

**Von der molekulargenetischen Diagnostik zur
klinischen Entscheidungsfindung:
klinische und ethische Herausforderungen der
personalisierten Medizin am Beispiel der AML**

Arnold Ganser

Medizinische Hochschule Hannover

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

1. Employment or Leadership Position

none

2. Advisory Role

none

3. Stock Ownership

none

4. Honoraria

none

5. Financing of Scientific Research

none

6. Expert Testimony

none

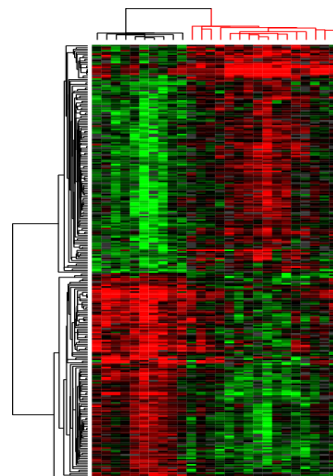
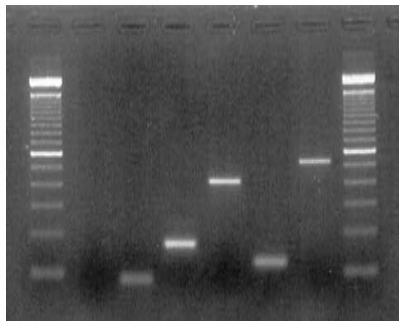
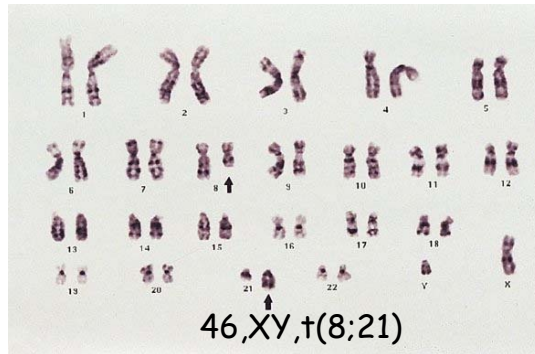
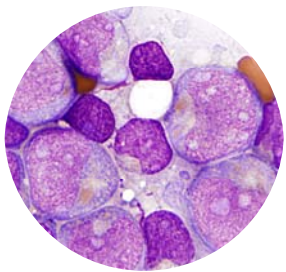
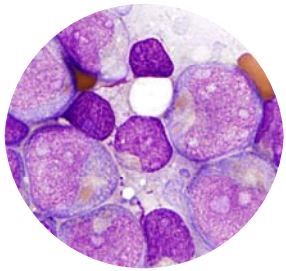
7. Other Financial Relationships

