

PERSONALISIERTE MEDIZIN

68 Präzisionsmedizin in der Onkologie, *H. Taghizadeh*

68



**Editors
Pick!**

PERSONALISIERTE MEDIZIN PRÄZISIONSMEDIZIN IN DER ONKOLOGIE

Hossein Taghizadeh erhielt für seine Forschung zur Präzisionsmedizin den ESMO Merit Award für junge OnkologInnen. Einblicke in die Arbeit, nämlich Möglichkeiten der personalisierten Therapiestrategie nach molekularer Profilerstellung von Tumoren, beschreibt der Autor ab Seite 68.





- ▶ **Gensequenzierung und Immunhistochemie** ermöglichen die Charakterisierung des molekularen Profils eines krebserkrankten Menschen.
- ▶ **Auf Basis des individuellen molekularen Profils** kann eine personalisierte, molekulargesteuerte Therapiestrategie entworfen werden, um diese PatientInnen anzubieten, für die es keine Standardtherapien mehr gibt.



Präzisionsmedizin in der Onkologie

In Österreich erkranken rund 40.000 Menschen pro Jahr an Krebs. Fortgeschrittene, therapierefraktäre solide Tumorerkrankungen haben eine schlechte Prognose und stellen die moderne Onkologie vor große Herausforderungen. Die Erstellung eines molekularen Profils kann helfen, molekulare Ziele zu identifizieren, um unter bestimmten Umständen ein zielgerichtetes molekulargesteuertes Therapiekonzept zu entwerfen.

MONDTI – Plattform für Präzisionsmedizin

Am Comprehensive Cancer Center der Medizinischen Universität Wien gibt es etwa seit dem Jahr 2013 die Plattform MONDTI (Molecular Diagnostics and Treatment in Oncology). Diese Plattform kann ein molekulares Porträt von

KrebspatientInnen kreieren. Das Porträt beinhaltet Next-Generation Sequencing mit einem 161-gene panel (OncoPrint Comprehensive Assay v3 von Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), Immunhistochemie und Zytogenetik. Die Ergebnisse der molekularen Analyse werden anschließend im interdisziplinären Tumorboard für Präzisionsmedizin mit Prof. Dr. Prager als Tumorboard-Manager besprochen. Es wird geprüft, ob für Patienten, bei denen die Standardtherapien ausgeschöpft sind, noch die Möglichkeit einer maßgeschneiderten Therapiestrategie im Sinne der Präzisionsmedizin besteht. Pro Jahr werden rund 100 KrebspatientInnen im Tumorboard besprochen und evaluiert.

In einer retrospektiven monozentrischen Studie wurden 554 KrebspatientInnen mit 19 verschiedenen Tumortypen im

fortgeschrittenen austerapierten Stadium ausgewertet. Die Zahl der Männer und Frauen war ungefähr gleich: 279 Männer und 275 Frauen. Das mediane Alter der PatientInnen lag zum Zeitpunkt der molekularen Tumoranalyse bei 58,9 Jahren. Das untersuchte Tumorgewebe wurde entweder durch eine Biopsie oder während eines chirurgischen Eingriffs gewonnen. Die fünf größten Tumorgruppen in dieser Kohorte waren folgende: gynäkologische Malignome (n = 90), Kolorektalkarzinome (n = 56), Gehirntumoren (n = 55), Kopf-Hals-Tumoren (n = 47) und Pankreaskarzinome (n = 39). Insgesamt wurden 1.147 genetische Mutationen in 442 PatientInnen charakterisiert. In 112 PatientInnen wurden keine genetischen Mutationen detektiert. Die 10 häufigsten Mutationen in dieser Kohorte waren folgende: TP53 (n = 169),

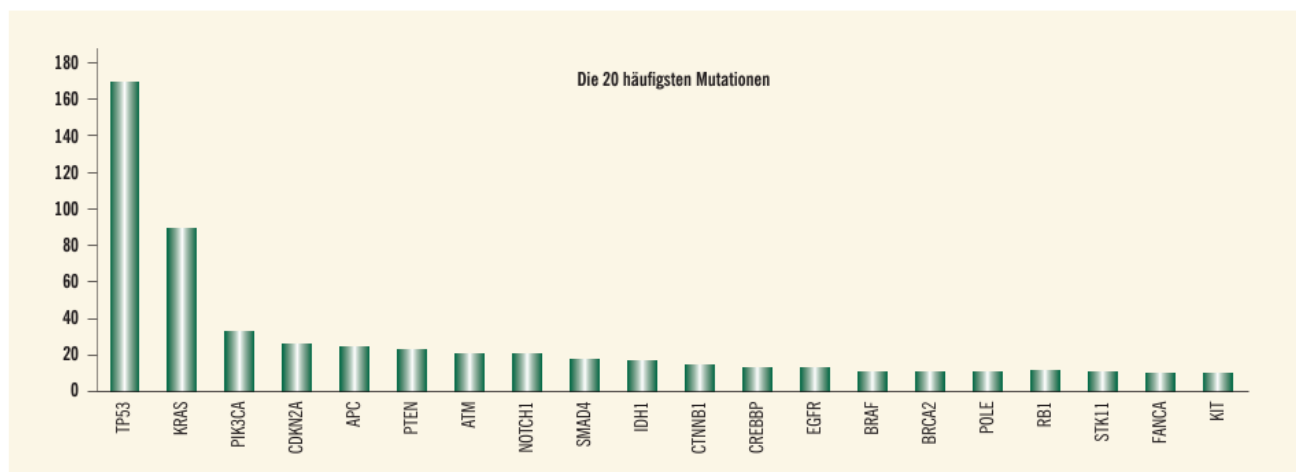


Abb.: MONDTI – Plattform für Präzisionsmedizin: Am Comprehensive Cancer Center der Meduni Wien werden jährlich etwa 100 Krebspatienten molekular analysiert, um herauszufinden, ob nach Ausschöpfen der Standardtherapien noch ein präzisionsmedizinischer Ansatz möglich ist.



