

Präzisionsonkologie: Realität oder Wunschdenken?



Benedikt Westphalen

CCC Munich and Department of Internal Medicine III, University of Munich



Translational Research
and Precision Medicine
Working Group



DKH Arbeitsgruppe
Molekulare Diagnostik & Therapie



European
Commission

Mission Board for cancer



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Forum
Zukunftsstrategie



gefördert durch  **Deutsche Krebshilfe**
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

 **BAYERISCHE
KREBSGESELLSCHAFT**

lebensmut
Leben mit Krebs

dkfz. **DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT**

 **DKTK** German Cancer
Consortium

 **BZKF** Bayerisches Zentrum
für Krebsforschung

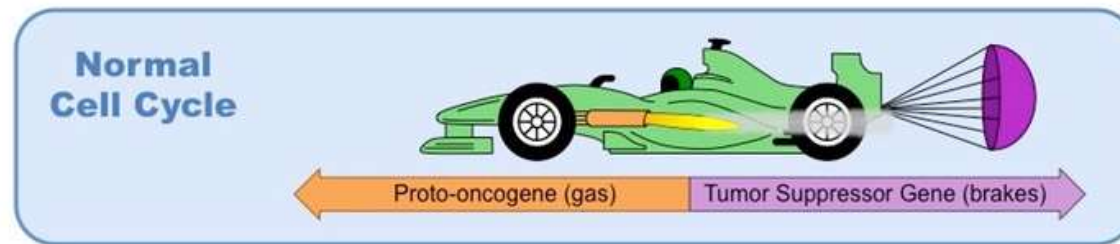
Conflicts of Interest

- has received honoraria from Amgen, Bayer, BMS, Chugai, Celgene, Falk, GSK, Lilly, MSD, Merck, Janssen, Ipsen, QuiP GmbH, Roche, Servier, SIRTEx, Taiho;
- served on advisory boards for Bayer, BMS, Celgene, Janssen, MSD, Servier, Shire/Baxalta, Rafael Pharmaceuticals, RedHill, Roche,
- has received travel support by Bayer, Celgene, Janssen, RedHill, Roche, Servier, Taiho and research grants (institutional) by Roche.
- serves as faculty for European Society of Medical Oncology (ESMO), Deutsche Krebshilfe (DKH) and Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie (AIO)
- is a member of the EU Commission expert group: Mission Board for cancer
- is a member of the BMBF expert group: Forum Zukunftsstrategie

Bevor wir starten...

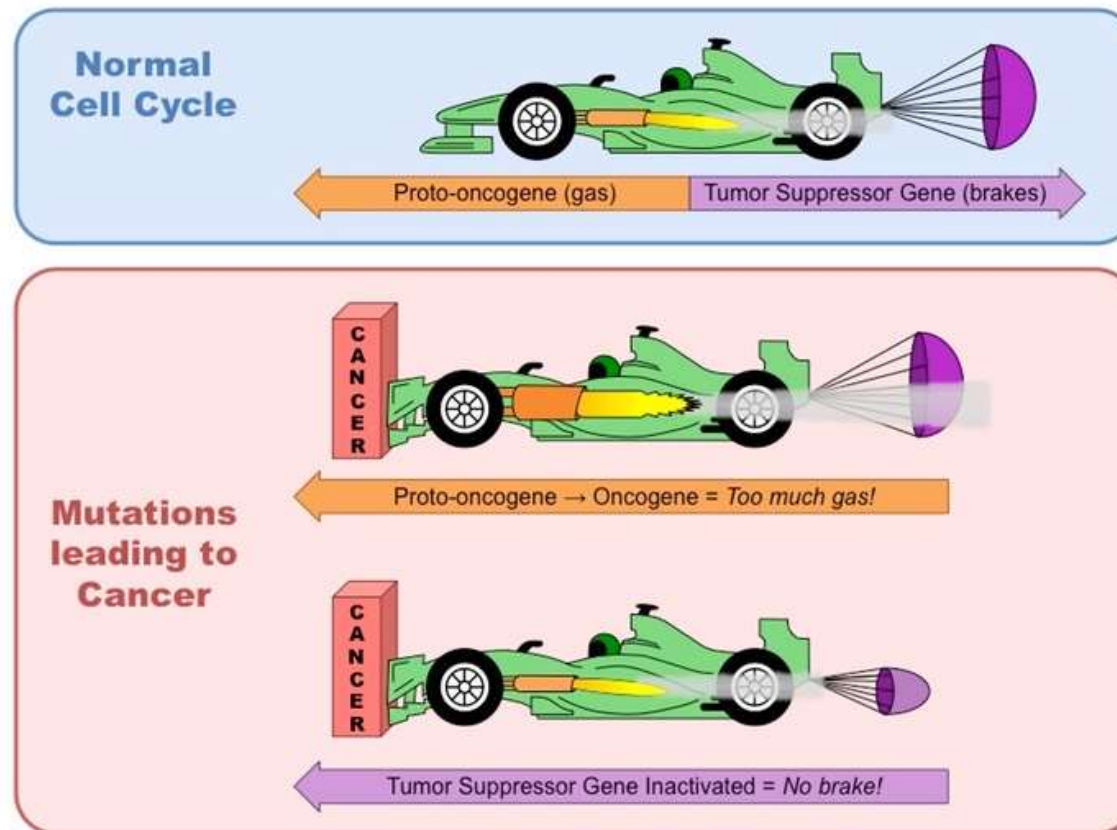


Onkogene & Tumorsuppressoren



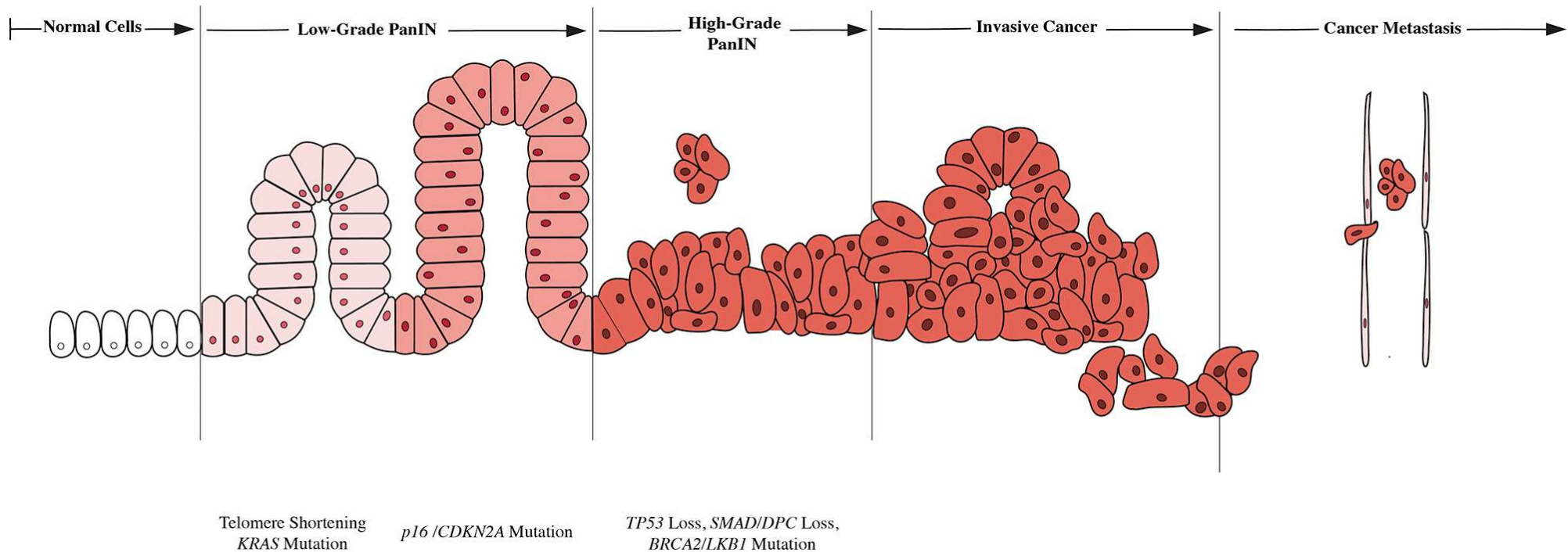
Adaptiert von: <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-1-cell-biology/16-cell-division/cancer-development.html>

Onkogene & Tumorsuppressoren



Adaptiert von: <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-1-cell-biology/16-cell-division/cancer-development.html>

Maligne Transformation



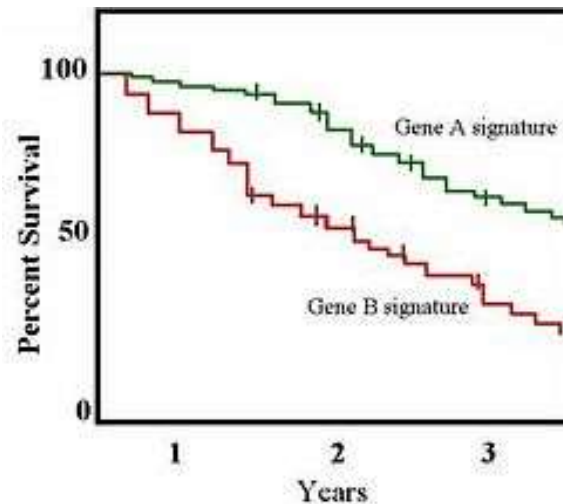
Adaptiert von: [https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(18\)30252-9/fulltext](https://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(18)30252-9/fulltext)

Prognostisch vs. Prädiktiv



Prognostisch

Das Vorhandensein oder Fehlen eines Biomarkers gibt Auskunft über die Prognose einer Erkrankung.



