereitung**

## Informationsebenen

- Exom 06/2013
- **Transkriptom** 10/2013
- **Keimbahnvarianten** 10/2015
- Genom 10/2016
- **DNA-Methylierung** 06/2018
- Proteom 12/2022
- Pharmakogenomik 01/2023



**dkfz.**

**Hochdurchsatz-Sequenzierung  
Klinische Bioinformatik**



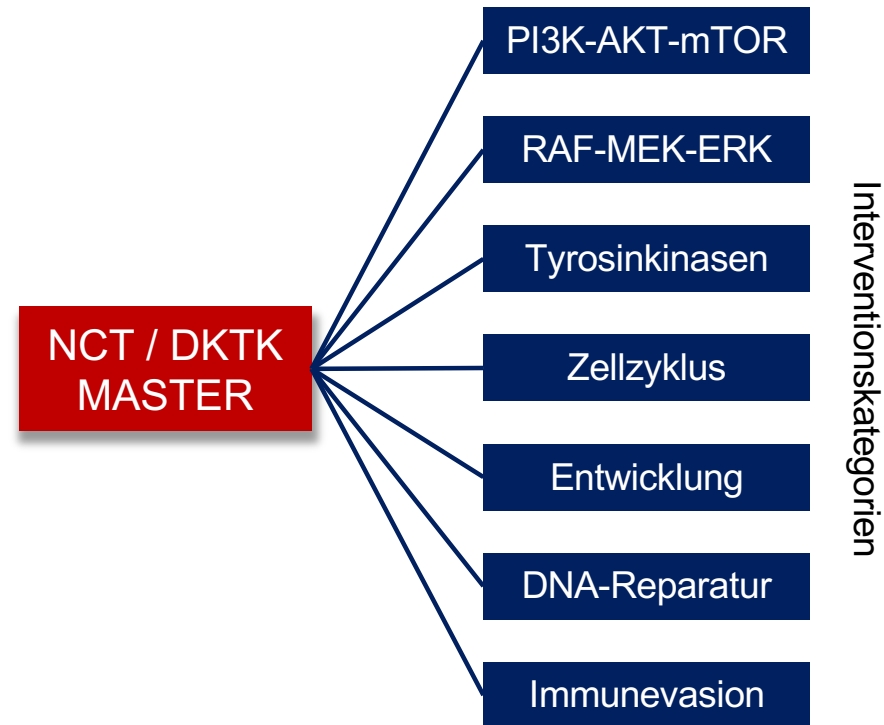
# Biomarker und Erhebung klinischer Daten

## Klinisch nutzbare Biomarker

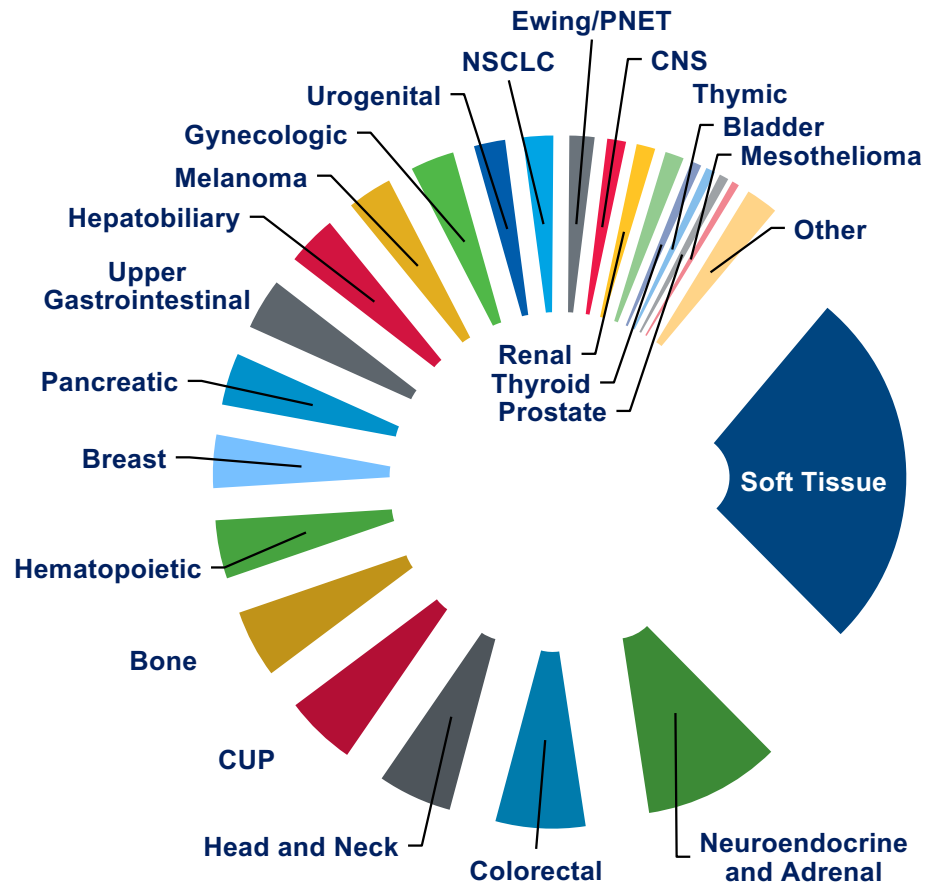
- Derzeit ca. **1000 Gene**
- **6 komplexe Biomarker**
- Evidenzgraduierung von Biomarkern und Therapien
- 7 Interventionskategorien