none

Übersicht

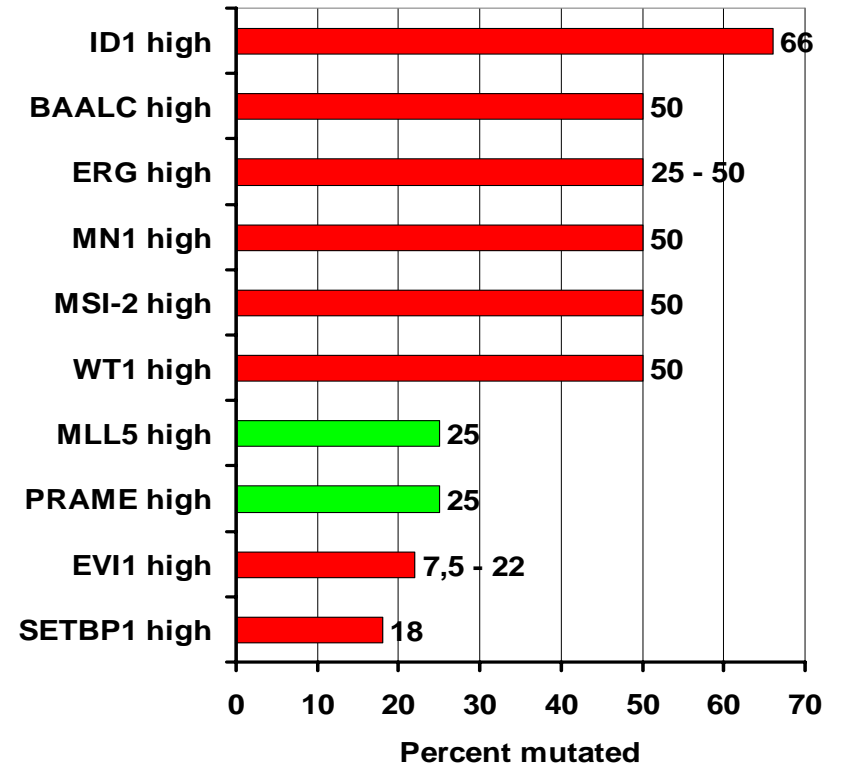
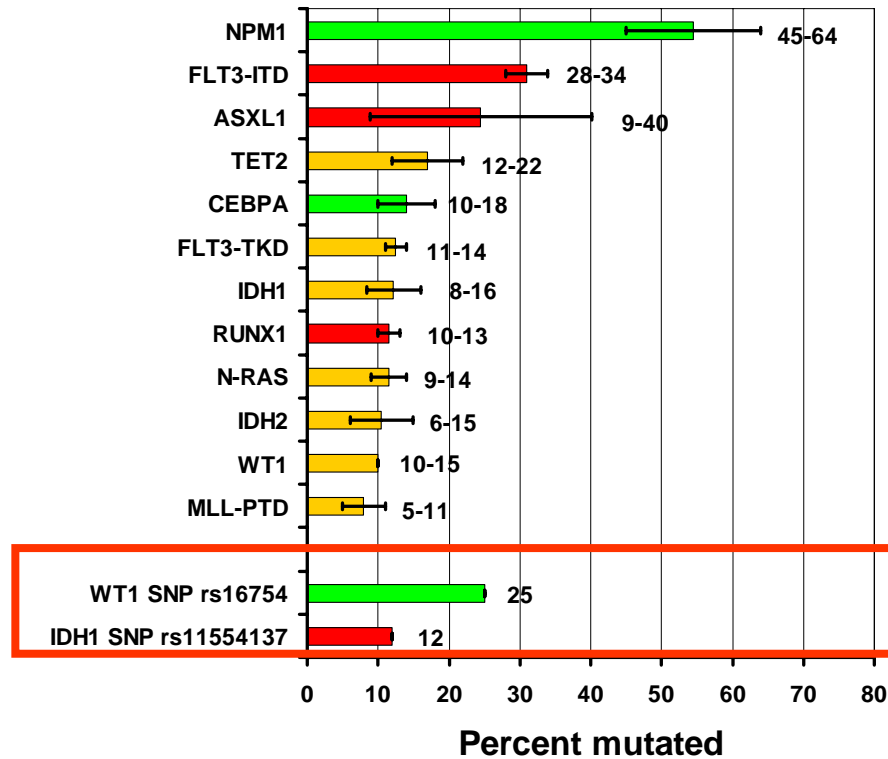
- Molekulare Diagnostik und Risikoklassifikation bei AML
- Ethische Herausforderungen
- Beispiel 1: ASH IC-APL Studie
- Beispiel 2: Allogene SCT bei CN-AML in 1. CR