Prädiktiv

Das Vorhandensein oder Fehlen eines Biomarkers gibt Auskunft über die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer Therapie.



„Personalisierte Onkologie versus Präzisionsonkologie?“



Präzisionsmedizin: Ein gesundheitspolitischer Ansatz, dessen Hauptziel darin besteht, auf der Grundlage der individuellen Merkmale einer Person und ihrer Krankheit zu ermitteln, welche Maßnahmen für welche Patienten wahrscheinlich den größten Nutzen bringen. Bei Krebserkrankungen bezieht sich der Begriff in der Regel auf den Einsatz von Therapeutika, von denen erwartet wird, dass sie einer Untergruppe von Patienten, deren Krebs bestimmte molekulare oder zelluläre Merkmale aufweist, einen Nutzen bringen".

Personalisierte Medizin vs. Präzisionsonkologie

Personalisierte Medizin:

„Breite molekulare Diagnostik (inkl. NGS) im Rahmen der Standardversorgung“

Ziele:

- Biomarker-getriebene Therapie (SoC)
- Experimentelle Therapie (Studie)

Präzisionsonkologie:

„Breite molekulare Diagnostik (NGS) bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen“

Ziele:

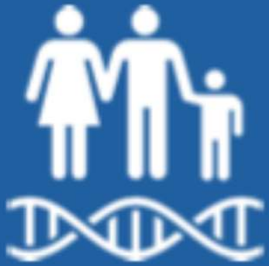
- Vorstellung im MTB
- Experimentelle Therapie (off label / Studie)

Versorgung neu denken...

Diagnostik

Therapie

Das Versprechen



**Individuelle
Therapie**



**Bessere
Verträglichkeit**



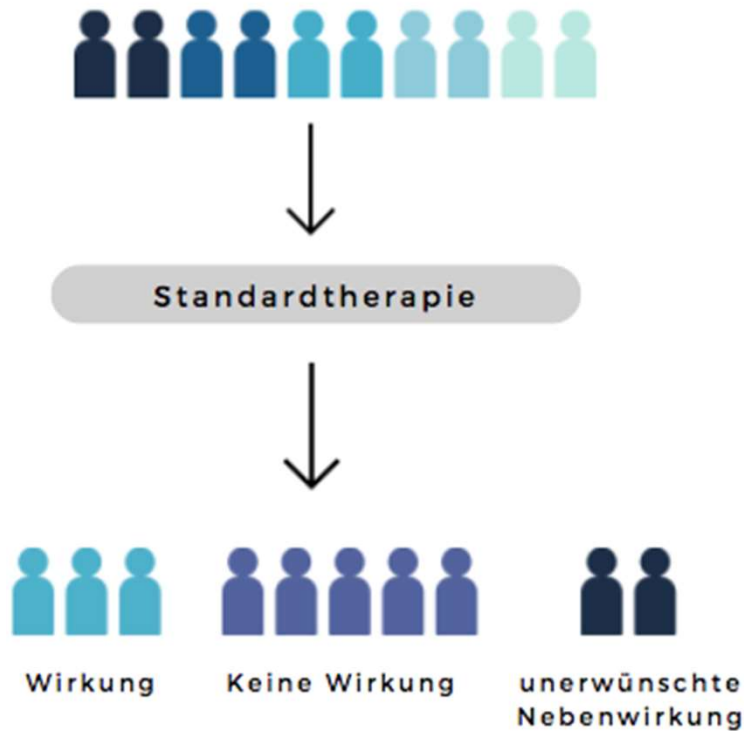
**Kosten-
effizienz**



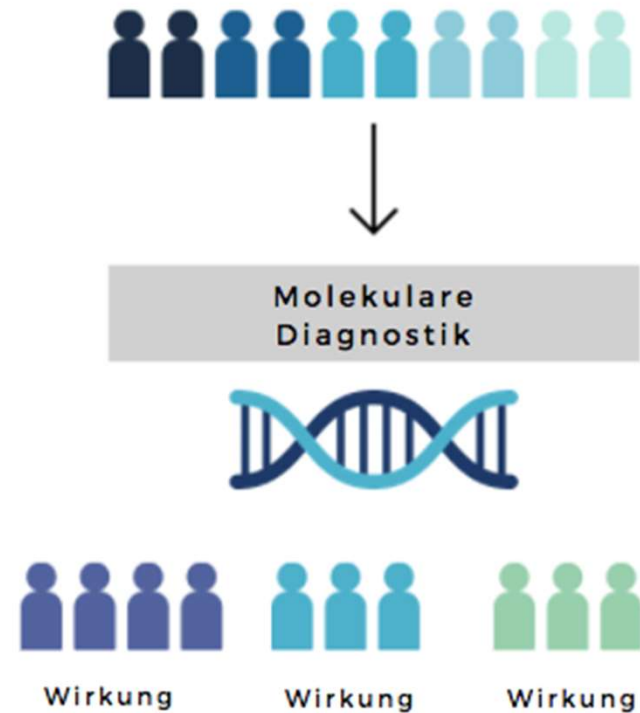
**Besseres
Outcome**

Das Konzept

One size fits all medicine



Präzisionsonkologie individuell zielgerichtete Therapie



Tumorgenomanalyse:

Untersuchung genomischer Information in einem Tumor

- | | |
|---|------------------|
| • Gesamte Erbinformation | („whole genome“) |
| • Gesamte kodierende Region | („whole exome“) |
| • Ausgewählte Gene der Erbinformation | („panel“) |
| • Definierte Zielregion in der Erbinformation | („HotSpot“) |
| • Einzelnes Gen | („single gene“) |



- **Personalisierte Medizin beginnt vor moderner Diagnostik:**
 - Individuelles Aufklärungsgespräch
 - Patientenwille
 - Demographie
 - Geschlecht
 - (Tumorlokalisation)
 - ...

- **Krebs entsteht durch Fehler in der Zellteilung**
 - Zusammenspiel aus Onkogenen & Tumorsuppressoren
- **Personalisierte Medizin versucht:**
 - Behandlung auf das Individuum anzupassen
 - (auf der Basis von mol. Charakteristika zu therapieren)
- **Molekulare Diagnostik liefert essenzielle Informationen für die personalisierte Medizin**
 - Prognostisch vs. Prädiktiv

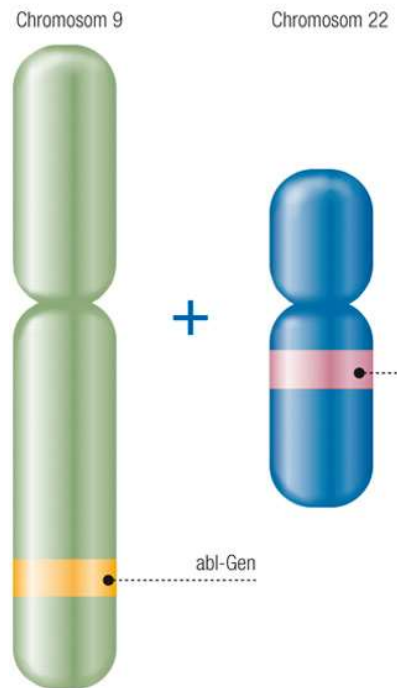
Personalisierte Medizin:

„Breite molekulare Diagnostik (inkl. NGS) im Rahmen der Standardversorgung“

Ziele:

