

TEAM-D (Transsektorale MTB-Plattform Deutschland) *AIO-TF/YMO-0323*

Kurzprotokoll der dritten Sitzung vom 17.10.2023: BRCA1/2

Übersicht

ZUSAMMENFASSUNG	
ÜBERSICHT ÜBER DIE ABSTIMMUNGSERGEBNISSE	3
WEITERE SCHRITTE & FOLGETERMINE	
Non-BRCA HRD (DIENSTAG, 05.12.2023, 15 UHR)	
TEILNAHME & WEITERES	
DISKUSSION DER EXEMPLARISCHEN PATIENTENFÄLLE	5
FALL 1: GBRCA2 UND PROGRESS UNTER PLATINTHERAPIE FALL 2: BRCA1-KOPIEZAHLVERLUST FALL 3: POSTRADIOGENES ANGIOSARKOM DER MAMMA BEI GBRCA1 FALL 4: SOMATISCHE BRCA2-MUTATION FALL 5: GBRCA2-MUTATION BEI GLIOBLASTOM	
DISKUTIERTE STUDIEN	10
COGNITION-GUIDE BOUQUET	10
IDEE	12



Zusammenfassung

Teilnehmer

33 Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen aus 16 verschiedenen deutschsprachigen Universitätskliniken sowie 4 nicht-universitären Krankenhäusern oder medizinischen Praxen.

Ausgangslage

Fünf exemplarische klinische Fälle mit Mutationen und unterschiedlichen Konstellationen (Ko-Mutationen/Entitäten) wurden durch das Koordinationsteam vorgestellt. Unter den Teilnehmern bestand Konsens, dass eine leitliniengerechte Therapie einer experimentellen zielgerichteten Therapie grundsätzlich vorzuziehen war. Daher wurden alle vorgestellten Fälle unter der Annahme diskutiert, dass für die Patienten keine leitliniengerechte Therapie mehr zur Verfügung stand. Darüber hinaus waren die Teilnehmer der Ansicht, dass eine Therapie innerhalb klinischer Studien bei gleicher klinischer Eignung der Off-Label-Behandlung vorzuziehen war.

Die aktuell in Deutschland rekrutierenden Studien für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen wurden durch das Organisationsteam vorgestellt. Die Studienoptionen sind sehr begrenzt, Optionen im Rahmen von Basket-Studien bestehen insbesondere beim frühen Mammakarzinom (COGNITION-GUIDE) und beim Ovarialkarzinom (BOUQUET). Details sind am Ende des Protokolls hinterlegt.

Zusammenfassend gibt es therapeutisch derzeit nur die Möglichkeit der Gabe eines PARP-Inhibitors (PARPi). Zurückhaltung der lokalen MTBs wurde durch eine Mehrheit der Teilnehmer insbesondere für die Situationen der Platinresistenz und der somatischen Mutationen angegeben, bei Entitäten ohne Platinindikation und mit BRCA-Mutation sprachen sich mehr Teilnehmer für einen Einsatz von PARPi aus.

Eine detailliertere Veröffentlichung des Diskussionsverlaufs ist geplant (ggf. in Kombination mit dem kommenden Termin zu non-BRCA HRD), in deren Rahmen auch interessante Einzelfälle veröffentlicht werden können. Das Organisationsteam bittet in diesem Zusammenhang alle Beteiligten, gerne entsprechende klinische Fälle einzureichen.



Übersicht über die Abstimmungsergebnisse

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
Progress unter	10%	20%	40%	30%
Platintherapie				
Kopiezahlverlust	0%	42%	25%	33%
Keine Platinindikation	25%	10%	20%	45%
(Sarkom)				
Somatische Mutation	15%	15%	40%	30%
Keine Platinindikation	43%	0%	7%	50%
(GBM)				



Weitere Schritte & Folgetermine

Alle geplanten Termine inkl. der jeweiligen Links können auch auf der Homepage (https://team-deutschland.org) abgerufen werden.

Non-BRCA HRD (Dienstag, 05.12.2023, 15 Uhr)

Zoom, Outlook

NF1/2 und MEK1/2 (Dienstag, 30.01.2024, 15 Uhr)

Zoom, Outlook

Thema N.N. (Dienstag, 19.03.2024, 15 Uhr)

Themenwünsche gerne ans Organisationsteams, Links folgen

Zoom-Link folgt, Outlook

Teilnahme & weiteres

- Falls noch nicht geschehen: Eintragung in den E-Mail-Verteiler (Versand der Einladungen und Folien der Fälle): https://forms.gle/TMvsKzPpRwC4bhME6 (verlinkt unter https://team-deutschland.org)
- Weiterleitung der Einladung an Interessierte
- Wenn Studien bei Ihnen am Standort rekrutieren, welche zum Thema der Veranstaltung passen, stellen wir diese sehr gerne vor: dafür Info vorab an info@team-deutschland.org
- wenn gewünscht: gerne können unklare Fälle zur freien Falldiskussion (ab 16 Uhr) vorab an uns versendet werden
- Themenwünsche gerne an info@team-deutschland.org