AML-Klassifikation



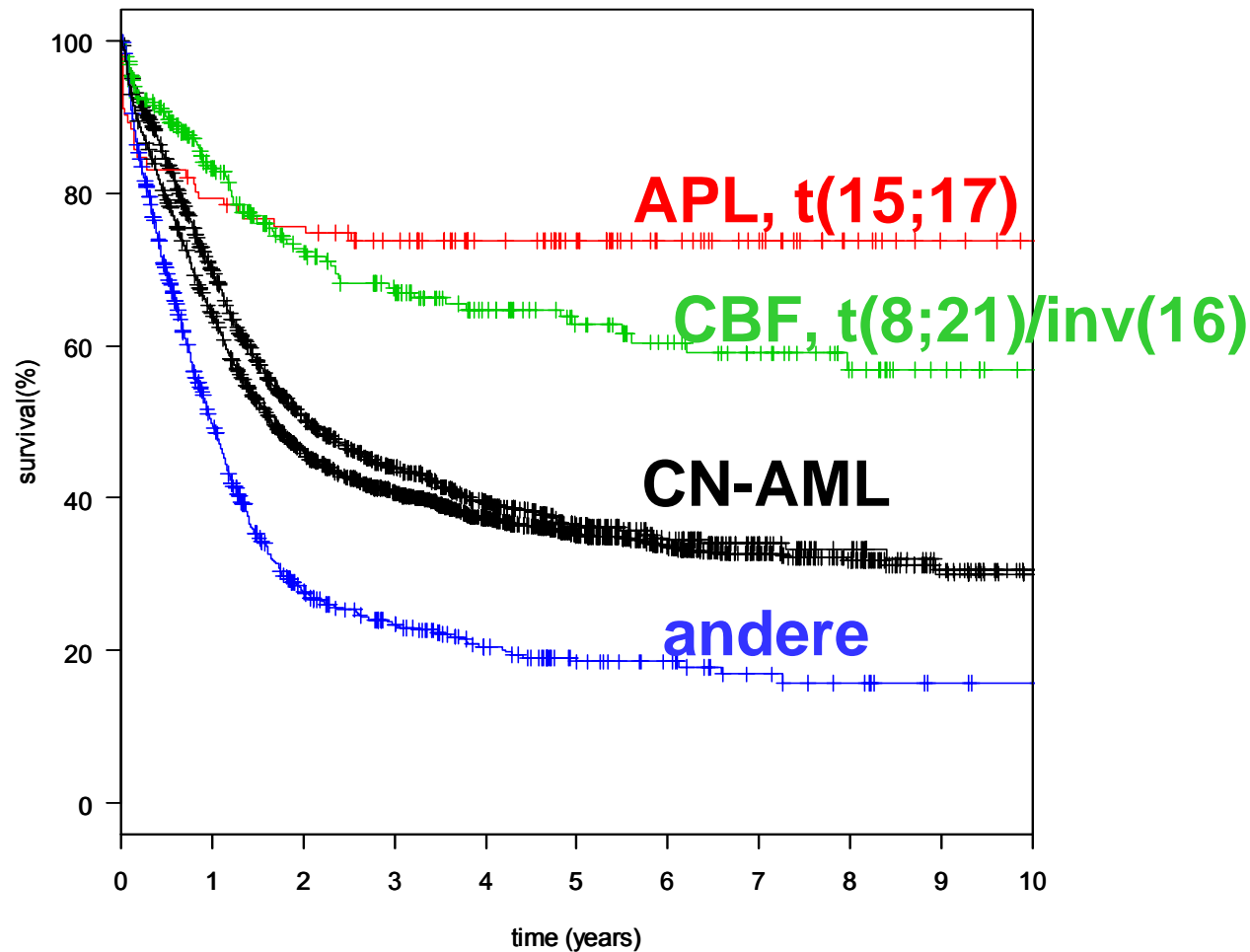
- **FAB-Klassifikation (1976):**
 - M3 (APL)
 - andere
- **WHO-Klassifikation (2001):**
 - M3 (APL)
 - CBF-Leukämien
 - andere
- **WHO-Klassifikation (2008):**
 - M3 (APL)
 - CBF-Leukämien
 - weitere zytogen. definierte AML
 - NPM1-Status, FLT3-Status
 - andere

Prognostic impact of aberrant gene mutations and expression in CN-AML



Prognosis: ■ favorable
■ unfavorable
■ Controversial/no effect

Überleben der AML Patienten nach intensiver Chemotherapie AMLSG Meta-Datei (16-84 yrs, n=3083)



