

Erfahrungen eines Universitäts- und eines Regionalspitals

Umfassende Analyse des Tumorgenoms ist ein wichtiger Bestandteil des klinischen Alltags

Moderne Diagnostiktests, wie zum Beispiel der FoundationOne® CDx, erlauben eine umfassende Analyse des Tumorgenoms (1-5). Damit bietet sich die Möglichkeit, für jeden Patienten gezielte Therapieoptionen auszuwählen. In einem Interview schildern PD Dr. med. Alessandra Curioni-Fontecedro und Dr. med. Claudia Papet ihre Erfahrungen mit der umfassenden Tumorgenom-Analyse und dem Test Foundation One® CDx aus Sicht eines Universitäts- bzw. Regionalspitals.

Ziel der personalisierten Medizin ist es, Therapien optimal auf die individuellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten abzustimmen und dadurch bessere Behandlungserfolge zu erzielen. In der Onkologie konnten durch die Einführung von Medikamenten, die gezielt auf spezifische molekulare Veränderungen des Tumors abzielen, in den vergangenen Jahren bereits grosse Fortschritte erzielt werden (6).

Es hat sich gezeigt, dass eine auf den ersten Blick gleiche Tumorerkrankung nicht nur eine einzelne, sondern oft eine Vielzahl an unterschiedlichen genetischen Veränderungen aufweisen kann (7, 8). Um die am besten geeignete Therapie auswählen zu können, sollten diese genetischen Veränderungen möglichst in ihrer Gesamtheit erfasst werden. Dank der Entwicklung moderner Diagnostikverfahren ist es heute möglich, eine umfassende Analyse des Tumorgenoms (comprehensive genomic profiling, CGP) durchzuführen (1, 2).

FoundationOne® CDx Test zur umfassenden Analyse des Tumorgenoms

Einer dieser modernen Diagnostiktests ist FoundationOne® CDx (F1CDx), welcher analytisch sowie klinisch validiert wurde. Bei diesem Test werden nach der Isolation der Tumor-DNA aus der eingesandten paraffineingebetteten Gewebeprobe durch hybrid-capture basierte Next-Generation-Sequenzierung die genetischen Treiber des Tumors analysiert. F1CDx kann bei allen soliden Tumortypen eingesetzt werden und sequenziert 324 bekannte tumorassoziierte Gene. Dabei werden alle vier möglichen Arten genetischer Veränderungen (Basensubstitutionen, Insertionen und Deletionen, Amplifikationen und Rekombinationen) detektiert. Zudem ist der Test in der Lage, die Tumormutationslast (TMB) und die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) zu bestimmen (3, 9). Nachdem die Probe sequenziert wurde, wird ein umfassender und strukturierter Testbericht erstellt, welcher Einblicke in das Tumorprofil des Patienten und damit verbundenen zielgerichteten Therapien, Immuntherapien sowie die aktuell laufenden klinischen Studien bieten (9). Die ganze Bearbeitungszeit (von Bestellung bis zum Testbericht) beträgt bis 14 Arbeitstage.

Im nachfolgenden Interview schildern PD Dr. med. Alessandra Curioni-Fontecedro, Universitätsspital Zürich, und Dr. med. Claudia Papet, Spital Limmattal, ihre Meinung zur umfassenden Analyse des Tumorgenoms und schildern, welche Erfahrungen sie bisher mit den vom FoundationOne® CDx gelieferten Resultaten sammeln konnten.



PD Dr. med. Alessandra Curioni-Fontecedro

Oberärztin Onkologie
UniversitätsSpital Zürich



Dr. med. Claudia Papet

Leitende Ärztin Onkologie
Spital Limmattal, Schlieren

? Dr. Curioni, Dr. Papet, was ist Ihre Meinung zur umfassenden Analyse des Tumorgenoms?

PD Dr. Curioni: Die Verwendung einer umfassenden Tumordiagnostik stellt für die behandelnden Ärzte in der täglichen Arbeit sicher eine gewisse Herausforderung dar. Aber gleichzeitig eröffnen sich uns damit auch Möglichkeiten, Patienten gezieltere Therapien anzubieten und sie so erfolgreicher behandeln zu können. Zudem bietet diese Art von Testing auch die Chance, Tumorerkrankungen besser zu verstehen.