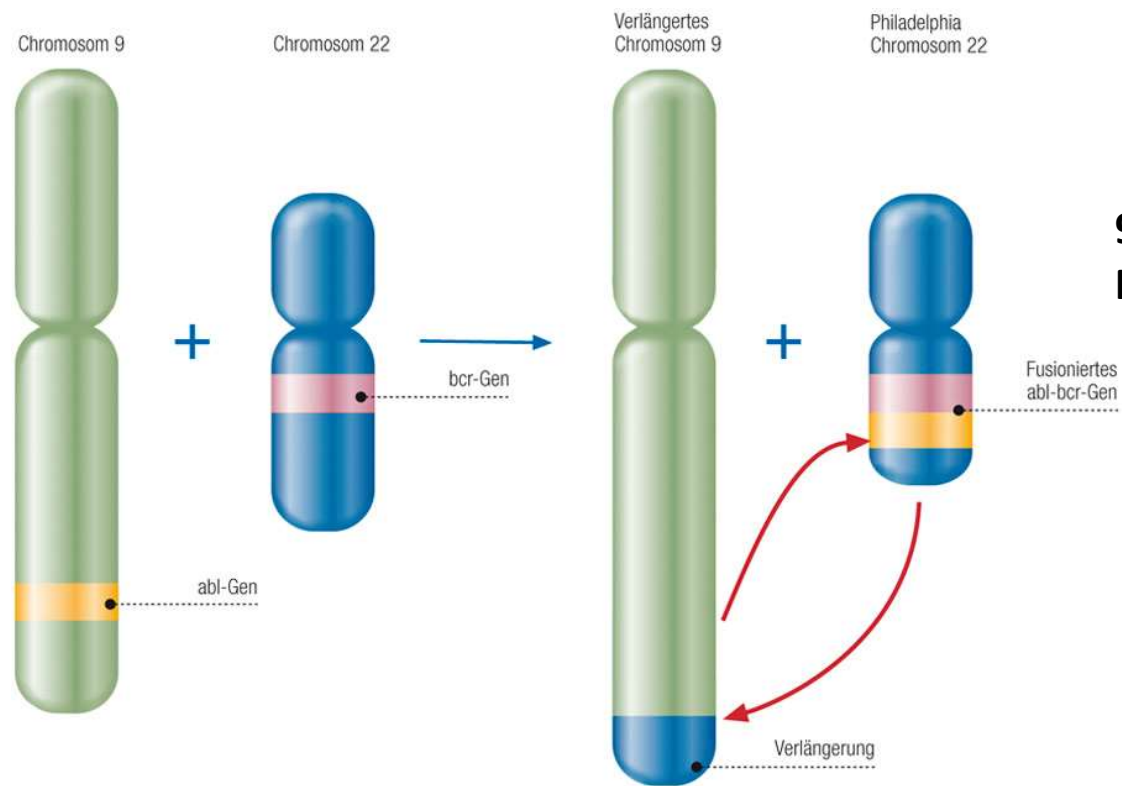
- Biomarker-getriebene Therapie (SoC)
- Experimentelle Therapie (Studie)

Wie ging es los?



Adaptiert von: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fbiotechlerncenter.interpharma.ch%2Fthemen%2Fkrebs-neue-medikamente%2F4-wichtige-entdeckung-in-philadelphia%2F&psig=AOvVaw3b5UAGWzuwGhVvDCK1edcq&ust=1634288981905000&source=images&cd=vfe&ved=0CAoQjhxqFwoTCLjEuIbHyfMCFQAAAAAdAAAAABAD>

Wie ging es los?



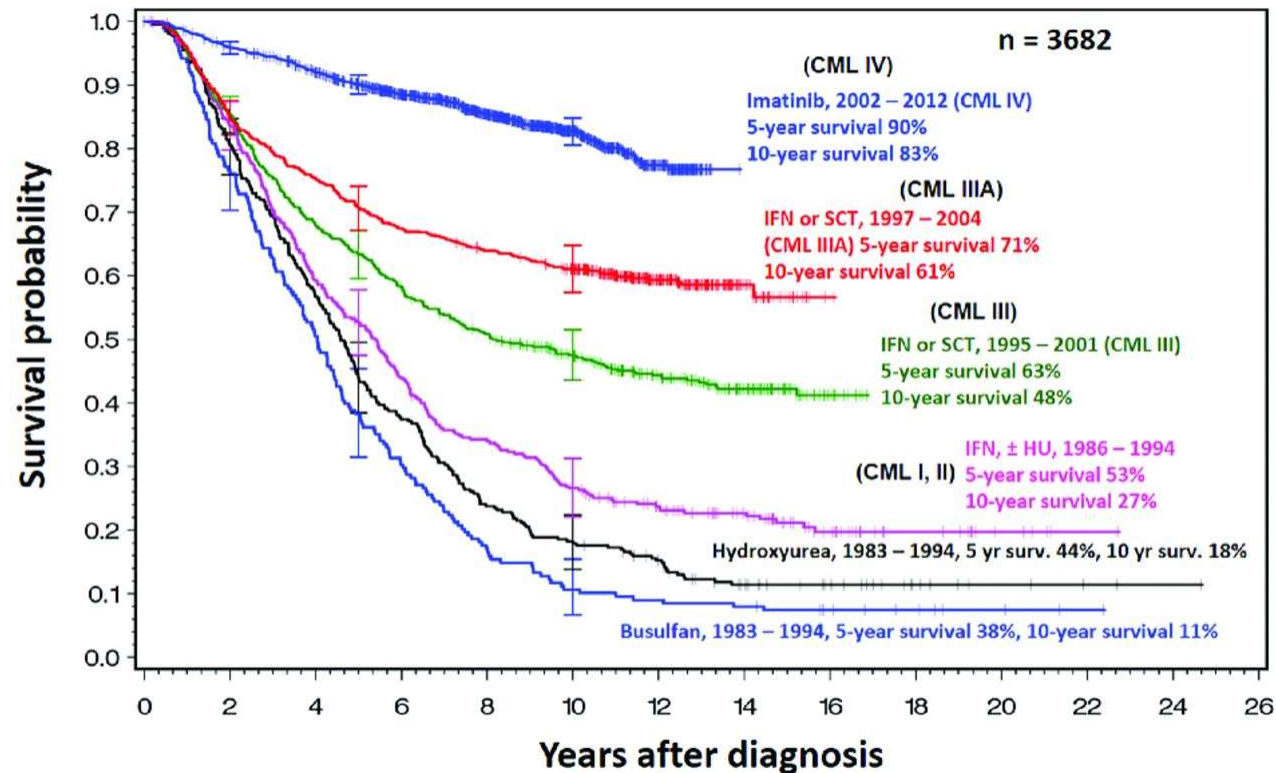
90% der CML Fälle mit Philadelphia-Chromosom

Adaptiert von: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fbiotechlerncenter.interpharma.ch%2Fthemen%2Fkrebs-neue-medikamente%2F4-wichtige-entdeckung-in-philadelphia%2F&psig=AOvVaw3b5UAGWzuwGhVvDCK1edcq&ust=1634288981905000&source=images&cd=vfe&ved=0CAoQjhxqFwoTCLjEulbHyfMCFQAAAAAdAAAAABAD>

Philadelphia Chromosom & Imatinib (approval 2001)