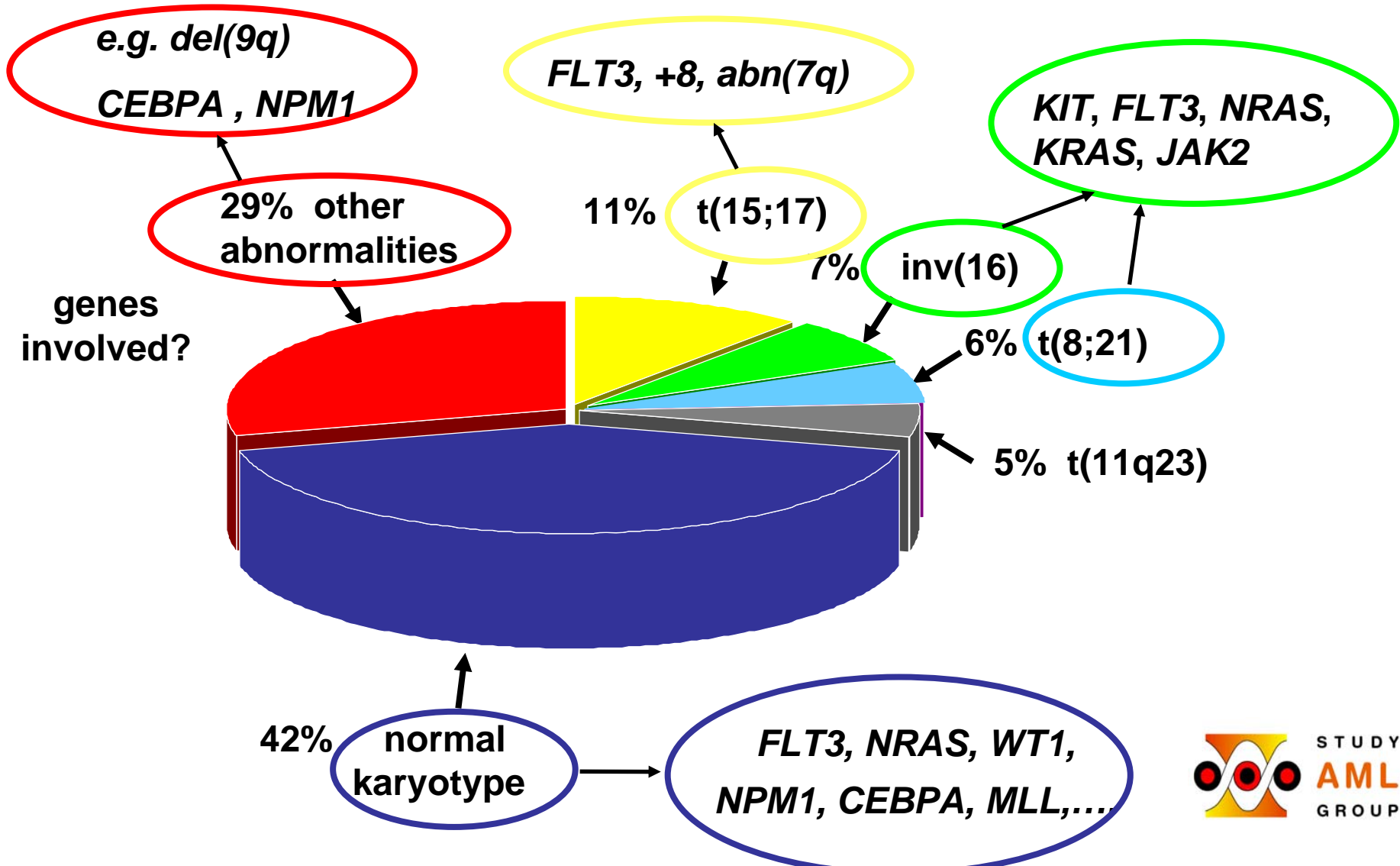
Allogene HSCT bei AML

Zytogenetische Risikogruppe	Hazard ratio	95% Confidence interval
RFS (allo SCT)		
good risk	1.06	0.80 – 1.42
intermediate risk	0.76	0.68 – 0.85
poor risk: HR	0.69	0.57 – 0.84
Overall survival (allo SCT)		
good risk	1.07	0.83 – 1.38
intermediate risk	0.83	0.74 – 0.93
poor risk	0.73	0.50 – 0.90

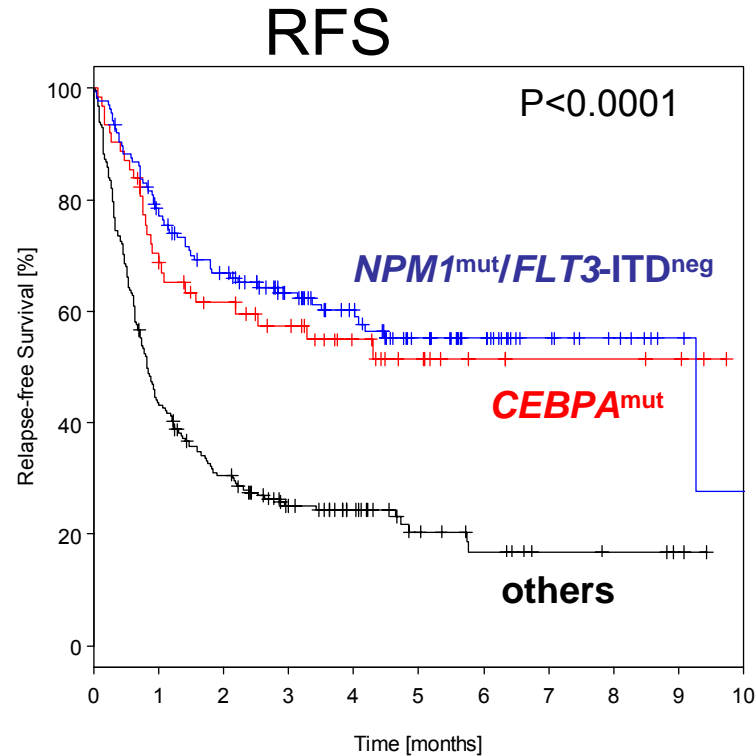
Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission.