KRAS (n = 89), PIK3CA (n = 33), CDKN2A (n = 26), APC (n = 24), PTEN (n = 23), ATM (n = 21), NOTCH1 (n = 21), SMAD4 (n = 18) und IDH1 (n = 16). Die Zahl dieser Mutationen machte mehr als ein Drittel (38 %) aller Mutationen aus. Die Zahl der Mutationen war bei Frauen (586 Mutationen) etwas höher als bei den Männern (561 Mutationen). In unserer Kohorte war das intra- und intertumorale genetische Profil heterogen und vielfältig: Insgesamt wurden Mutationen in 157 verschiedenen Genen aus 161 untersuchten Genen beschrieben. Die Immunhistochemie zeigte Expressionen von phosphorylated mTOR (n = 419), EGFR (n = 386), PDGFRA (n = 183), PDGFRB (n = 45), MET (n = 178), KIT (n = 35), HER2 (n = 36), HER3 (n = 58), PD-L1 (n = 92). In über 100 Fällen war ein PTEN-Verlust zu sehen. Weiters wurden 33 Genfusionen detektiert, einschließlich EIF3E-RSPO2, FGFR3-TACC3, FGFR2-OFD1, TBL1XR1-PIK3CA.

Konsequenzen der molekularen Profilerstellung

Die Empfehlungsrate für molekulargesteuerte Therapiekonzepte in der gesamten Kohorte lag bei 55 % und über 50 % in 14 verschiedenen Tumortypen. Die 10 höchsten Empfehlungsraten wurden für diese Tumortypen beobachtet: Urothelkarzinom (90 %), Schilddrüsenkarzinom (83,3 %), malignes Mesotheliom (78,6 %), urologische Tumoren (71,4 %), Kopf-Hals-Tumoren (65,9 %), Gehirntumoren (65,5 %), Sarkome (64,7 %), gynäkologische Tumoren (64,6 %), hepatozelluläres Karzinom (61,1 %) und biliäre Karzinome (54,3 %). Die niedrigsten Raten waren für diese Karzinome zu sehen: Pankreaskarzinome (31,6 %), DLBCL (30,0 %), neuroendokrine Tumoren (29,4 %) und Nebennierenkarzinome (0,00 %).

Der Großteil der Empfehlungen (> 70 %) basierte ganz oder zum Teil auf der Immunhistochemie. Somit konnte selbst für einen Teil der PatientInnen ohne eine genetische Aberration eine Therapieemp-

FACT-BOX

Als Anerkennung der Leistung für die onkologische Forschung erhielt Hossein Taghizadeh für seine Arbeit den Merit Award für junge OnkologInnen der European Society for Medical Oncology (ESMO).

fehlung ausgesprochen werden. Diese Untersuchung zeigt die große Bedeutung der Immunhistochemie neben der Gensequenzierung in der Präzisionsmedizin. Insgesamt wurden 43 verschiedene Substanzen angeboten, entweder in Kombination oder als Monotherapie. Die häufigsten Monotherapien waren: PD-1-Inhibitoren (n = 64), EGFR-Inhibitoren (Cetuximab/Panitumumab, n = 30), Everolimus (n = 26), Imatinib (n = 18), Crizotinib (n = 14), Sunitinib (n = 13) und Afatinib (n = 12). Die häufigsten Kombinationstherapien waren: Everolimus + Exemestan (n = 21), Everolimus + Cetuximab (n = 6), Trastuzumab + Pertuzumab (n = 5), Trametinib + Dabrafenib (n = 5) und Cetuximab + Irinotecan (n = 5).

Schließlich erhielten 97 PatientInnen die zielgerichtete Therapie.

Zusammenfassung

Mittels Gensequenzierung und Immunhistochemie kann für manche KrebspatientInnen im austherapierten Stadium basierend auf dem individuellen molekularen Profil der betroffenen Person eine zielgerichtete molekulargesteuerte Therapiestrategie entworfen werden. In unserer Kohorte lag die Empfehlungsrate für 14 verschiedene Tumortypen über 50 %. Für PatientInnen in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0–1) und einem dieser 14 Tumortypen könnte man die Erstellung eines molekularen Porträts für die Erstellung einer maßgeschneiderten Therapie in Erwägung ziehen. ■

Literatur: H Taghizadeh, G Prager, L Müllauer et al. 99P Likelihood of targeted therapy recommendations for advanced solid tumours. *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue Supplement_7, November 2019, mdz413.103

Fachkurzinformation siehe Seite 106