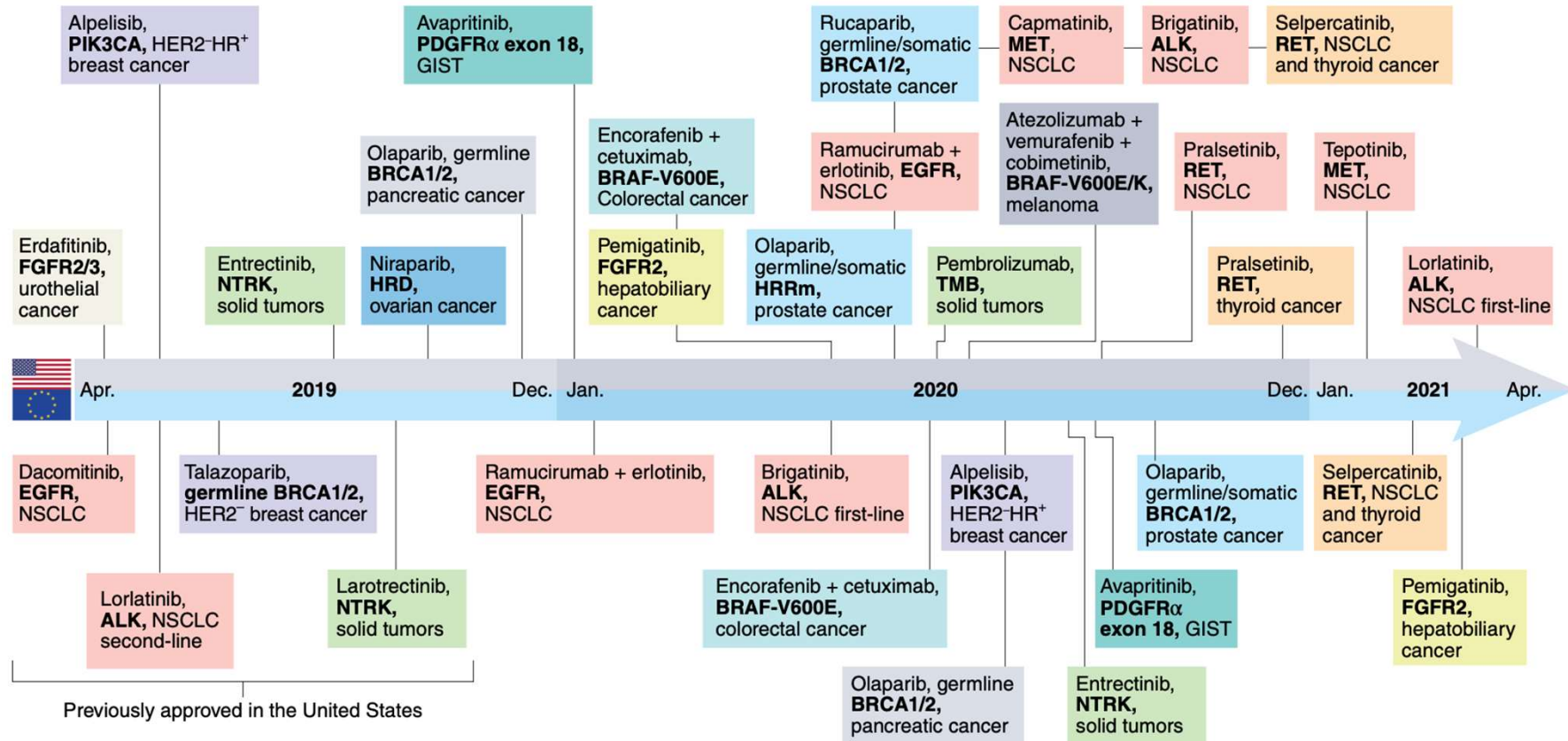


Imatinib – Ein medizinisches „Wunder“



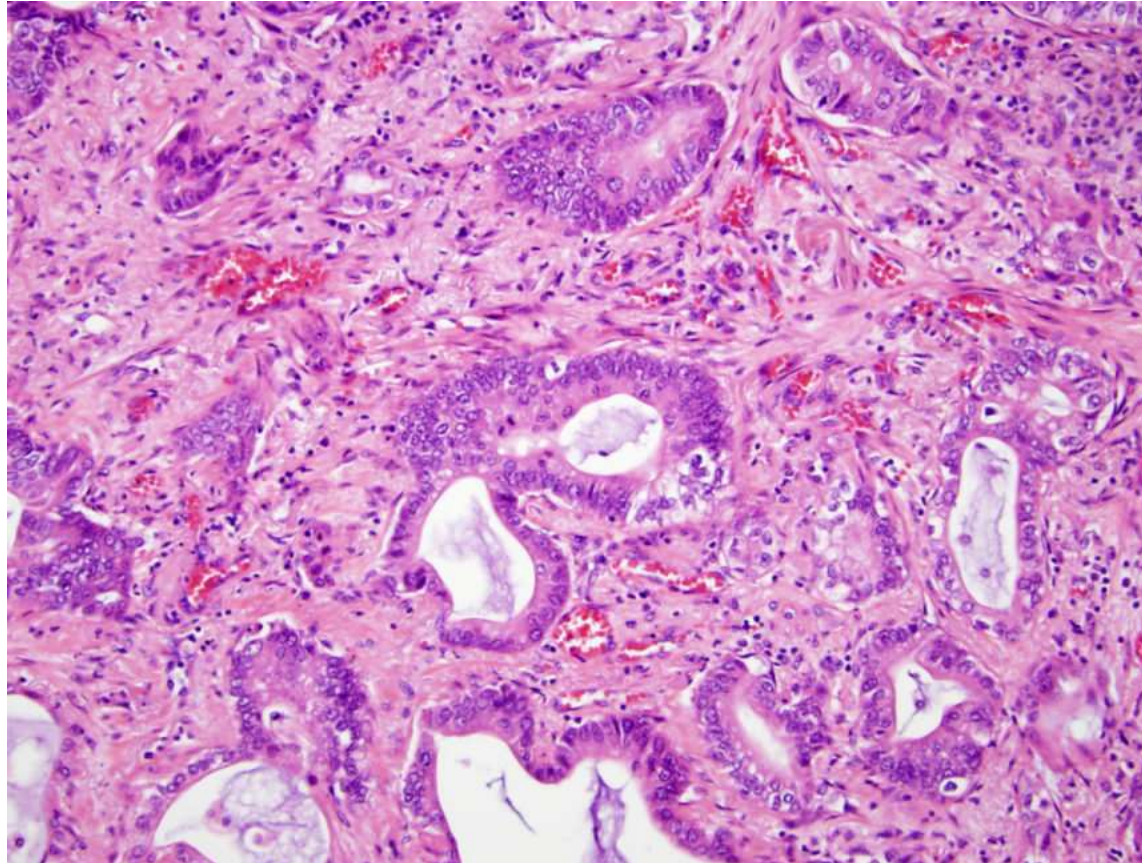
<https://www.haematologica.org/article/view/7730>

Große Fortschritte



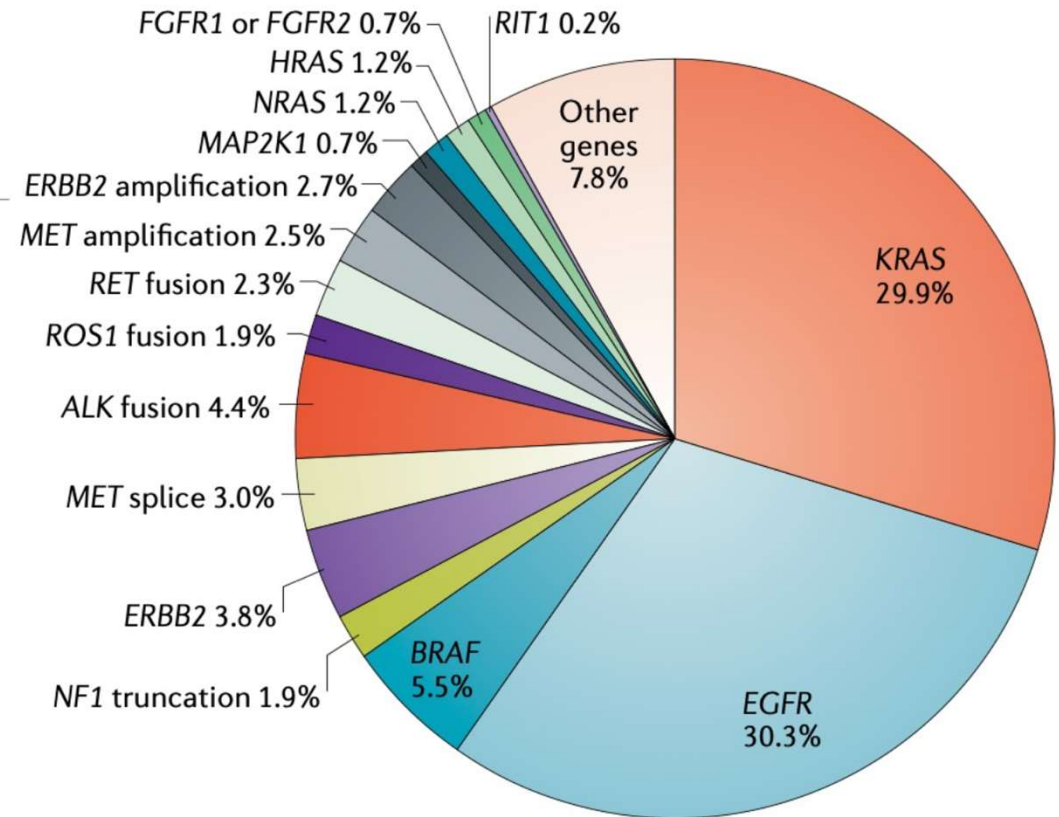
Adapted from: Mateo et al.; Nat. Medicine 2022