Koreth J, Schlenk R, Kopeccky KJ, et al, JAMA 301:2349 – 61, 2009

Akute myeloische Leukämie = genetische Erkrankung

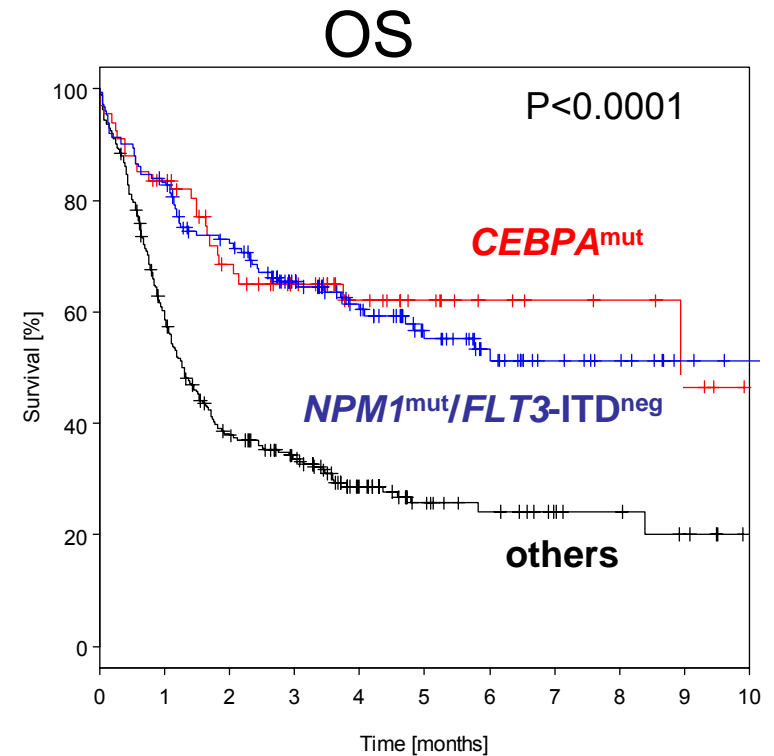


Rezidiv-freies (RFS) und Gesamtüberleben (OS) nach Genotyp bei CN-AML



Number at risk:

others	212	90	60	38	27	14	9	5	4	2	0
<i>NPM1</i> -mut/ <i>FLT3</i> -ITD ^{neg}	136	102	83	64	50	34	24	13	8	3	1
<i>CEBPA</i>	62	40	32	26	17	11	6	4	4	3	0

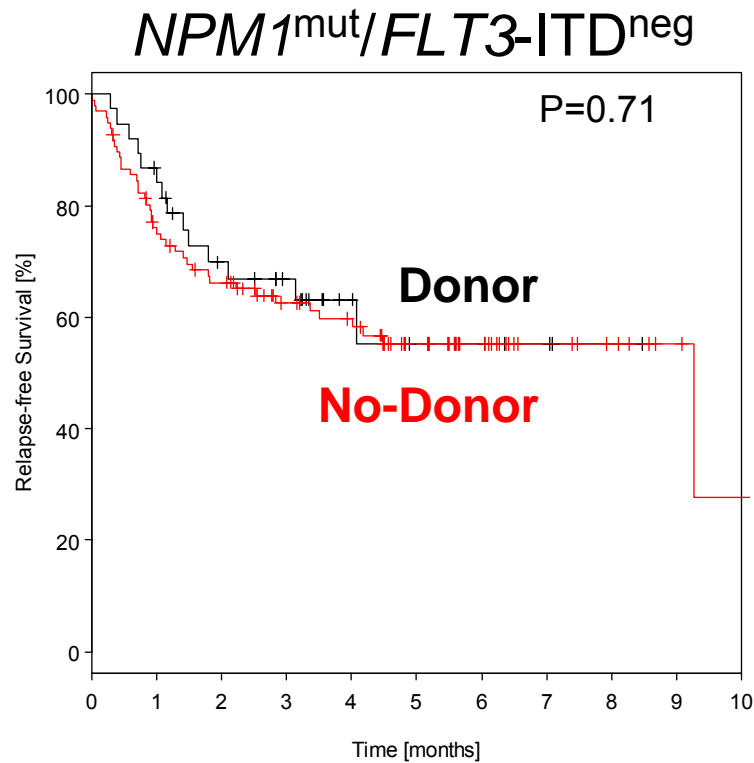


Number at risk:

others	266	153	90	68	39	22	15	9	7	4	0
<i>NPM1</i> -mut/ <i>FLT3</i> -ITD ^{neg}	150	123	101	75	56	38	25	14	10	4	2
<i>CEBPA</i>	67	54	39	30	19	13	8	6	5	3	0

