

YueJun Du

Dr. med.

**Molecular determinants of therapy response in metastatic clear cell renal cell carcinoma (MORE study)**

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Sascha Pahernik

Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is genetically characterized by frequent inactivation of the VHL gene and intra-tumor heterogeneity, which is inherently resisted to chemotherapy and radiotherapy. Unfortunately, about one third of patients with localized disease may develop metastasis even after curative surgery, having an average life expectancy of approximately 30 months. Although current approved targeted agents have produced robust clinical effects and revolutionized the treatment of metastatic ccRCC, the resistance to these drugs is inevitable with a PFS ranging from 5 to 11 months. Recent studies revealed acquired resistance to targeted agents is associated with genetic intra-tumor heterogeneity and clonal selection. The aim of this study is to characterize and analyze the molecular changes of metastatic ccRCC treated with targeted agents over time. To date, 25 patients were enrolled. Besides conventional imaging, perfusion imaging was performed to evaluate the treatment response and evaluated its advantage in identifying changes of tumor perfusion before that of tumor size according to RECIST criteria. Currently, 4 patients with targeted therapy failure received whole-exome sequencing of the primary tumor and a metastatic lesion on sunitinib progression as well as circulating tumor DNA (ctDNA) sequencing at baseline and at progression. An additional metastatic site upon progression on second line treatment with axitinib was analyzed from one patient. Our results supported heterogeneity and clonal evolution of metastatic ccRCC as a mechanism of acquired resistance to targeted therapy. Molecular profiles revealed varying resistance mechanisms among the tested cases with subclonal mutations in FLT4, MTOR, ITGA3/5, SETD2, and VHL on metastatic progression. Importantly, the low correspondence between mutations typed in tissue and plasma biopsies indicates

that mutations information from both sample types is complementary. Thus, sequencing and analysis tumor DNA from tissue and liquid biopsy using NGS will optimize the decision basis for ccRCC precision medicine approaches.

## **Molekulare Determinanten für Therapieansprechen beim metastasierten Nierenzellkarzinom (MORE Studie)**

Das klarzellige Nierenzellkarzinom zeichnet sich genetisch häufig durch eine Inaktivierung des VHL Gens aus. Zudem weist das klarzellige Nierenzellkarzinom sowohl klinisch als auch molekulargenetisch eine ausgeprochene Heterogenität auf. Das Nierenzellkarzinom gilt als resistent gegen sowohl Strahlentherapie als auch Chemotherapie. Bei einem Drittel der Patienten, die zuvor in kurativer intention operativ versorgt wurde, kommt es zu einer Tumorprogression mit häufig Metastasenbildung. Die mediane Überleben bei metastasierten Nierenzellkarzinom beträgt etwa 30 Monate. Die aktuell für das metastasierte Nierenzellkarzinom zugelassenen Substanzen aus dem Sektor der zielgerichteten Therapie haben deutlich onkologische Verbesserungen gebracht und generell die Therapie revolutioniert. Aufgrund von Resistenzmechanismen beträgt die progressionsfreie Zeit zwischen 5 und 11 Monaten. Die Resistenz begründet sich dabei auf die intratumorale genetisch Heterogenität und auf die klonale Selektion. Ziel dieser Studie war es, mittels Genomsequenzierung des Exoms sequentiell im Lauf der Therapie die entsprechenden molekulargenetischen Veränderungen zu untersuchen. Hierfür wurden insgesamt 25 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden standardmäßig mit einer Systemtherapie in erster und zweiter Linie behandelt. Vor Therapiebeginn sowie bei jeder Tumorprogression/Therapieänderung erfolgte eine molekulargenetische Analyse. Zur Bildgebung wurden neben der herkömmlichen Schnittbildgebung und Analyse nach RECIST in ausgewählten Fällen eine funktionelle Bildgebung durchgeführt. Hierbei wurde Tumorperfusion, Permeabilität und Gefäßvolumen illustriert.

Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, daß das Nierenzellkarzinom molekulargenetisch heterogen ist und die klonale Evolution ein wichtiger Mechanismus in der Resistenzentwicklung von TKI ist. Allerdings deutet das molekulare Profiling unterschiedliche Resistenzwege an. Insbesondere die subklonale Mutationen FLT4, MTOR, ITGA3/5, SETD2, und VHL deutete

Resistenzentwicklungen und Tumorprogression an. Die Ergebnisse aus den liquid biopsies entsprach dabei gut zu denen aus den Gewebeproben.

Die sequentielle Genomsequenzierung während der Therapie könnte in Zukunft eine wichtige Rolle in der Therapieentscheid im Rahmen der Präzisionsmedizin spielen.