Dr. Papet: Dies ist ein wichtiger Bestandteil des klinischen Alltags in der medizinischen Onkologie und eröffnet dem Patienten weitere Therapiemöglichkeiten im Rahmen der personalisierten Medizin.

? Welchen Einfluss hat die umfassende Analyse des Tumorgenoms auf die aktuelle klinische Praxis am Universitäts- bzw. Regionalspital und wie wird sie diese in Zukunft wohl verändern?

PD Dr. Curioni: Die umfassende Tumorgenom-Analyse hat einen wichtigen Einfluss auf die aktuelle Praxis. Sie liefert uns die Voraussetzungen dafür, bei verschiedenen Tumorerkrankungen gezielter eine bestimmte Therapie auszuwählen. So kann bei Patienten mit hoher TMB eine Immuntherapie in Frage kommen oder bei Patienten mit seltenen molekularen Veränderungen eine entsprechende, gezielte Therapie. Ausserdem kann man dank der umfassenden Tumorgenom-Analyse Patienten mit einer bestimmten Mutation gezielt klinische Studien anbieten (z.B. anhand des F1CDx Testberichts). So

gibt es zum Beispiel spezifische Studien für Patienten mit Mutationen wie BRCA1/2 oder DNA-Reparaturgenen, unabhängig von der Tumorentität.

Dr. Papet: Dies ermöglicht den Patienten personalisierte, zielgerichtete Therapien zu erhalten.

Wo sehen Sie die Grenzen der umfassenden Analyse des Tumorgenoms?

PD Dr. Curioni: Eine praktische Grenze kann die Verfügbarkeit von genügend Testmaterial sein. Zudem werden sich die heute verfügbaren Tests sicherlich noch weiter entwickeln. Entscheidend ist daher, dass wir auch in Zukunft Zugang zu den verschiedenen Tests haben und lernen können, wie sie funktionieren und wie wir sie interpretieren müssen. Eine dritte, längerfristige Grenze könnten die Kosten aller dieser Tests sein.

Dr. Papet: Oft gibt es bei einer nachgewiesenen Mutation nur sehr limitierte Daten zum Nutzen bzw. zur Ansprechrate einer zielgerichteten Therapie. Eine Grenze stellt auch dar, dass es oft schwierig ist, eine Kostengutsprache durch die Krankenkasse zur Übernahme der Therapiekosten zu erhalten. Auch kann es vorkommen, dass es zwar Daten zur Behandlung mit einer bestimmten Substanz bei einem Tumor mit einer bestimmten Mutation gibt, wie z.B. dem IDH1-mutierten cholangiozellulären Karzinom, das entsprechende Medikament für diese Indikation aber nicht erhältlich ist.

Wie sah Ihre erste Erfahrung mit dem F1CDx Test aus?

PD Dr. Curioni: Ich glaube, wir haben den ersten Test bereits in 2017, damals noch mit dem Vorgänger-Test FoundationOne, durchgeführt. Ich kann mich dabei an eine

Patientin mit einer sehr seltenen Tumorart erinnern, einem Mittellinientumor. Diese hoch aggressiven Tumore sehen wie ein Lungenkarzinom aus, sind aber keines. Mithilfe des Tests konnten wir einige genetische Veränderungen nachweisen, die typisch für diese Tumorart (einen Mittellinientumor) sind. Auch kann ich mich an einen Lungentumorpatienten mit hoher PD-L1-Expression erinnern, bei dem ich mir nicht erklären konnte, weshalb er auf die Immuntherapie nicht ansprach. Hier konnten wir mit dem Test eine STK11-Mutation nachweisen. Das sagte mir damals aber noch nichts. So habe ich Prof. Naiyer Rizvi in New York kontaktiert und ihn um Rat gebeten. Er konnte mir dann sagen, dass diese Mutation womöglich ein Resistenzmechanismus gegenüber einer Immuntherapie darstellt.