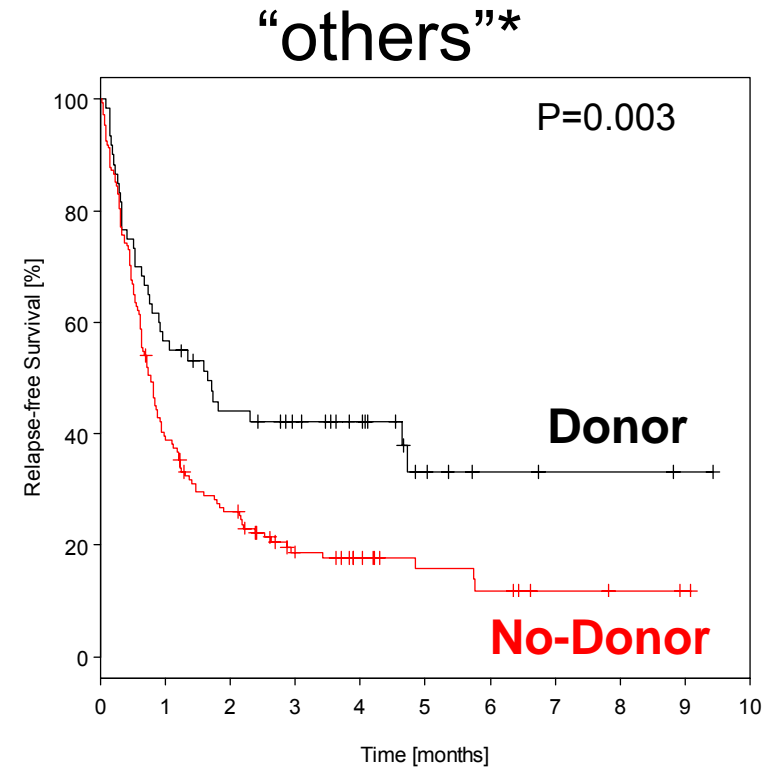
Schlenk et al., NEJM 2008; 358:1909-18

RFS in 1. CR je nach Genotyp + Existenz eines HLA-identen Familienspenders



Number at risk:

no-donor	97	71	60	46	41	28	19	10	7	3	1
donor	38	31	23	18	9	6	5	3	1	0	0



Number at risk:

no-donor	148	57	36	19	13	8	6	3	2	1	0
donor	60	33	24	19	14	6	3	2	2	1	0

**CEBPA^{mut}* excluded

Schlenk et al., NEJM 2008; 358:1909-18

Risikostratifizierung der AML nach zytogenetischem/molekularem Profil

Genetic group	Subsets
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22): <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD (normal karyotype) Mutated <i>CEBPA</i> (normal karyotype)
Intermediate-I	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD (normal karyotype) Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD (normal karyotype) Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearranged -5 or del(5q); -7; abnl(17p); complex karyotype; monosomal karyotype

Ethische Herausforderungen

- Verfügbarkeit der Methoden, aber keine Zwei-Klassen-Medizin
 - national
 - international
- Änderung des Arzt-Patienten-Verhältnisses, Individualisierung der Therapie (Transplant-Indikation)
- Whole Genome Sequencing (Ley, NEJM 2009)
 - genetischer Datenschutz
 - Recht auf Nichtwissen
- Verwendung menschlicher DNA zu forschungsbezogenen Testzwecken
 - Erweiterter Informed Consent
 - genetischer Datenschutz, Anonymisierung
- Verzerrung des Arzneimittelangebotes
- Genetische Diskriminierung



International Members Committee of the American Society of Hematology

December 2004



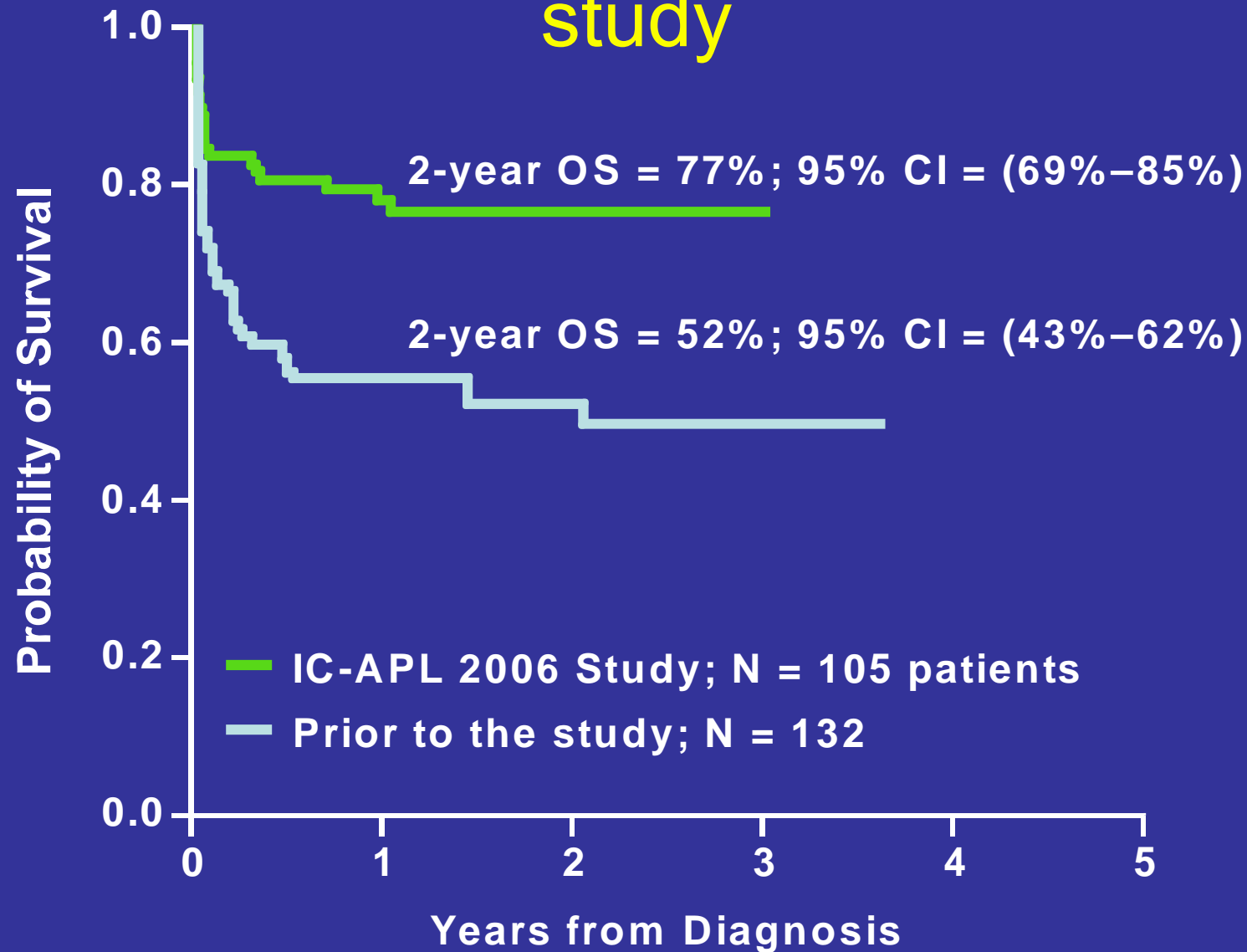
Mission: To foster interactions between clinicians and researchers in developing countries, with the long-term goals of improving clinical care and creating a national infrastructure for clinical trials and research



ASH IC-APL Consortium

- Gemeinsames Protokoll
- Zentrale Labore in jedem Land
- Forschungslabore in USA, GB, I
- Zentrales elektronisches Data-Management (St. Judes)
- Unterstützung durch ASH-IMC

Improvement of overall survival of Brazilian patients by the IC-APL 2006 study



Acknowledgements

This study was conducted under the auspices of the International Members Committee of the American Society of Hematology

Supported by:



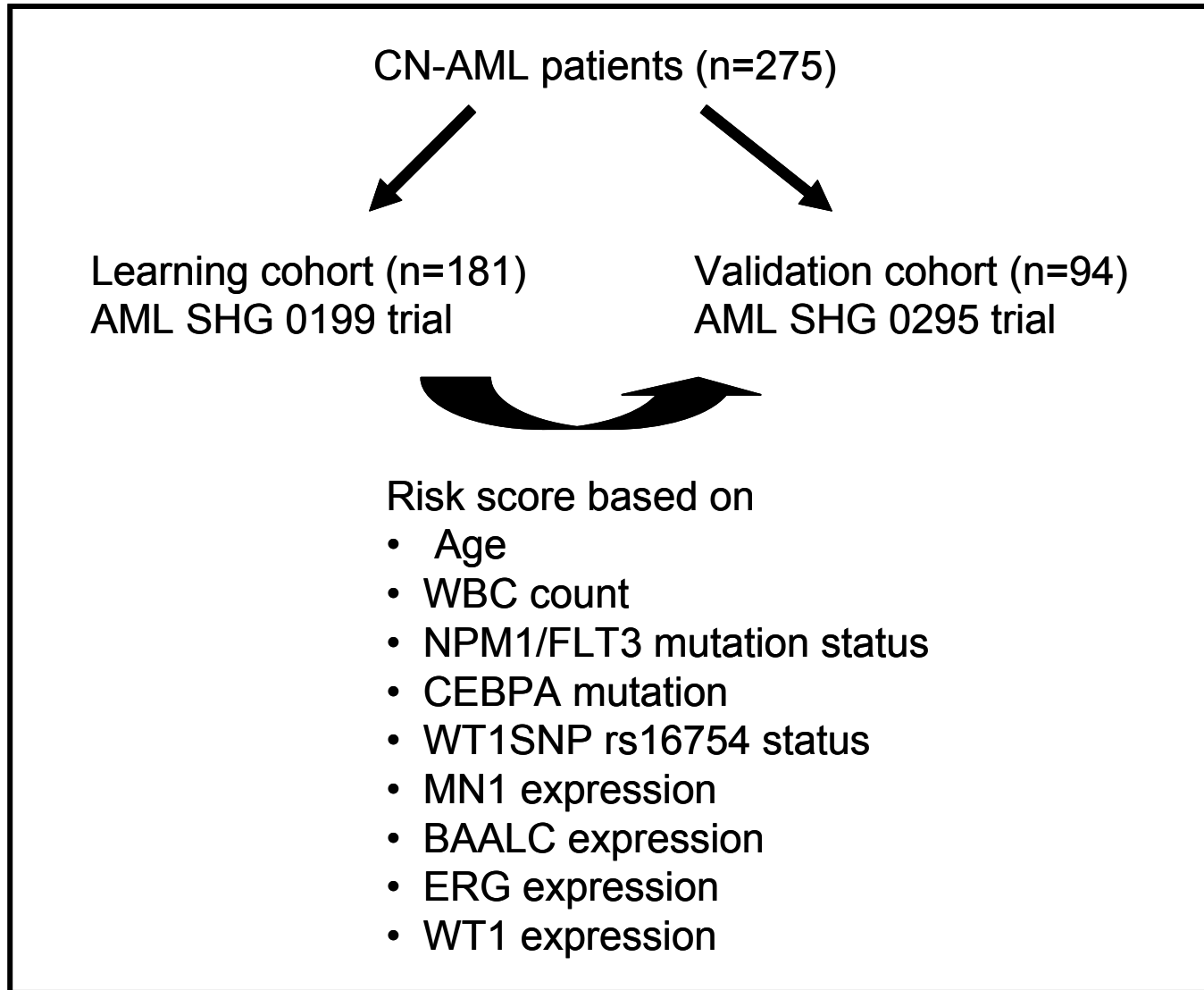
- Fundacion Mexicana para la Salud
- Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo
- St Jude Children's Research Hospital, Memphis (USA)
- Roche South Arabia
- Cephalon Europe

Individualisierung der Therapie

- Die meisten Veränderungen haben prognostische Bedeutung
- Einzelne Veränderungen sind prädiktiv:
 - t(15;17), PML-RAR α : ATRA, Arsen
 - t(9;22), bcr/abl: Imatinib, Dasatinib, Nilotinib
 - CBF-Leukämien: HD-Ara-C statt allo-SCT
 - CN / NPM1+/FLT3-ITD-: HD-Ara-C statt allo-SCT
 - CN / FLT3-ITD: allo-SCT statt HD-Ara-C
 - *NPM1-Mutation*: ATRA
 - *MN1-niedrig*: ATRA
- Funktionell sind die wenigsten Veränderungen verstanden.
- Zukünftig werden Scores aus mehreren Parametern entwickelt und eingesetzt werden.

**Im Fluss!
Studien**

Integrative Prognostic Risk Score in CN-AML



Damm et al, in revision

Fragen für die Zukunft

- Fragmentierung der Therapiestrategien?
- Wie wird sich der Einzelne gegenüber den Möglichkeiten genetischer Profile verhalten?
- Ist ein Kodex für den Umgang mit besonders sensiblen genetischen Daten nötig?
- Entsolidarisierung der Gesellschaft im Gesundheitssektor?