Weg von der histologischen Entität



Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy

Ferdinand Skoulidis^{ID}* and John V. Heymach



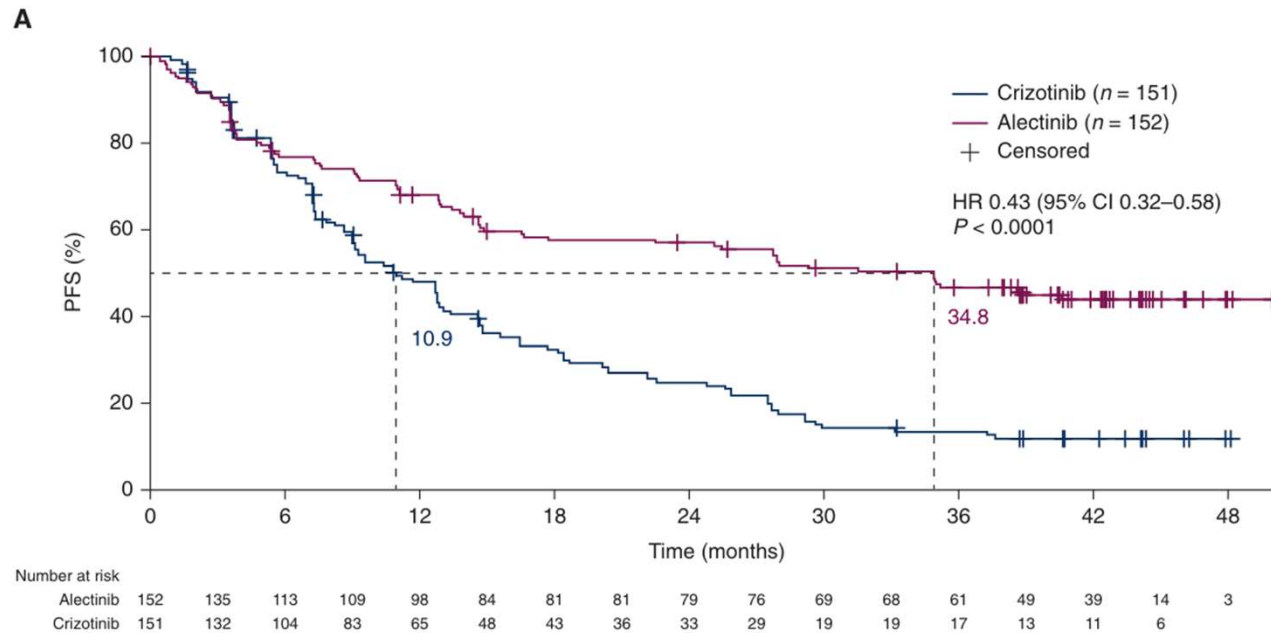
Data from MSK-IMPACT (Jordan et al.⁵⁹) and FoundationOne (Frampton et al.¹⁵) panels (n = 5262)

ORIGINAL ARTICLE

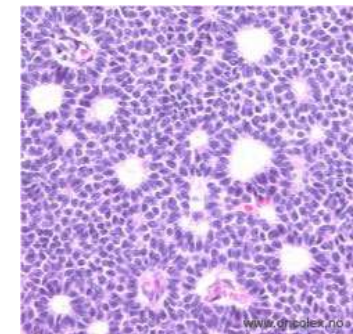
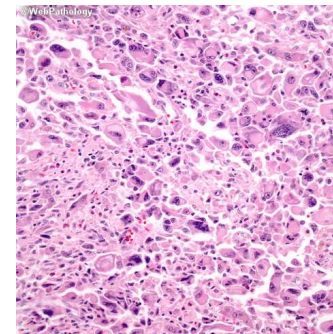
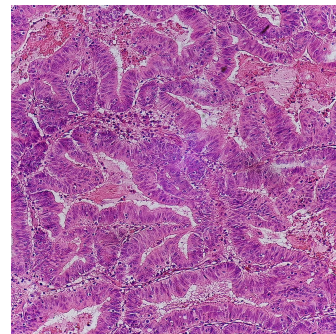
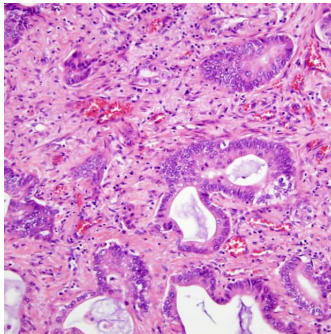
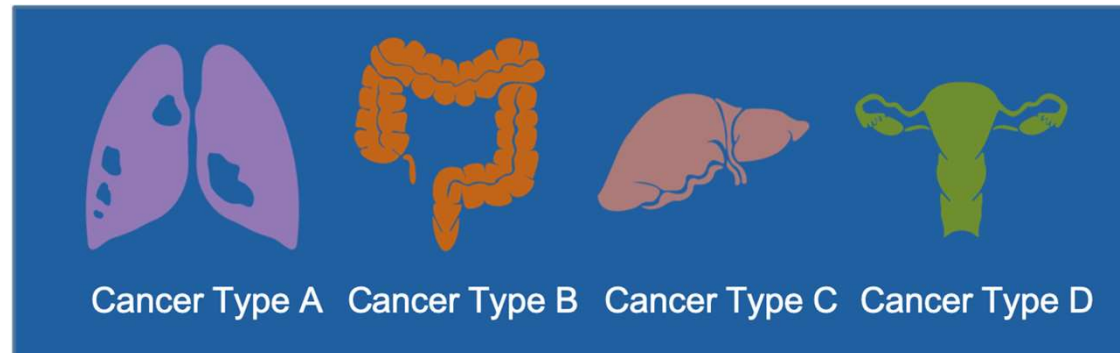
Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced *ALK*-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study

T. Mok¹, D. R. Camidge², S. M. Gadgeel³, R. Rosell⁴, R. Dziadziuszko⁵, D.-W. Kim⁶, M. Pérol⁷, S.-H. I. Ou⁸, J. S. Ahn⁹, A. T. Shaw¹⁰, W. Bordogna¹¹, V. Smoljanović¹¹, M. Hilton¹¹, T. Ruf¹¹, J. Noé¹¹ & S. Peters^{12*}

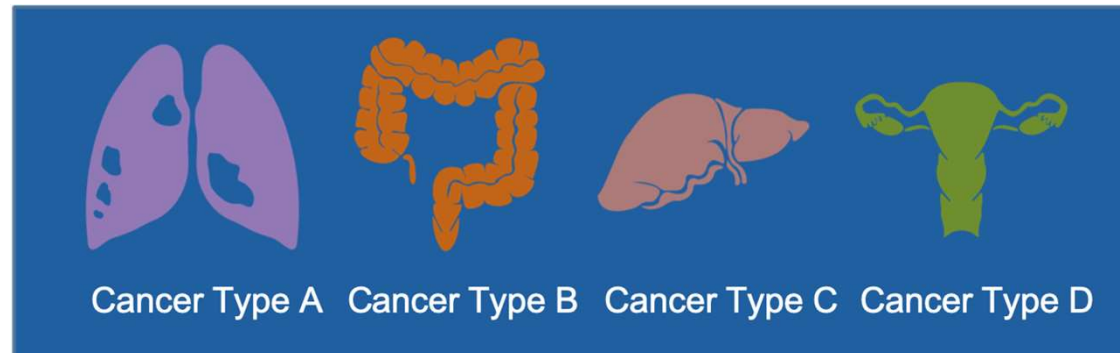
¹State Key Laboratory of Translational Oncology, Chinese University of Hong Kong, Shatin, NT, Hong Kong; ²University of Colorado, Denver; ³Department of Internal Medicine, Rogel Cancer Center/University of Michigan, Ann Arbor, USA; ⁴Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain; ⁵Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁶Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; ⁷Department of Medical Oncology, Léon Berard Cancer Center, Lyon, France; ⁸Chao Family Comprehensive Cancer Center, University of California, Irvine, USA; ⁹Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, South Korea; ¹⁰Massachusetts General Hospital, Boston, USA; ¹¹F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel; ¹²Lausanne University Hospital, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland



Tumoragnostische Therapie



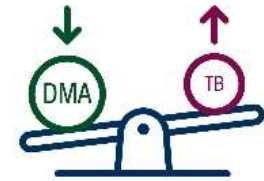
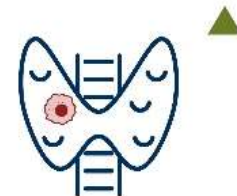
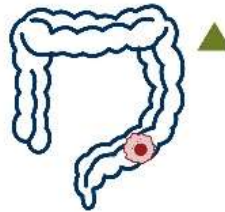
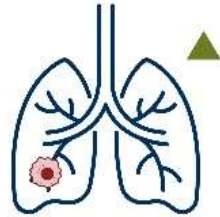
Tumoragnostische Therapie



Medikamente und Biomarker neu denken!

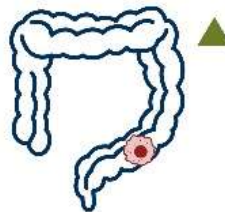
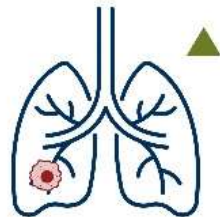
TUMOUR -AGNOSTIC

Targeting a driver molecular aberration defines the therapeutic effect, irrespective of tumour-specific biology



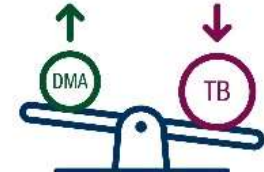
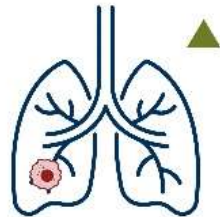
TUMOUR -MODULATED

Therapeutic effect on a targeted driver molecular aberration is modulated by the tumour-specific biology



TUMOUR -RESTRICTED

Therapeutic effect on a targeted driver molecular aberration is only present in a tumour-specific biology context



Organ icons are surrogates for tumour-specific biology

▲ High therapeutic effect

▼ Moderate therapeutic effect

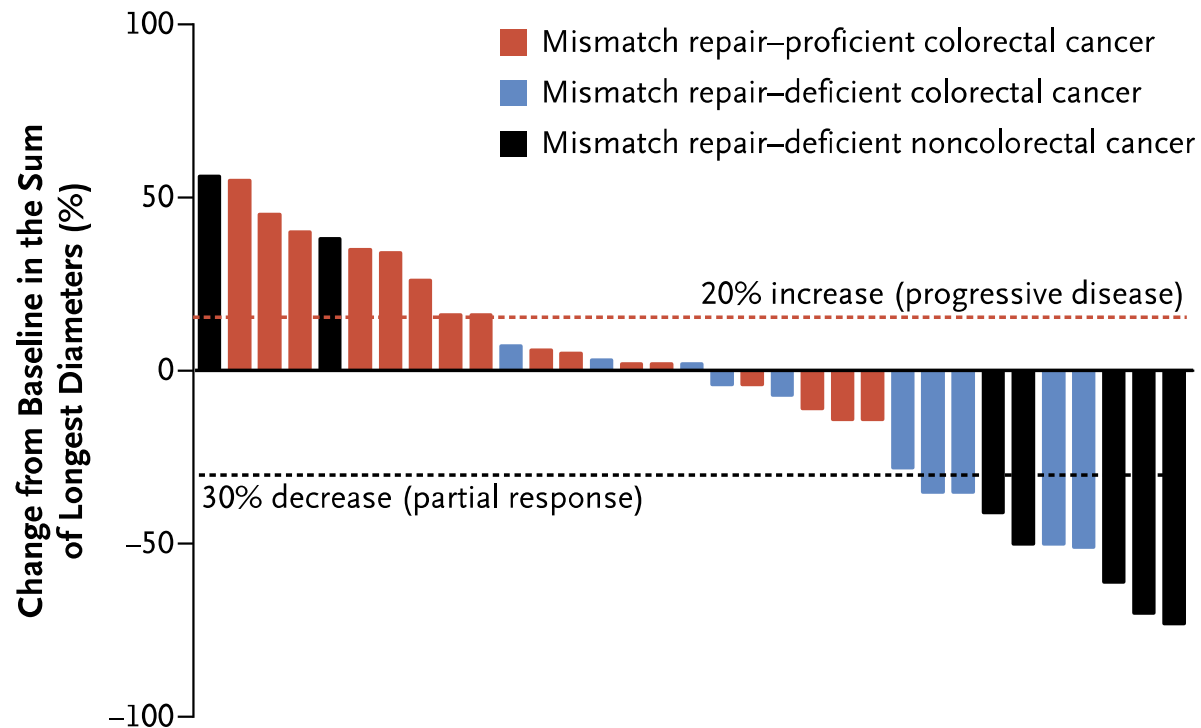
▼ No therapeutic effect

Westphalen et al. Annals of Oncology 2024

Tumoragnostische Therapie – Wie Alles Begann

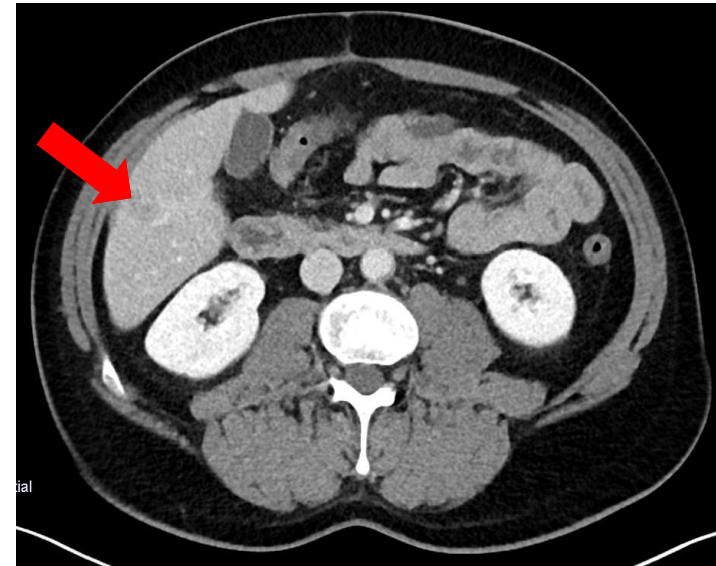
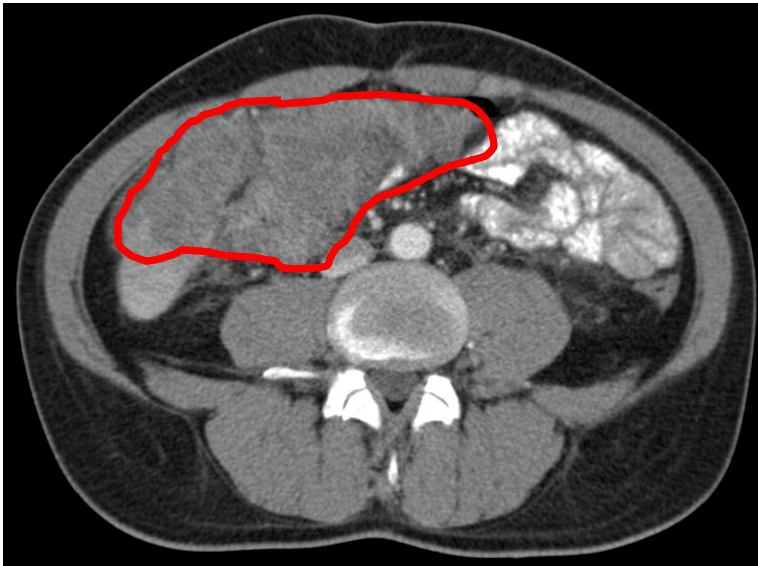
Pembrolizumab in dMMR & TMB^{high}

B Radiographic Response

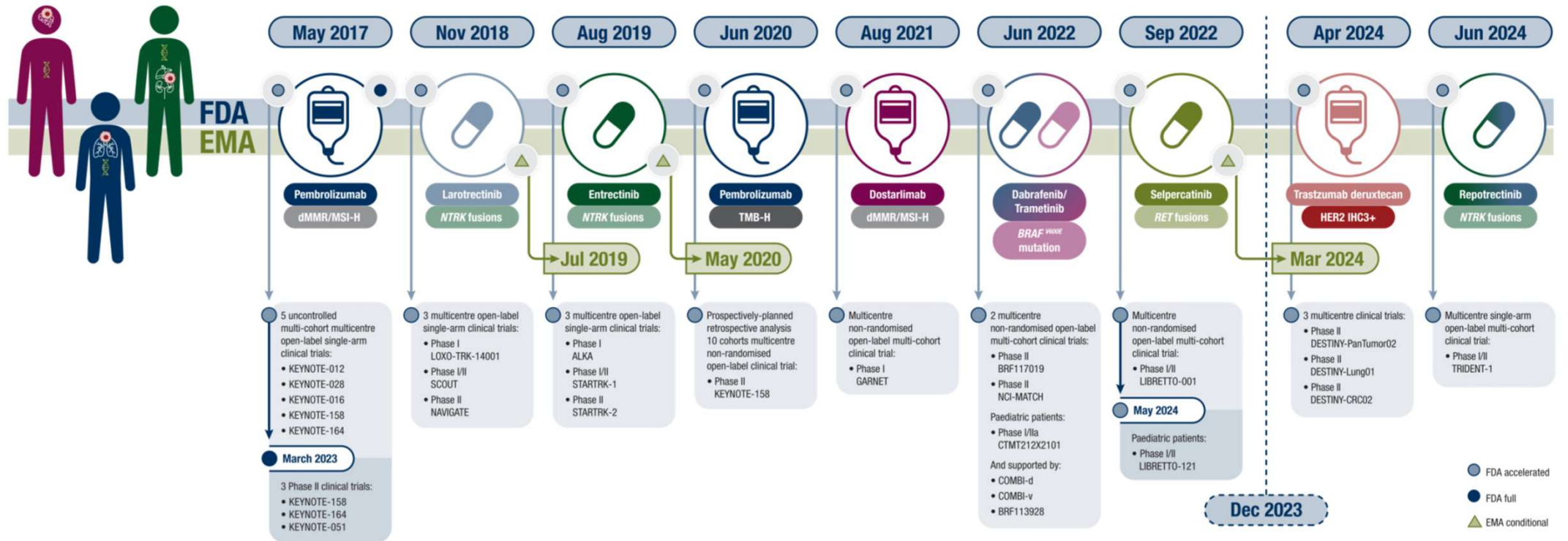


Adaptiert von: DT Le et al.; NEJM 2015

Immuntherapie bei dMMR / MSI



Wie ging es weiter?



Westphalen et al. Annals of Oncology 2024

Personalisierte Medizin vs. Präzisionsonkologie

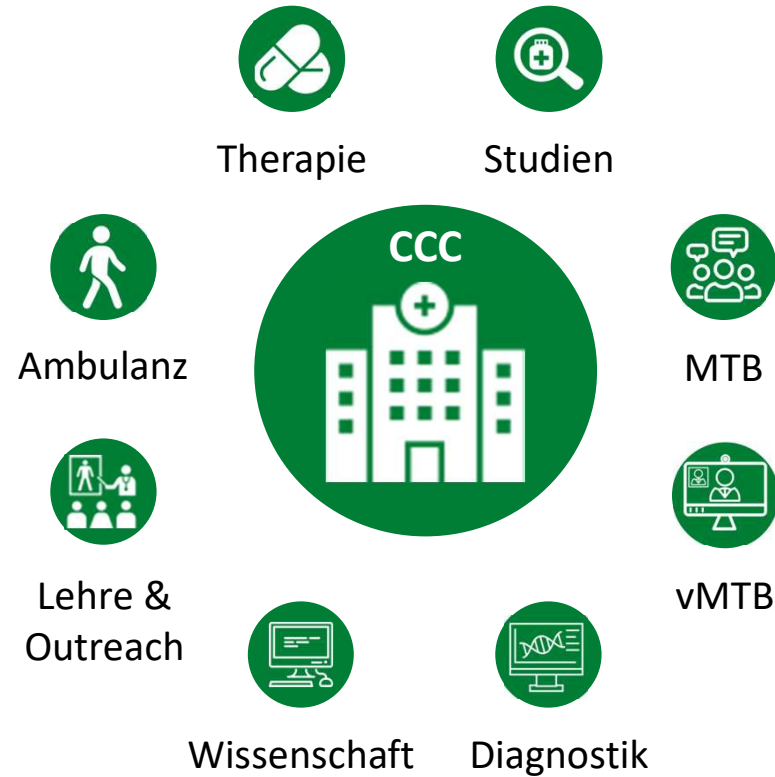
Präzisionsonkologie:

„Breite molekulare Diagnostik (NGS) bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen“

Ziele:

- Vorstellung im MTB
- Experimentelle Therapie (off label / Studie)

Integrative Präzisionsonkologie



Patientinnen und Patienten mit

- *Progression nach Standardtherapie*
 - *absehbarer Beendigung der Leitlinientherapie*
 - *seltener Tumorentität*
 - *junge Patient*in*
- Resistenz unter zielgerichteter Therapie*
- *ungewöhnlichem Verlauf*

Das „klassische“ MTB

Lessons learned: the first consecutive 1000 patients of the CCCMunich^{LMU} Molecular Tumor Board

Kathrin Heinrich^{1,2} · Lisa Miller-Phillips^{1,2} · Frank Ziemann^{1,2} · Korbinian Hasselmann¹ · Katharina Rühlmann³ · Madeleine Flach³ · Dorottya Biro³ · Michael von Bergwelt-Baildon^{1,2} · Julian Holch^{1,2} · Tobias Herold^{1,2} · Louisa von Baumgarten⁴ · Philip A. Greif^{1,2} · Irmela Jeremias^{2,5,6} · Rachel Wuerstein⁷ · Jozefina Casuscelli⁸ · Christine Spitzweg⁹ · Max Seidensticker¹⁰ · Bernhard Renz¹¹ · Stefanie Corradini¹² · Philipp Baumeister¹³ · Elisabetta Goni¹⁴ · Amanda Tufman¹⁵ · Andreas Jung^{3,16} · Jörg Kumbrink^{3,16} · Thomas Kirchner^{3,16} · Frederick Klauschen^{2,3,16} · Klaus H. Metzeler^{2,17} · Volker Heinemann^{1,2,3} · C. Benedikt Westphalen^{1,2,3} ●

Cancer of unknown primary (CUP) through the lens of precision oncology: a single institution perspective

L. Weiss^{1,2,10} · K. Heinrich¹ · D. Zhang^{1,3} · K. Dorman^{1,3} · K. Rühlmann² · K. Hasselmann² · F. Klauschen^{3,4} · J. Kumbrink^{3,4} · A. Jung^{3,4} · M. Rudelius⁴ · A. Mock⁴ · Steffen Ormanns⁴ · W. G. Kunz⁵ · D. Roessler^{6,10} · G. Beyer^{6,10} · S. Corradini⁹ · L. Heinzerling^{7,8} · M. Haas¹ · M. von Bergwelt-Baildon^{1,3} · S. Boeck^{1,2,3} · V. Heinemann^{1,2} · C. B. Westphalen^{1,2,3,10} ●

Precision Oncology in Pancreatic Cancer: Experiences and Challenges of the CCCMunich^{LMU} Molecular Tumor Board

Klara Dorman^{1,2} · Danmei Zhang^{1,2} · Kathrin Heinrich^{1,2} · Laurens Reeh^{1,3} · Lena Weiss¹ · Michael Haas¹ · Georg Beyer^{4,5} · Daniel Rössler^{4,5} · Elisabetta Goni^{4,5} · Bernhard W. Renz^{2,6} · Jan G. D'Haese⁶ · Wolfgang G. Kunz⁷ · Max Seidensticker⁷ · Stefanie Corradini⁸ · Maximilian Niyazi^{2,5,8} · Steffen Ormanns^{2,9} · Jörg Kumbrink^{2,9} · Andreas Jung^{2,9} · Frederick Klauschen^{2,9} · Jens Werner^{2,5,6} · Julia Mayerle^{2,4,5} · Michael von Bergwelt-Baildon^{1,2} · Stefan Boeck^{1,2} · Volker Heinemann^{1,2} · C. Benedikt Westphalen^{1,2} ●

Routine application of next-generation sequencing testing in uro-oncology—Are we ready for the next step of personalised medicine?

Severin Rodler¹ · Andreas Jung^{1,2,3} · Philipp A. Greif^{1,2} · Katharina Rühlmann³ · Maria Apfelbeck³ · Alexander Tamalunas³ · Alexander Kretschmer³ · Gerald B. Schulz³ · Bernadett Szabados³ · Christian Stief³ · Volker Heinemann^{1,2,3} · Christoph B. Westphalen^{1,2} · Jozefina Casuscelli^{3,4,5}

A Retrospective Analysis of Biliary Tract Cancer Patients Presented to the Molecular Tumor Board at the Comprehensive Cancer Center Munich

Danmei Zhang^{1,2} · Klara Dorman^{1,2} · Kathrin Heinrich¹ · Lena Weiss¹ · Myrto Boukova¹ · Michael Haas¹ · Philipp A. Greif^{1,2} · Frank Ziemann¹ · Georg Beyer³ · Daniel Roessler^{3,4} · Elisabetta Goni³ · Bernhard Renz⁵ · Jan G. D'Haese⁵ · Wolfgang G. Kunz⁶ · Max Seidensticker⁶ · Stefanie Corradini⁷ · Maximilian Niyazi⁷ · Steffen Ormanns⁸ · Jörg Kumbrink^{2,8} · Andreas Jung^{2,8} · Andreas Mock⁸ · Martina Rudelius⁸ · Frederick Klauschen^{2,8} · Jens Werner³ · Julia Mayerle³ · Michael von Bergwelt-Baildon^{1,2} · Stefan Boeck^{1,2} · Volker Heinemann^{1,2} · C. Benedikt Westphalen^{1,2} ●

Implementing precision oncology for sarcoma patients: the CCC^{LMU} molecular tumor board experience

Luc M. Berciaz¹ · Anton Burkhard-Meier¹ · Philipp Lange² · Dorit Di Gioia¹ · Michael Schmidt³ · Thomas Knösel⁴ · Frederick Klauschen⁴ · Michael von Bergwelt-Baildon¹ · Volker Heinemann¹ · Philipp A. Greif^{5,6,7} · C. Benedikt Westphalen⁵ · Kathrin Heinrich⁵ · Lars H. Lindner¹

NGS-guided precision oncology in metastatic breast and gynecological cancer: first experiences at the CCC Munich LMU

Elena Sultova¹ · C. Benedikt Westphalen² · Andreas Jung³ · Joerg Kumbrink³ · Thomas Kirchner³ · Doris Mayr³ · Martina Rudelius³ · Steffen Ormanns³ · Volker Heinemann² · Klaus H. Metzeler² · Philipp A. Greif² · Alexander Burges^{1,4} · Fabian Trillisch^{1,4} · Sven Mahner^{1,4} · Nadia Harbeck^{1,5} · Rachel Wuerstein^{1,4,5} ●

Article

Implementation of Precision Oncology for Patients with Metastatic Breast Cancer in an Interdisciplinary MTB Setting

Elena Sultova¹ · C. Benedikt Westphalen² · Andreas Jung³ · Joerg Kumbrink³ · Thomas Kirchner³ · Doris Mayr³ · Martina Rudelius³ · Steffen Ormanns³ · Volker Heinemann² · Klaus H. Metzeler² ● · Philipp A. Greif² ● · Anna Hester¹ · Sven Mahner^{1,4} · Nadia Harbeck^{1,5} and Rachel Wuerstein^{1,4,5,*}

Das „klassische“ MTB



Adapted from Tannock et al.; 2019

Versorgung neu denken...

Diagnostik

Therapie

Delivering precision oncology to patients with cancer

Joaquin Mateo^{1,18}, Lotte Steuten^{2,3,18}, Philippe Aftimos⁴, Fabrice André⁵, Mark Davies⁶,
Elena Garralda¹, Jan Geissler⁷, Don Husereau⁸, Iciar Martinez-Lopez⁹, Nicola Normanno¹⁰,
Jorge S. Reis-Filho¹¹, Stephen Stefani¹², David M. Thomas¹³, C. Benedikt Westphalen^{14,15,19} and
Emile Voest^{16,17,19} ✉

"Die Entfaltung ihres vollen Potenzials und ihre Auswirkungen auf die klinische Praxis hängen in hohem Maße davon ab, dass ein breiter und gleichberechtigter Zugang der Patienten zu Diagnosetechnologien und Therapeutika gewährleistet wird, der über einige wenige akademische Zentren in privilegierten Ländern hinausgeht.

DNPM

... Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin

ausgehend vom aBA Förderprojekt „DNPM“ im Rahmen des Innovationsfonds neue Versorgungsformen

Das Netzwerk

- Verbund aller 15 Comprehensive Cancer Centers und CCC-Verbünde mit insgesamt **26 Universitätskliniken**
- inkl. der 2022 neu ernannten CCC-Standorte als kooptierte Mitglieder und geplanter Aufnahme **weiterer zertifizierter ZPM-Standorte**

DNPM

Das Ziel

- » Ein bundesweit **einheitliches Versorgungskonzept** in Zentren für Personalisierte Medizin (**ZPM**) für die Entwicklung der personalisierten Medizin aus der Onkologie in weitere Entitäten, die die wesentlichen Kriterien für eine **Zertifizierung** und **Finanzierung** erreichen



Deutsche Krebshilfe
Deutsche Krebsgesellschaft

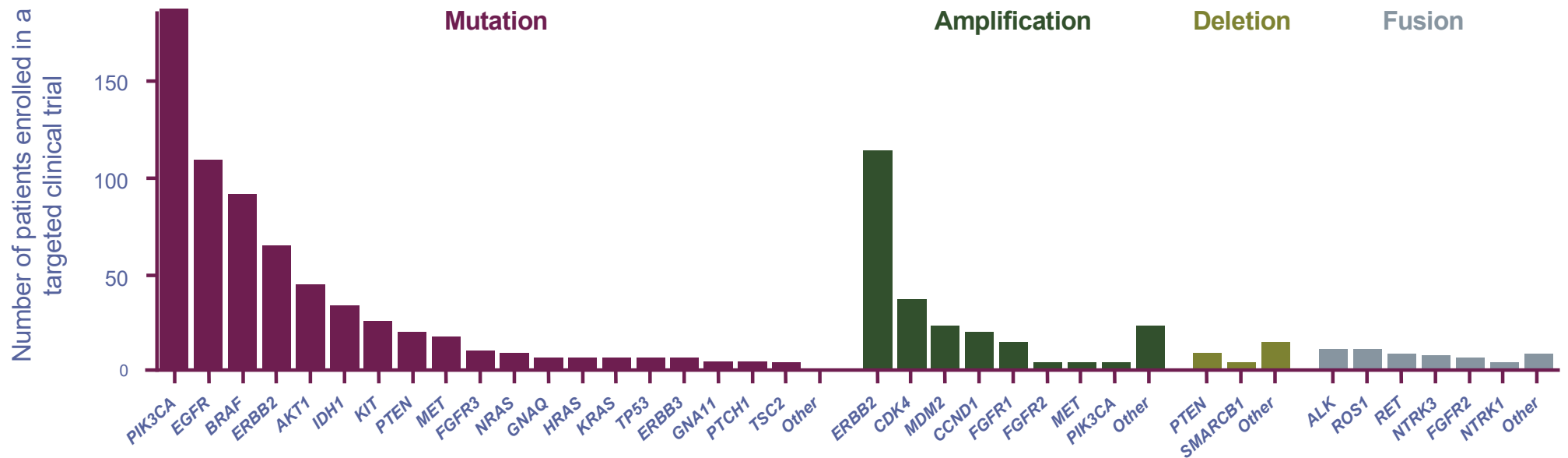
2

DNPM | 03/2024

dnpm ...
Deutsches Netzwerk für
personalisierte Medizin

> 10,000 patients screened using CGP

11% enrolled in molecularly-guided clinical trials



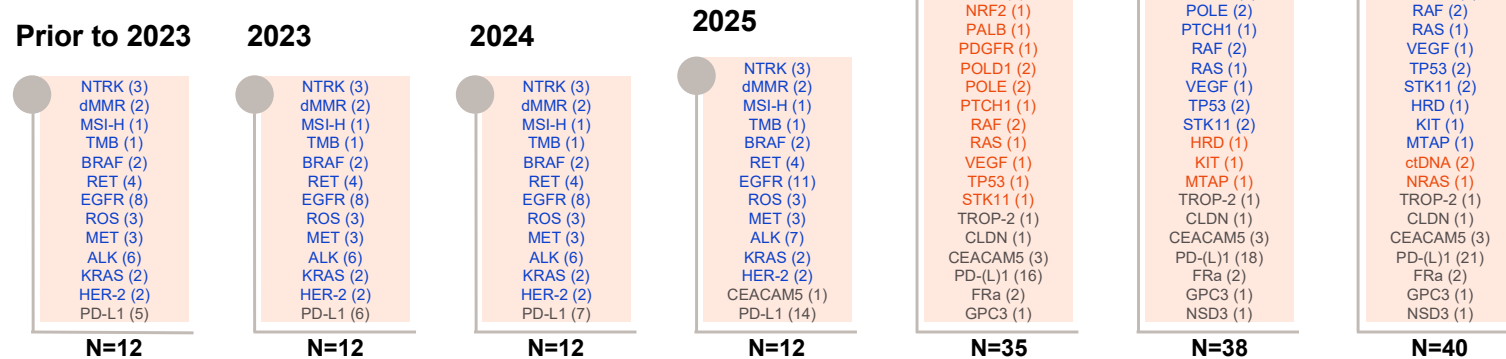
Adapted from: Zehir et al.; Nature Medicine 2017

Biomarker-dependent drugs are becoming increasingly important in oncology

Biomarkers likely to have approved targeted therapies with tumour agnostic indications*

Analysis includes Phase 1/2, Phase 2 & Phase 3 trials initiated before April 1, 2023

- = Established biomarker suitable for CGP
- = New biomarker suitable for CGP
- = Biomarker without immediate relevance for CGP (other detection methods more appropriate*)



Thomas; ESMO 2023

- **Die Landschaft der molekular-getriebenen Medizin entwickelt sich rapide weiter.**
- **Der Zugang zu qualitätsgesicherten Tests, Fachwissen und Behandlung ist von entscheidender Bedeutung**
- **Umfassende Tumorprofilierung kann**
 - **die Standardbehandlung beeinflussen**
 - **das Screening für klinische Studien unterstützen**
 - **Behandler*innen mit (zusätzlichen) klinischen Informationen versorgen**
- **In der Präzisionsonkologie gilt es diagnostische Tests von der Behandlungsplanung/-durchführung zu trennen und einen stärker integrierten Versorgungsansatz anstreben**

Let's Discuss



 **@BenWestphalen**

cwestpha@med.lmu.de