Dr. Papet: Bei einem jungen Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom wurde eine BRCA2-Mutation nachgewiesen, aufgrund derer ich bei ihm eine entsprechende, gezielte Therapie durchführen konnte.

Könnten Sie uns weitere Fallbeispiele aus Ihrer aktuellen klinischen Praxis schildern, bei denen ein F1CDx Test durchgeführt wurde?

PD Dr. Curioni: Bei einem meiner Patienten mit einem primär chirurgisch behandelten Adenokarzinom der Lunge kam es zu einem Rezidiv. Bei diesem Rezidiv im Stadium IV mit multiplen Knochenmetastasen haben wir die übliche molekulare Analyse durchgeführt. Jedoch konnte man keine klinisch relevanten Mutationen bei EGFR, ALK, ROS, BRAF und MET detektieren. Unser neuer Lungenalgorithmus, welchen wir am Universitätsspital Zürich etabliert haben, sieht für solche Patienten, nebst der Standarddiagnostik nun auch eine umfassende Analyse des Tumorgenoms vor. Mittels F1CDx konnten wir in diesem Fall eine NTRK-Fusion nachweisen. Damit eröffnete sich die Möglichkeit einer gezielten Therapie.

Dr. Papet: Ein 65-jähriger Patient mit einem ausgedehnt metastasierten neuroendokrinen Karzinom, ausgehend vom Zökum, zeigte eine Progression unter einer palliativen Chemotherapie. In einem F1CDx Test, welcher bei Diagnosestellung der Erkrankung in Auftrag gegeben wurde, konnte eine BRAFV600E Mutation nachgewiesen werden. Unter einer entsprechenden, gezielten Therapie zeigte sich nach zwei Therapiemonaten eine partielle Remission. Bei einem anderen, 77-jährigen Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom, das auf keine Standardbehandlung angesprochen hatte, wurde im F1CDx eine hohe TMB sowie eine MSI nachgewiesen. Mit einer Immuntherapie konnten wir hier ein hervorragendes Ansprechen erreichen.

Haben wir etwas Wichtiges vergessen, das Sie hier noch anfügen möchten?

PD Dr. Curioni: Ich würde mir wünschen, dass die Resultate des F1CDx rascher verfügbar sind. Wir haben bereits 2016 ein molekulares Tumorboard etabliert, zu einem Zeitpunkt, an dem die Bedeutung solcher Befunde noch nicht klar war. Seither hat sich das aber geändert und wir lernen dank der umfassenden Analyse des Tumorgenoms immer mehr, ausserdem verstehen wir die verschiedenen Tumorerkrankungen immer besser.

Dr. Papet: Zusammenfassend nimmt im klinischen Alltag die umfassende Tumordiagnostik einen immer wichtigeren Stellenwert ein. Wünschenswert wäre, dass die Resultate des F1CDx schneller verfügbar sind.

Literatur:

- Netto GJ et al. Diagnostic molecular pathology: current techniques and clinical applications, part I. *Bayl Univ Med Cent Proc* 2003; 16: 379–83.
- Dong L et al. Clinical Next Generation Sequencing for Precision Medicine in Cancer. *Curr Genomics* 2015; 16: 253–63.
- Frampton GM et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotech* 2013; 31: 1023–31.
- Chalmers ZR et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017; 9: 34.
- Hall MJ et al. Evaluation of microsatellite instability (MSI) status in 11,573 diverse solid tumors using comprehensive genomic profiling (CGP). *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15): 1523–1523.
- Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Perspective: Does personalized medicine hold the future for medicine. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015; 7(3): 239–44
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674.
- Stratton MR et al. The cancer genome. *Nature* 2009; 458: 719–24.
- FoundationOne® CDx: Technical Information Version 02. https://assets.ctfassets.net/vhrivb12lmne/6Rt6csmCPuaguuqmg2iY8/629ba4e5c7d9a3bd1f1f666085e1e4b1/FoundationOne_CDx_Label_Technical_Info.pdf

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Therese Schwender

Redaktion: Thomas Becker

Inhaltlich verantwortet und finanziert von
Roche Pharma (Schweiz) AG, Basel

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach