



KITZ
Hopp Children's Cancer Center
Heidelberg

German Cancer Research Center (DKFZ)
Heidelberg University Hospital
Heidelberg University



Delicious
Kindergarten
KREBS
STIFTUNG

Molekulare Diagnostik und zielgerichtete Therapien

Olaf Witt, Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KITZ)



HIT-Netzwerk Tagung 2022
Virtuelles Patientenprogramm
01.04.2022

dkfz.
GERMAN
CANCER RESEARCH CENTER
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION



HEIDELBERG
UNIVERSITY
HOSPITAL



UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
ZUKUNFT
SEIT 1386

Was ist eine zielgerichtete Therapie überhaupt?

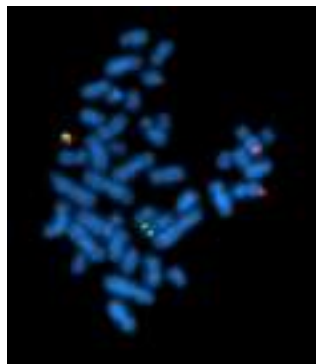
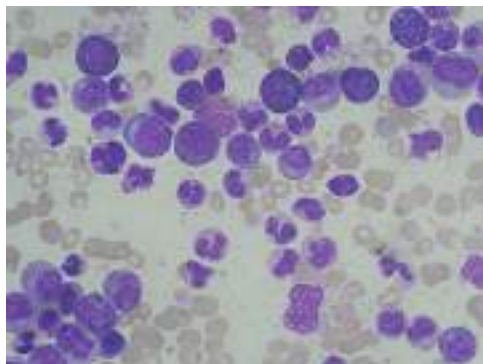
- Historie: Entwicklung von Imatinib (Glivec) als erstes Medikament, welches eine **definierte Zielstruktur (Target) in der Krebszelle** (Protein BCR-ABL) ausschaltet, welches Tumorzellen (CML) **zum Überleben benötigen**
- 1990 hat Novartis eine riesige Sammlung von Wirkstoffen auf ihre Eigenschaften untersucht BCR-ABL im Reagenzglas zu hemmen
- HTS= high throughput screening. Mehrere 100.000 bis Millionen Wirkstoffe werden über Robotik untersucht
- Dauer von der Wirkstofffindung bis Medikamenten-Zulassung: ca 10 Jahre



TIME Magazin, 28. Mai 2001

Vorraussetzung für ein zielgerichtete Therapie

- Kenntnis über einen **spezifischen Angriffspunkt** (“Achillesferse”, Zielstruktur, **Target**), den eine Krebszelle von gesunden Körperzellen unterscheidet
- Die **Krebszelle stirbt/wird gehemmt**, wenn dieses Target medikamentös blockiert wird (Oncogene-Addiction)
- Das Medikament ist so **passgenau für das Target** (Schlüssel-Schloss-Prinzip), dass es im Körper nur die Krebszelle angreift (therapeutisches Fenster, Nebenwirkungsprofil)
- häufigste zielgerichteten Medikamente: **kleine chemische Moleküle** (small molecule inhibitors) oder **Antikörper**



Grün: Bcr-Abl kinase
Rot: imatinib passt genau in das aktive Zentrum von BAC-ABL und hemmt die Funktion (Schlüssel-Schloss-Prinzip)



Wie findet man solche Targets? Molekulare Diagnostik

- Vergleich von Veränderungen im Erbgut der Krebszelle im Vergleich mit Normalzellen
- Analyse von Einzelmerkmalen des Erbgutes (Sanger Sequencing: 1 Gen)
- Analyse eines grösseren Teils des Erbgutes (Gene Panel, 100-500 Gene)
- Analyse des gesamten Erbgutes (Gesamtexom, Gesamtgenom, 20.000 Gene etc)
- Analyse des abgelesenen Teils des Erbgutes (RNA-Sequenzierung)
- Analyse von immunologischen Merkmalen für Immuntherapien
(=> siehe Vortrag Prof. Matthias Eyrich)