## 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



# Fallzahlen und Erkrankungen



- Analyisierte Patient:innen: 4690
- Tumorboardfälle: **4338**
  - **Klinische Machbarkeit: 92%**
- ICD-10 Kategorien: >80
- ICD-O-3 Kategorien: >220
- **Seltene Tumoren: 75%**
  - 25% aller Krebserkrankungen
  - Schlecht verstanden
  - Schwierig zu behandeln
  - Ungünstige Prognose

**Rare  
Cancers  
Europe**



Inzidenz  
<6/100.000  
Personen/Jahr

# Diagnostischer Nutzen und erbliche Veranlagung



NATIONAL CENTER  
FOR TUMOR DISEASES  
PARTNER SITE DRESDEN  
UNIVERSITY CANCER CENTER UCC

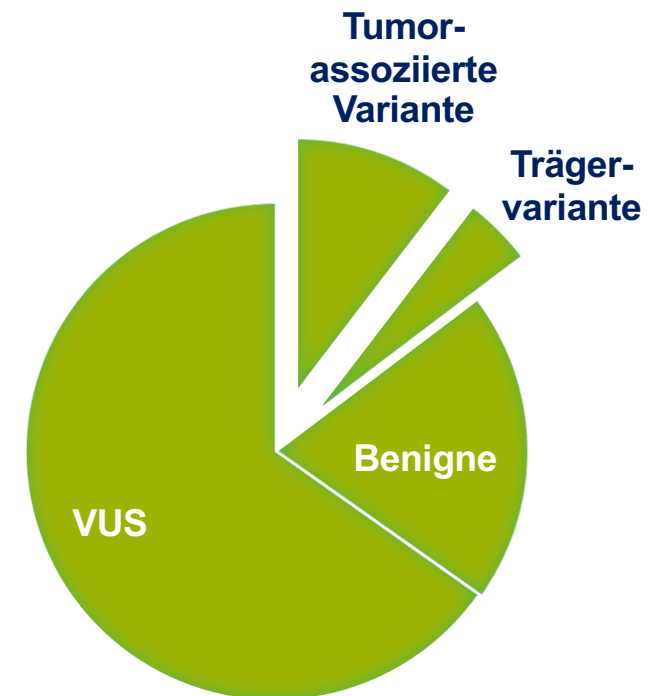
Supported by:  
German Cancer Research Center  
University Hospital Carl Gustav Carus Dresden  
Carl Gustav Carus Faculty of Medicine, TU Dresden  
Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf

## Anlass zur diagnostischen Neubewertung

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

## Klinische Bewertung von Keimbahnvarianten in 150 Tumorprädispositionsgenen

- Krankhafte Veränderungen: 10%
  - **Erstdiagnose: 75%**
  - Genetische Beratung
  - Prädiktive Diagnostik
  - Überwachung
  - Prävention
  - Zielgerichtete Therapie