Probenvorbereitung



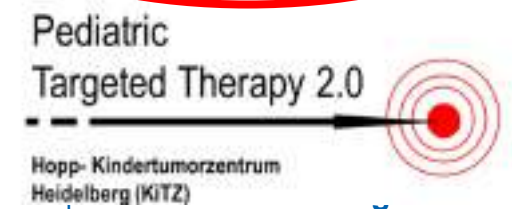
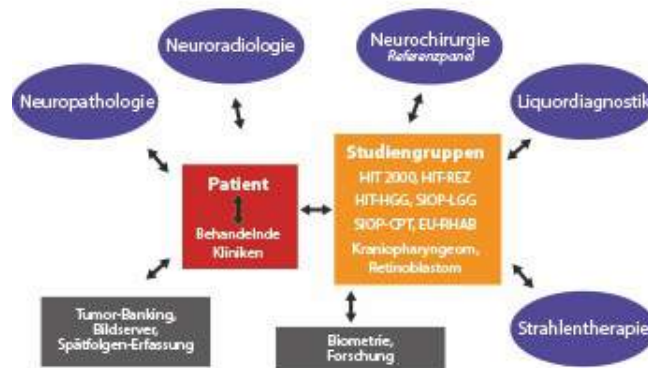
Sequenzierung



Bioinformatische Auswertung | www.kitz-heidelberg.de

Molekulare Diagnostik im HIT - Netzwerk

- Lokales Zentrum: Standarddiagnostik in der Pathologischen Instituten, Einzelgenanalysen
- Referenzzentren: erweiterte Standarddiagnostik, Einzelgenanalysen, Panel, 850k
- Internationale molekulare Diagnostikstudien: Panel, Gesamtgenomanalysen, RNA-Seq
 Neu diagnostizierte Hirntumore: MNP2.0/Int-R
 Niedriggradige Gliome: LOGGIC Programm
 Rezidivttumore: INFORM oder PTT 2.0



LOGGIC Programm: Molekulare Diagnostik für LGG



LOGGIC: Low Grade Glioma In Children



LOGGIC Core BioClinical
 Internationale Datenbank
 Molekulare Diagnostik, Referenz-Neuropathologie, Klinische Infos

LOGGIC Register



LGG Patient

Genpanel, RNA-Sequenzierung

850k, Einzelgensequenzierung, Referenz

Neudiagnose

NF1:
COG/SIOP

BRAFV600E
Tadpole G

BRAF/CRAF
LOGGIC EUROPE
Trial

NTRK
Lartotrectinib/
Entrectinib

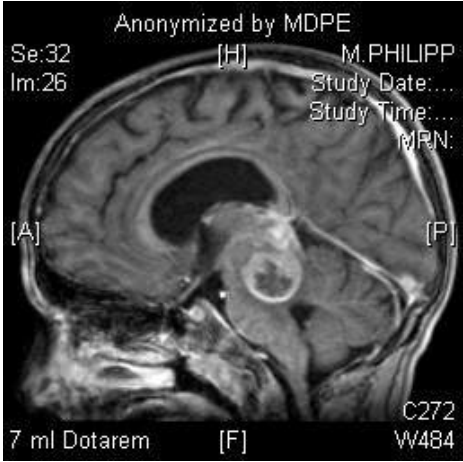
Rückfall

BRAF/CRAF
EPILOGUE

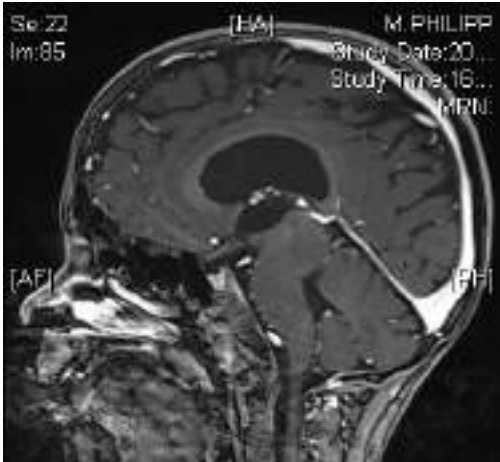
BRAF/CRAF
FIREFLY 1

FGFR
RAGNAR

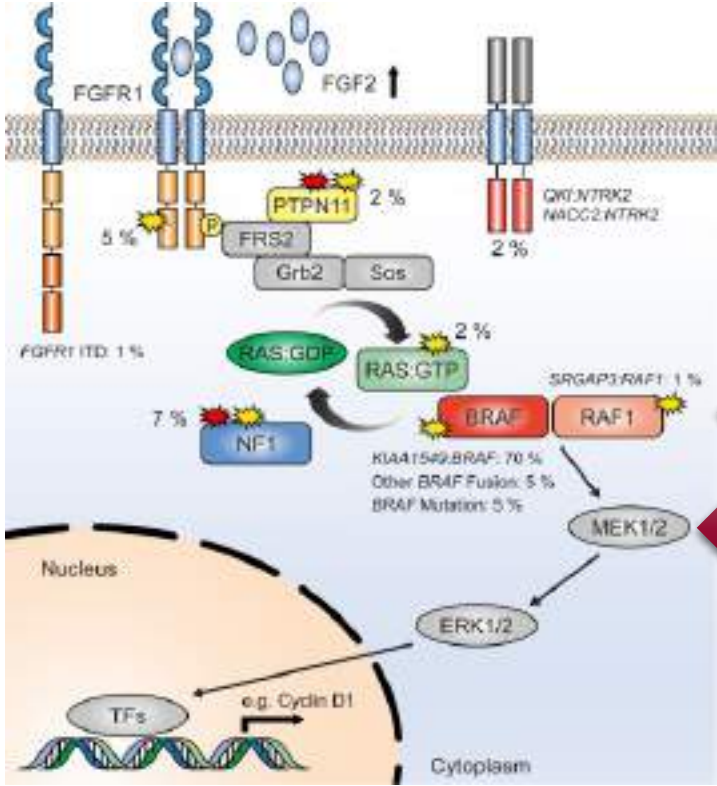
Fallbeispiel: LGG mit BRAFV600E Mutation



Vor
Behandlungsbeginn



2 Monate Therapie
Dabrafenib + Trametinib



Jones et al. 2013, Nature Genetics

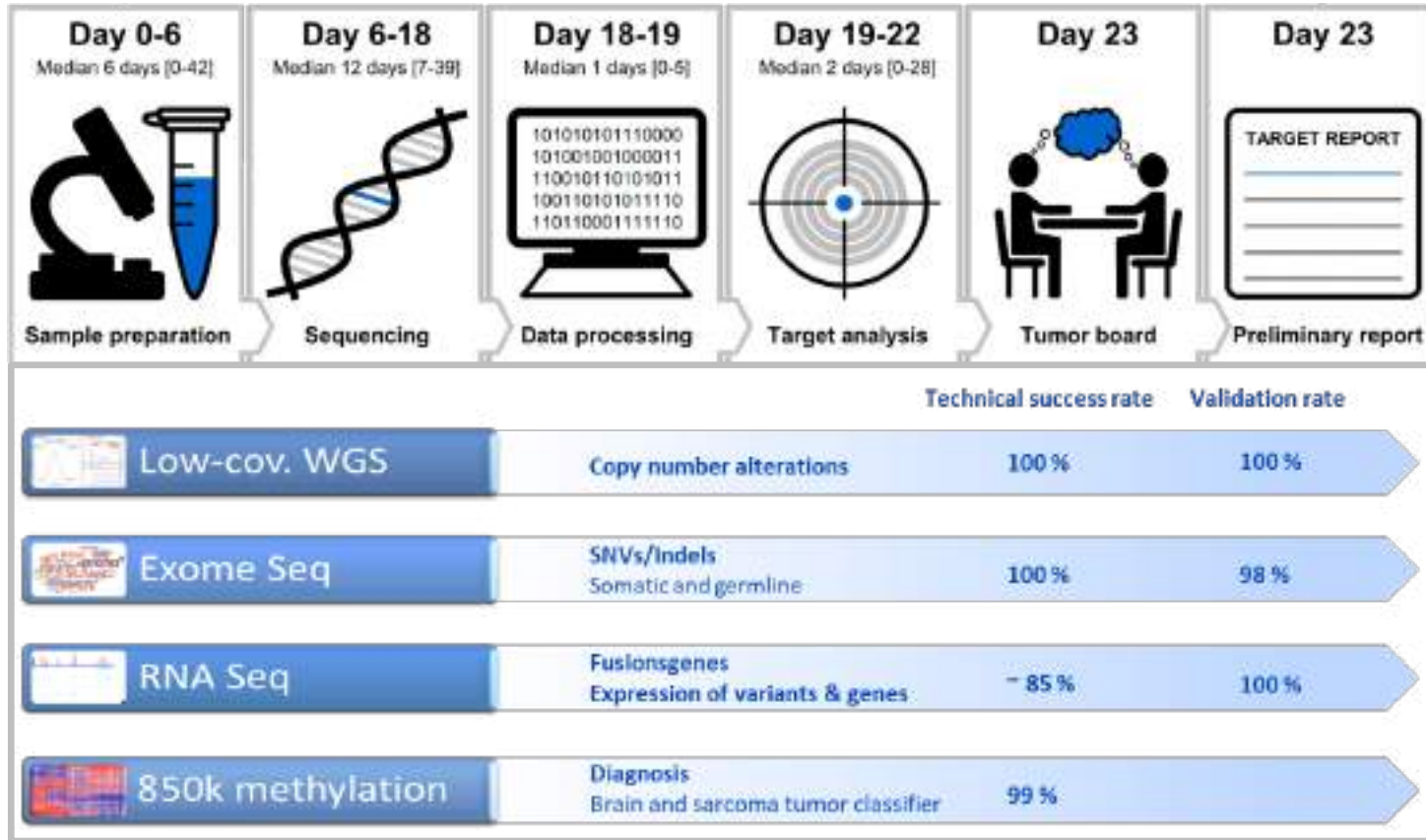


BRAFi-
Medikament

MEKi-
Medikamen



Beispiel: INFORM (Gesamterbgut-Untersuchungen)



Copy number alterations

Somatic: drug targets

Germline: cancer predisposition

Fusion genes, Expression of variants (from WES)

Changes in gene expression

Confirmation of diagnosis

(mainly for brain tumors and sarcomas)



David Jones



Kristian Pajtier



Prakash Balasubramanian



Barbara Jones



Elke Pfaff



Mija Blattner-Johnson



Pascal Johann



Sebastian Stark

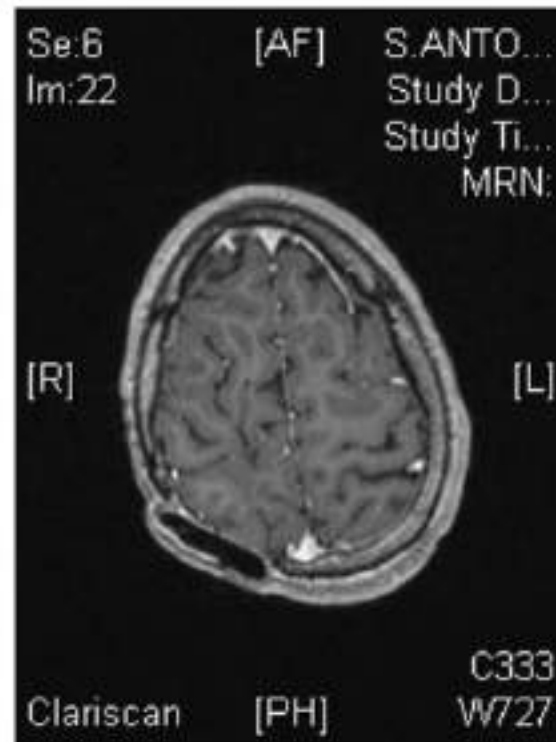
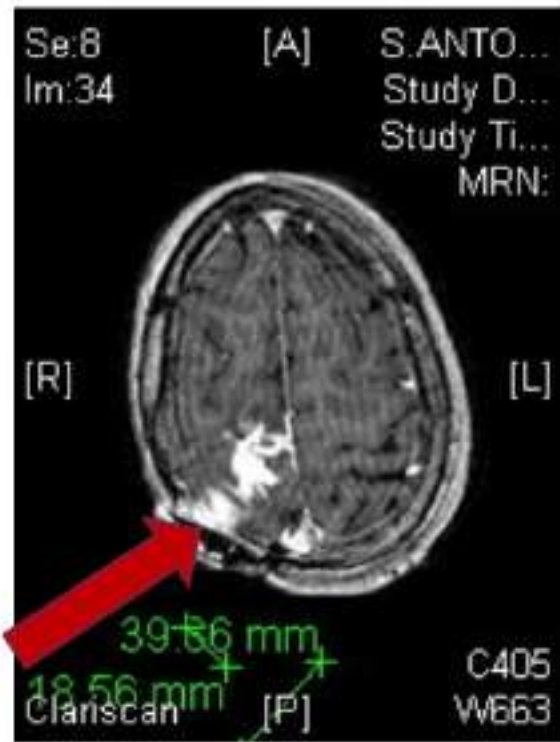


Kathrin Schramm



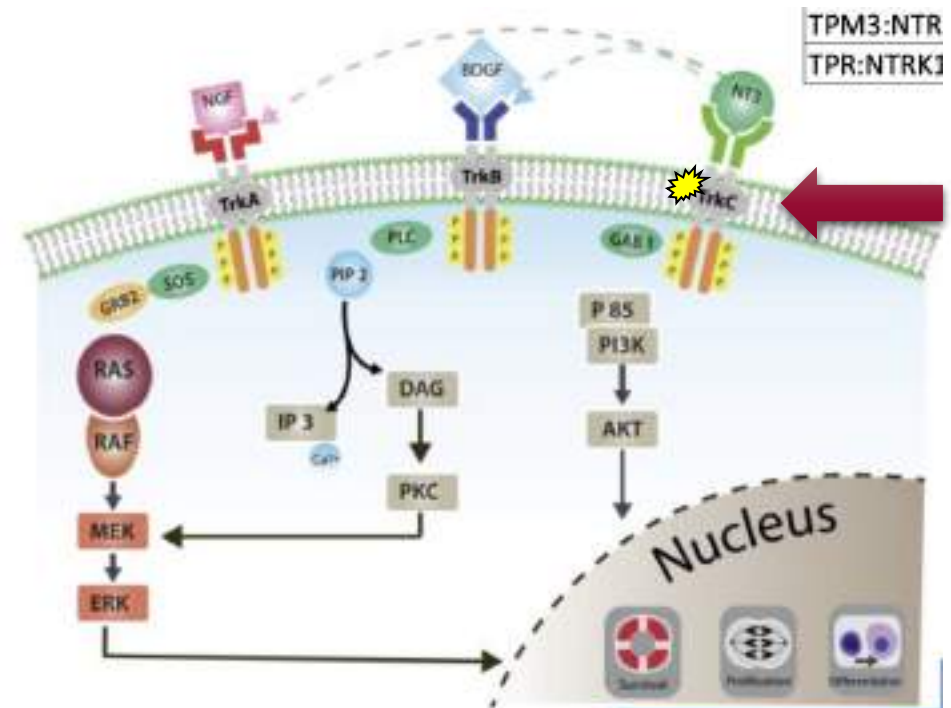
Cornelis van Tilburg

Fallbeispiel: IFS mit EML4-NTRK3 Fusion

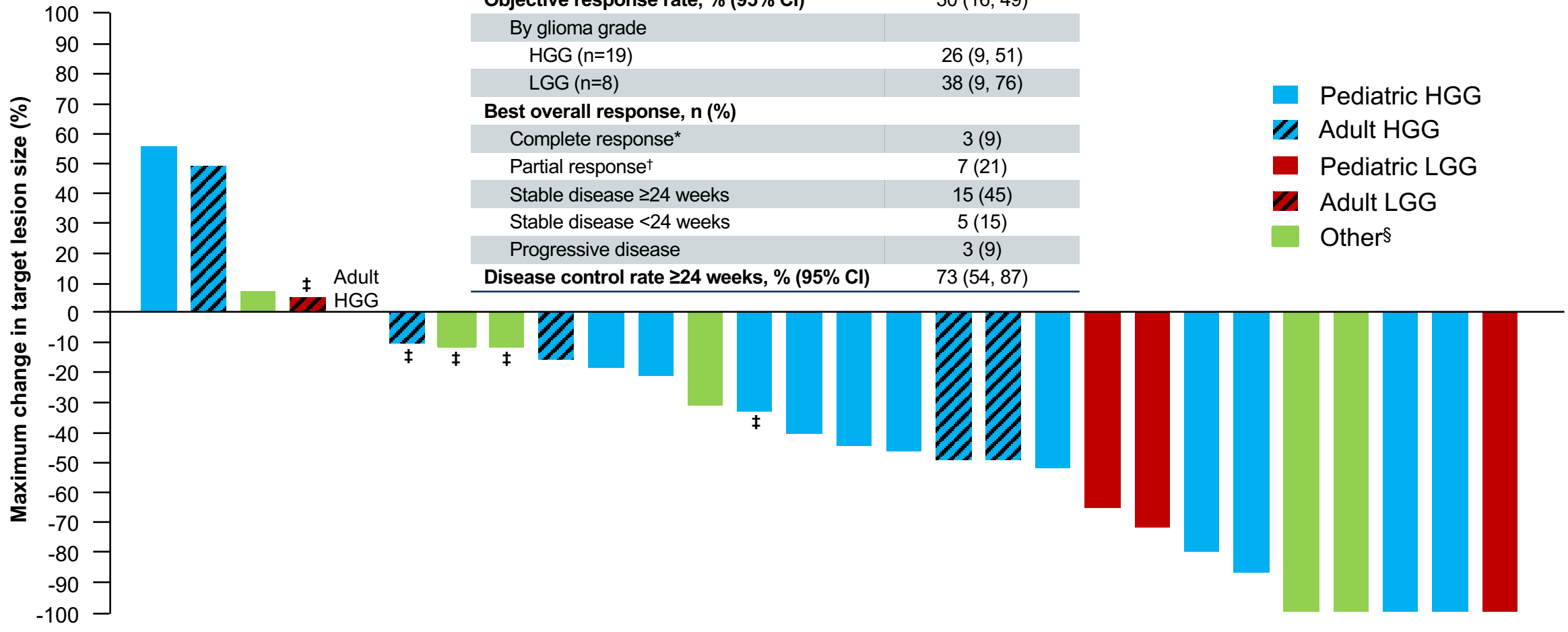


Vor
Behandlungsbeginn

2 Monate Therapie
Larotrectinib



Studie: Einzelfall vs systematische Untersuchung



N=33	
Evaluable patients, n	33
Objective response rate, % (95% CI)	30 (16, 49)
By glioma grade	
HGG (n=19)	26 (9, 51)
LGG (n=8)	38 (9, 76)
Best overall response, n (%)	
Complete response*	3 (9)
Partial response [†]	7 (21)
Stable disease ≥24 weeks	15 (45)
Stable disease <24 weeks	5 (15)
Progressive disease	3 (9)
Disease control rate ≥24 weeks, % (95% CI)	73 (54, 87)

Aktuell geöffnete zielgerichtete Therapiestudien

Molekulares Ziel (Targets)	Medikament	Studie
BRAF Fusion	Day101	Firefly1: rezidierte LGGs
BRAFV600E	Day101	Firefly1: rezidierte LGGs
NF1/MAPK	Selumetinib	SPRINKLE: plexiforme Neurofibrome
FGFR1-4	Erdafitinib	RAGNAR: rezidierte solide Tumore und Hirntumore
NTRK-Fusionen	Larotrectinib	SCOUT: rezidierte Hirntumore
NTRK-Fusionen	Entrectinib	STARTRK-NG: nicht resektable Hirntumore, keine Therapie verfügbar
ROS1-Fusionen	Entrectinib	STARTRK-NG
RET	Selpercatinib	LOXO-292: rezidierte solide Tumore und Hirntumore

- Nachweis der molekularen Zielstruktur
- Rezidiv nach Standardtherapie oder keine Standardtherapie verfügbar
- Messbare Tumorgrosse
- Zufriedenstellender Allgemeinzustand

Phase I/II Netzwerke und klinische Studien



- 5 regionale Phase I/II Studien Netzwerke
- Durchführung von zielgerichteten (und anderen) Therapiestudien
- In der Regel Rezidivpatienten nach Standardtherapie
- Kleine Fallzahlen in molekularen Subgruppen => wenig Prüfzentren (zB 1/Netzwerk)
- Patienten müssen “reisen” für Teilnahme an Studien. Bei seltenen Targets.
- WICHTIG: Teilnahme an Studien erhöht die Sicherheit für den Patienten und ermöglicht Erkenntnisgewinn über Wirkung und Nebenwirkung einer neuen Therapie (↔ Einzelheilversuch)

Zusammenfassung I

„zielgerichtete Therapie bei pädiatrischen Hirntumoren“

- Zielgerichtete (“targeted”) Therapie braucht 3 Voraussetzungen:
 - spezifische **molekulare Veränderung (Target)** im Tumor
 - Targetabhängigkeit** des Tumors
 - selektives Medikament** (Schlüssel-Schloss-Prinzip)
- Nachweis des Targets über **molekulare Diagnostikverfahren**
- Klinisch relevante Targets bei Gliomen (LGG, HGG)
- LGG: Targets in fast allen Tumoren
HGG: nur 5-10%,
andere Hirntumoren: kaum/gar nicht

Zusammenfassung II

„zielgerichtete Therapie bei pädiatrischen Hirntumoren“



- Wichtig: Einschluss in Studien ⇔ off-label Anwendung (Einzelheilversuch)
- Nebenwirkungsprofil anders als Chemotherapie. Nebenwirkungsarm aber nicht frei. Manchmal alltagsbelastende NW (Akne, Nagelbettentzündungen, Müdigkeit), Langzeit-NW unbekannt
- Vorteil zielgerichtete Therapie: Ambulante Behandlung
- Herausforderung: Resistenzentwicklung bei hochgradigen Tumoren (=> Kombinationstherapien), Nachwachsen (Rebound) bei niedriggradigen Tumoren

Wie können Eltern und ehemalige Patienten die Entwicklung von neuen Therapien unterstützen?

Haben Sie Interesse, Forscherinnen und Forscher bei ihrer Arbeit zu unterstützen? Mit ihnen Forschungsprojekte zu entwickeln, Fragen zu stellen und mitzuentcheiden, auf welche Fragen Antworten gesucht werden? Dann melden Sie sich bei uns zurück. Um die jeweils erwünschte Patientenvertretung möglichst passend vermitteln zu können, bitten wir Sie, uns einige Informationen über sich mitzuteilen. Bitte füllen Sie dafür den Fragebogen weiter unten aus und schicken ihn entweder postalisch an:

Deutsche Kinderkrebsstiftung, Adenauerallee 134, 53113 Bonn.

oder per E-Mail an: Patientenvertretung@kinderkrebsstiftung.de



Team INFORM - <https://www.dkfz.de/de/inform/>

Principal Investigators

David Jones
Olaf Witt
Uta Dirksen
Peter Lichter
Stefan Pfister

Trial Office

Cornelis van Tilburg
Kristian Pajtler
Ruth Witt
Cecilia Zuliani

Pathology Lab

Andreas von Deimling
David Reuss
Petra Fiesel
Maria Proksch

Bioinformatics

Gnana Prakash
Balasubramanian
Christopher Previti
Natalie Jäger

Sequencing Core Facility

Stephan Wolf
Angela Schulz
Marina Vogel
Melanie Bewerunge-Hudler
Matthias Schick

Biology Group

David Jones
Mirjam Blattner-Johnson
Barbara Jones
Sebastian Stark
Pascal Johann
Elke Pfaff
Kathrin Schramm

Human genetics department

Christian Schaaf
Christian Sutter
Steffen Hirsch
Kerstin Grund
Nicola Dikow

Drug sensitivity profiling

Heike Peterziel
Till Milde
Ina Oehme

GPOH Study Groups

INFORM international sites

INFORM2 trial sites

German Phase I/II network
ITCC sites, Stockholm, Utrecht,
Paris, Vienna, Sydney,
Melbourne, Perth



Support



University Hospital Heidelberg



Familie Scheu

Thank you to the patients and their families!



The “Hopp Children’s Cancer Center Heidelberg” (KITZ) is a joint institution of the German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg University Hospital, and Heidelberg University.