Möhrmann, Werner, Oleś et al. Nat Commun 2022

Jahn, Rump et al. Ann Oncol 2022

# Personalisierte Therapie

## 1310 Patient:innen (Rekrutierung bis 11/2018)

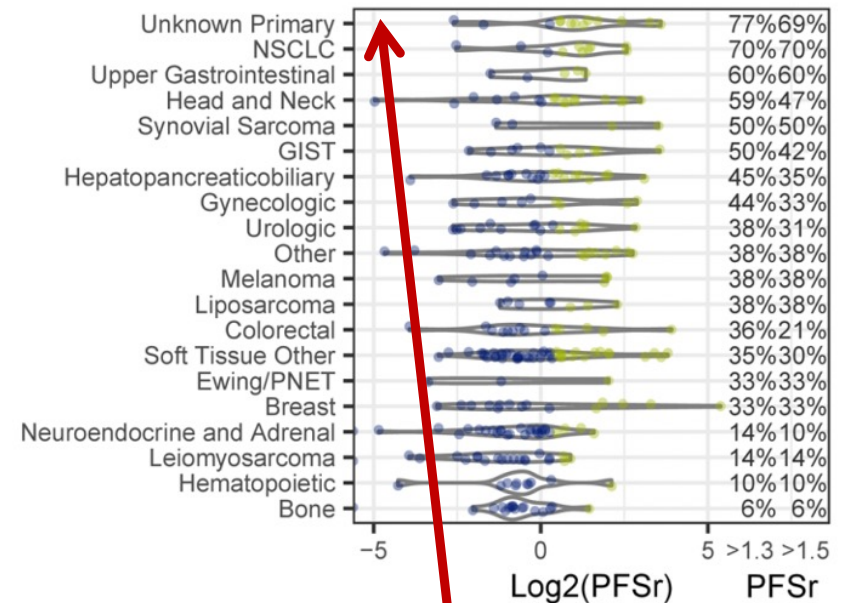
- Medianes Alter 45 Jahre
- Medianes Überleben 10,4 Monate
- Mediane Nachbeobachtung 18,4 Monate

## Molekular informiertes klinisches Management

- **Empfehlung** 88%
  - Therapie 32%
    - Ansprechen 24%
    - Stabilisierung 31%
    - Kontrolle 55%
    - PFS-Ratio >1,3 36%

## 4072 Patient:innen (Rekrutierung bis 04/2023)

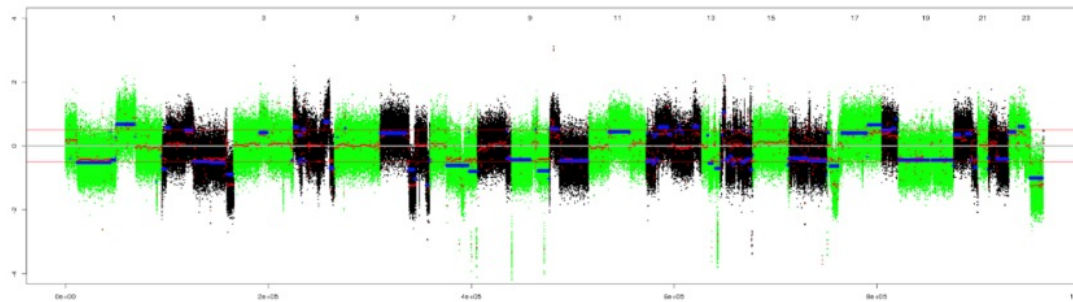
- **RNA-basierte Biomarker** 75%
  - Zunehmende Bedeutung (in Kombination mit durch Genomsequenzierung nachweisbarem HLA-Genotyp) im Kontext zellulärer Immuntherapien



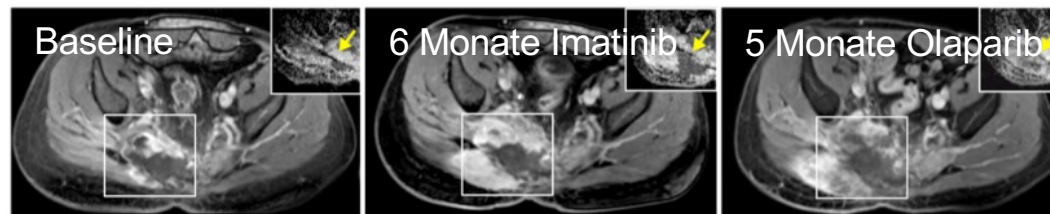
### Karzinom mit unbekanntem Primärtumor

- Mittlere PFS-Ratio: 3,6

# Erfassung zusammengesetzter Biomarker durch Genomsequenzierung



*BRCAness*

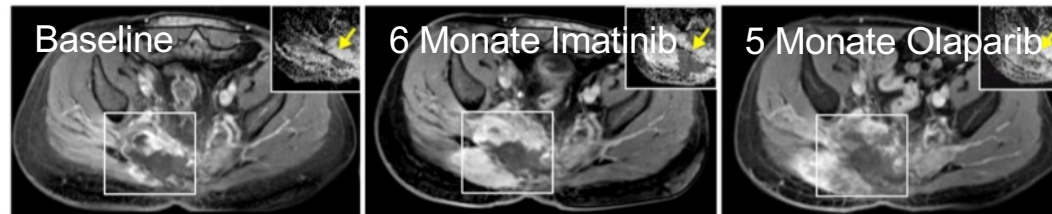
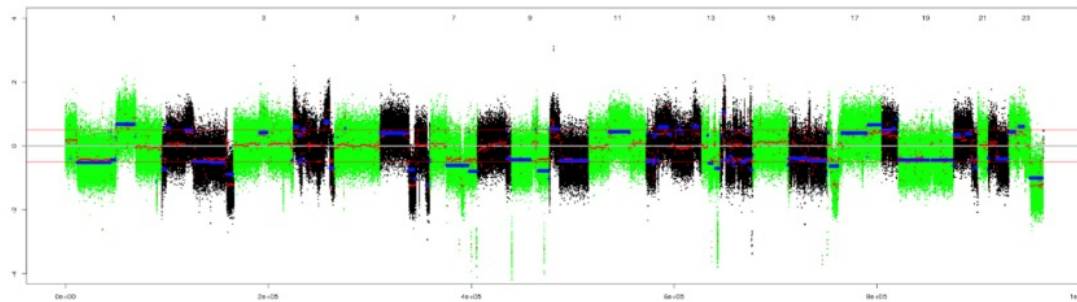


- Defekte DNA-Reparatur („**BRCAness**-Signatur“) bei >90% aller fortgeschrittenen Leiomyosarkome und Chordome
- Erfolgreiche **PARP-Inhibitor-Therapie**
- Erworbene PARP1-Mutation als neue Ursache erworbener Therapieresistenz

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



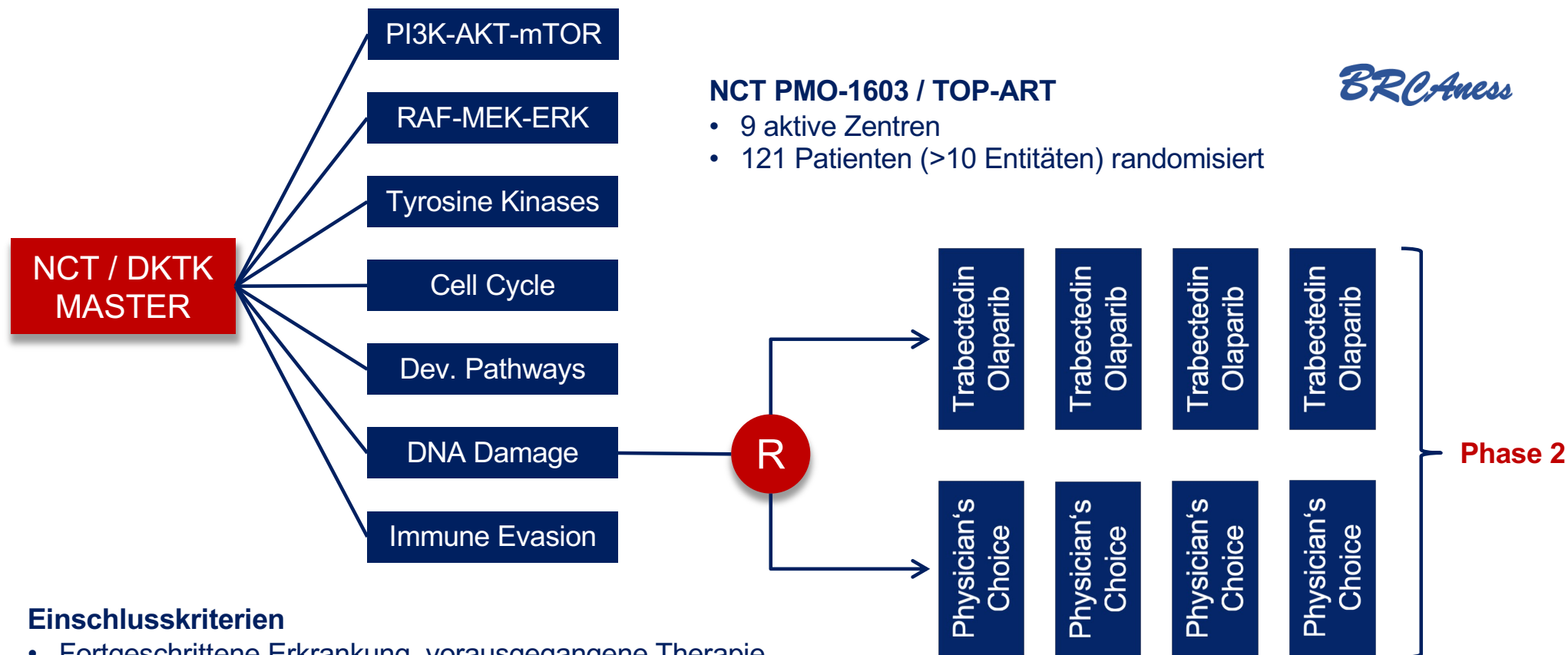
# Erfassung zusammengesetzter Biomarker durch Genomsequenzierung



- 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*

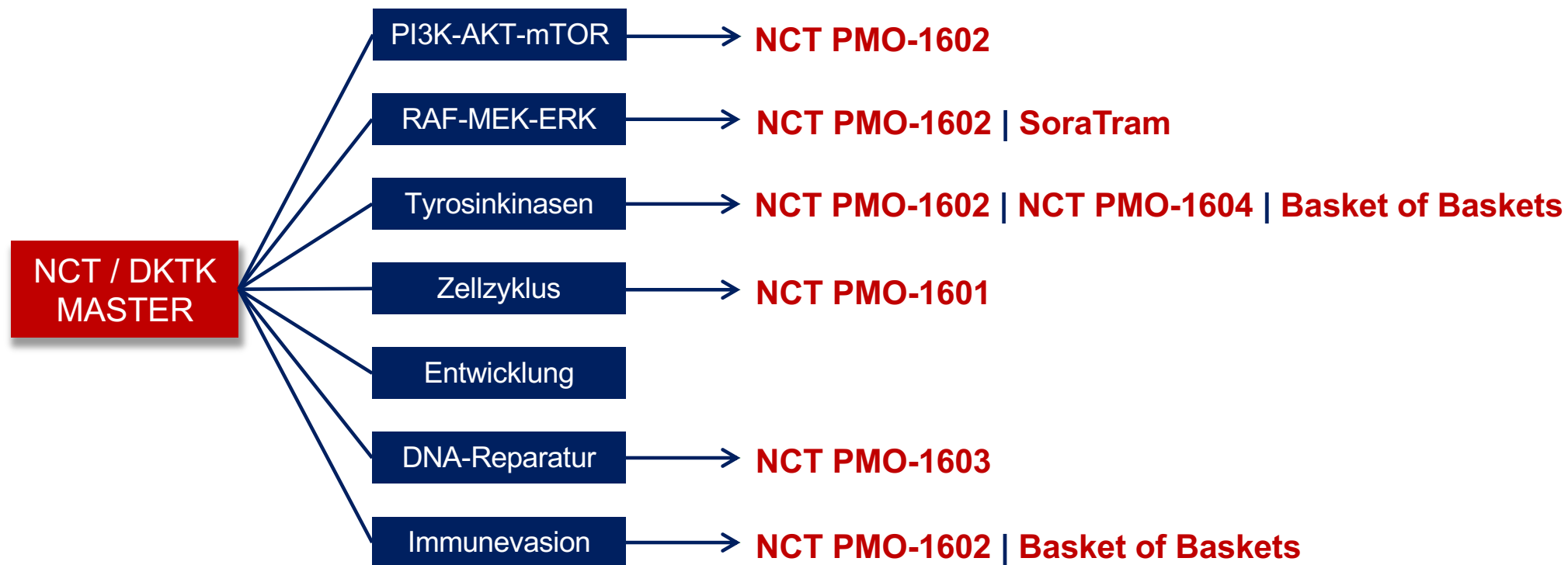
# Molekular informierte klinische Studien



## Einschlusskriterien

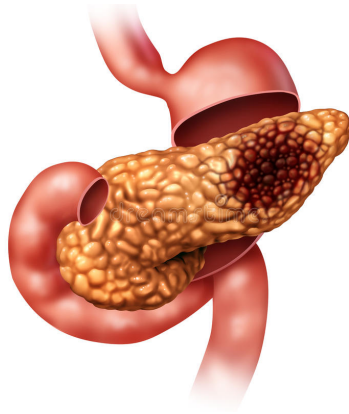
- Fortgeschrittene Erkrankung, vorausgegangene Therapie
- Defekte DNA-Reparatur (TOP-ART-Score  $\geq 3$ )

# Molekular informierte klinische Studien



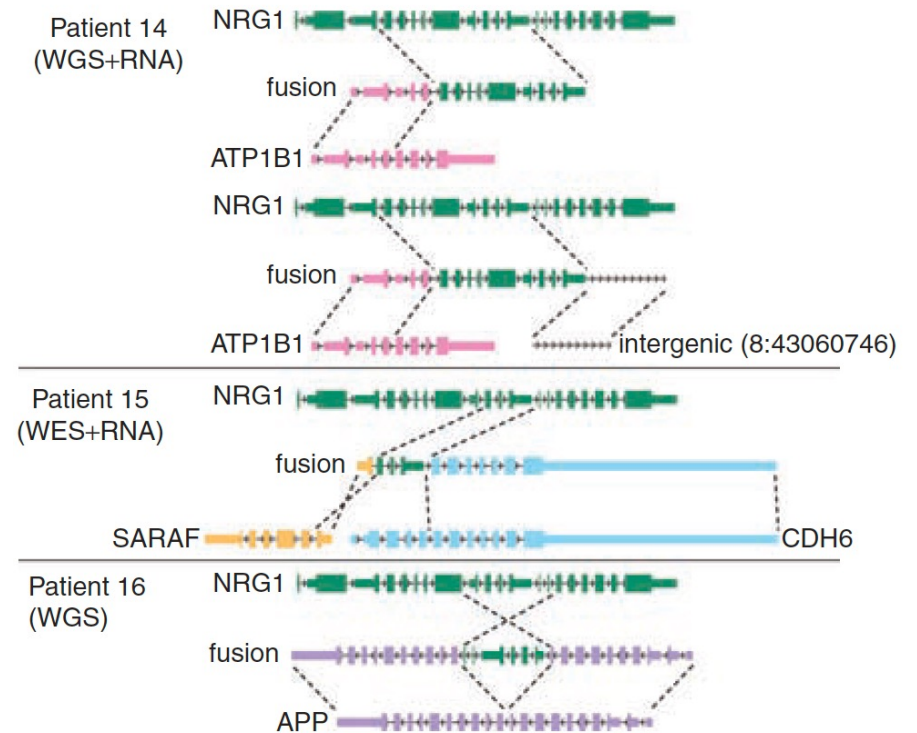
PMO: Precision Medicine in Oncology

# Wissensgenerierung bei ungedecktem klinischen Bedarf

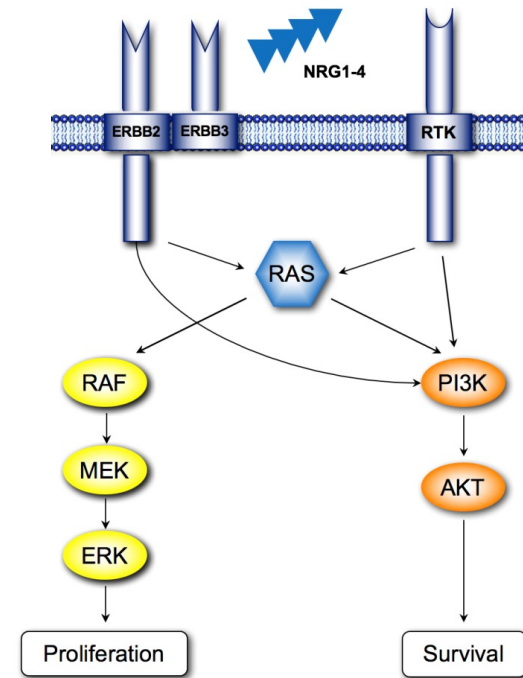
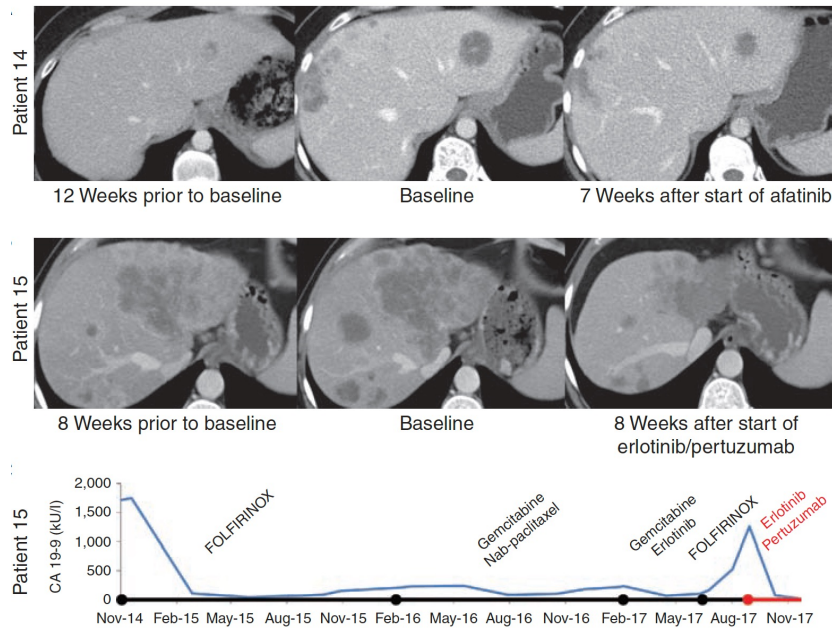


## Junge Erwachsene mit metastasiertem Pankreaskarzinom

- Keine KRAS-Mutation: 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**

# Evidenzgraduierung von Biomarkern und Therapien

Kohorte	Prospektive Studie	Retrospektive Studie	Fallbericht (kleine Kohorte)
Selbe Entität	m1A	m1B	m1C
Andere Entität	m2A	m2B	m2C
Präklinische Modelle	m3		
Biologische Rationale	m4		



nNGM | Nationales Netzwerk  
Genomische Medizin  
Lungenkrebs



Global Alliance  
for Genomics & Health

**VICC**

*Horak et al. Genet Med 2022*

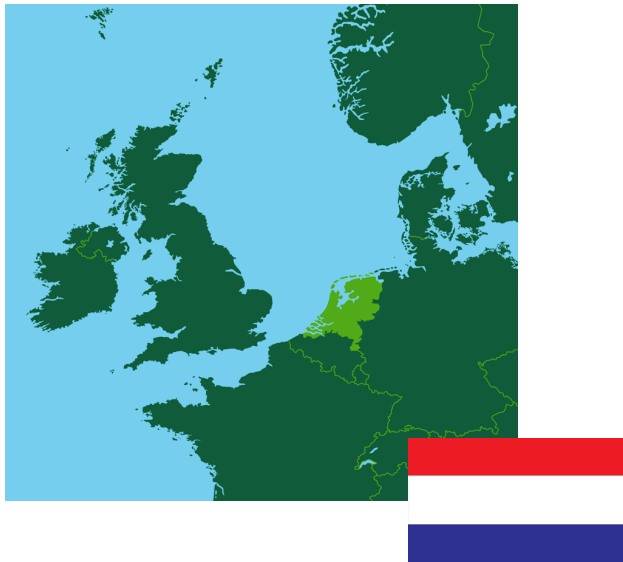
*Horak et al. Genes Chromosomes Cancer 2022*

## Entwicklung neuer Biomarker

Merkmal	Datenebene
Mutationssignaturen	Exom oder Genom
HLA-Typ und Neoantigenlast	Exom oder Genom
Immunzellinfiltration	RNA und DNA-Methylierung
Immunaktivität	RNA
Signalwegaktivierung	RNA
Telomerstatus	Exom oder Genom
Pharmakogenomisches Risiko	Genom (Keimbahn)

Besondere Bedeutung von umfassender und multidimensionaler Analytik, um den zielgerichteten Einsatz moderner **Immuntherapien** – auf die ca. 20% aller Krebspatient:innen ansprechen – zu verbessern

# Andere klinische Genomsequenzierungs-Programme



## Weitere Initiativen (Auswahl)

- INFORM
- Zero Childhood Cancer (Australien)
- Personalized OncoGenomics (Kanada)

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

- **Genomsequenzierung** 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 umfassender molekularer Analysen in der Wissen generierenden 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!**