Diskussion der exemplarischen Patientenfälle

Fall 1: gBRCA2 und Progress unter Platintherapie



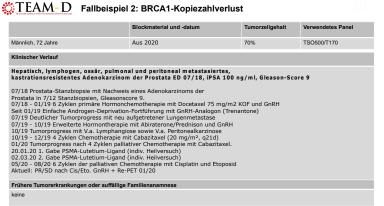
Im ersten Fall einer Patientin mit adenosquamösen Pankreaskarzinom war die führende Frage die Indikation zum Einsatz eines PARPi bei BRCA2-Keimbahnmutation und Progress unter platinhaltiger Therapie. Im Rahmen der Diskussion wurde daruaf hingewiesen, dass unter Umständen eine genaue Überprüfung der tatsächlichen Applikation der platinhaltigen Therapie erfolgen solle und ggf. auch eine Re-Exposition gegenüber der platinhaltigen Therapie evaluiert werden könne, um die fälschliche Annnahme einer Platinresistenz zu vermeiden. Als kurzer Exkurs wurde im Fall des vorliegenden Patienten die mit 11,8 erhöhte TMB beim Pankreaskarzinom in Kombination mit der kleinen Fallserie von pankreatikobiliären Karzinomen mit Keimbahn-HRD (zehn Pankreaskarzinome und zwei Cholangiokarzinome) diskutiert (Terrero et al., 2022; PMID 35446342), in der von zehn Pankreaskarzinomen zwei mit einer CR und einer mit einer PR auf Ipilimumab und Nivolumab ansprachen. Es wurde darauf hingewiesen, dass das Ansprechen nur bei Patienten mit Keimbahnalterationen gezeigt werden konnte. In Anbetracht der zusätzlich erhöhten TMB wurde diskutiert, ob dies hier eine Option sein könnte. Es wurde ebenfalls die Möglichkeit einer Kombination von Checkpointinhibition und PARPi diskutiert, die Meinung und Erfahrung mehrerer Teilnehmer hierzu war aber, dass ein off-label Antrag für eine derartige Kombination aussichtslos sei.

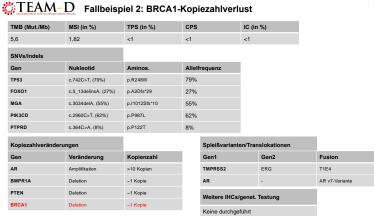
In der abschließenden Abstimmung zeigte sich eine Mehrheit der Anwesenden ablehnend gegenüber dem Einsatz einer PARPi-Therapie in der Situtation der Platinresistenz.

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
Progress unter	10%	20%	40%	30%
Platintherapie				



Fall 2: BRCA1-Kopiezahlverlust





Anhand des Falles des zweiten Patienten wurde die Option einer PARPi-Therapie bei monoallelischem BRCA1-Verlust diskutiert. Hier wurde als Meinung in der Diskussion unter anderem geäußert, dass im vorliegenden Fall eines Prostatakarzinoms ein Einsatz von Olaparib in Kombination mit Abiraterone zulassungskonform möglich sei, dass aber hier nicht der monoallelische Verlust und das Ergebnis der molekulare Diagnostik, sondern eher das klinische Ansprechen auf die platinhaltige Therapie als mögliche Begründung für den Einsatz von Olaparib gewertet werden könne. Ferner wurde angemerkt, dass gerade beim Prostatakarzinom in der Analyse der Daten der Zulassungsstudie habe gezeigt werden können, dass das Ansprechen auf Olaparib durch die BRCA2-Mutierten getrieben worden sei und die BRCA1-Mutierten eher nicht profitiert hätten.

Darüber hinaus wurde in der Diskussion die Problematik der nicht standardisierten HRD-Diagnostik ohne eindeutige Cut-off-Werte und ohne klare klinische Konsequenz angesprochen. In diesem Zusammenhang genannt wurde auch, dass Daten dazu vorliegen, dass eine funktionelle HRD nur mit einem biallelischen Verlust in den starken HRD-Genen einhergehe (Westphalen et al., 2022; PMID 34740923).

In der abschließenden Umfrage sprach sich eine Mehrheit für einen Einsatz einer PARPi-Therapie nur bei biallelischem Verlust oder bei HRD aus.

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
Kopiezahlverlust	0%	42%	25%	33%



Fall 3: Postradiogenes Angiosarkom der Mamma bei gBRCA1

TEAM-D Fallbeispiel 3: Postradiogenes Angiosarkom der Mamma





Im Fall einer Patientin mit postradiogenem Angiosarkom der Mamma bei BRCA1-Mutation der Keimbahn nach vorherigem Mammakarzinom im Alter von 32 Jahren ging es grunsätzlich um die Frage des Einsatzes eines PARPi bei Entitäten ohne Indikation für patinhaltige Therapie. Bei negativem HRD-Score wurde diskutiert, dass im vorliegendem Fall am ehesten eine Erkrankung vorliegen könne, die allein postradiogen und nicht BRCA-getrieben interpretiert werden könne, was gegen den Einsatz eines PARPi spreche.

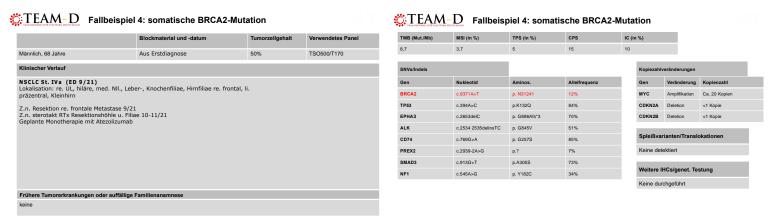
Anhand dieses Falles wurde auch diskutiert, welche Entitäten als BRCA-assoziiert interpretiert werden könnten. Neben Mamma, Ovar, Prostata und Pankreas wurde hier unter anderem erwähnt, dass die ESMO den Einsatz eines PARPi bei BRCA- und PALB2-mutierten Cholangiokarzinomen als Möglichkeit zur Evaluation nenne (Vogel et al., 2023; PMID 36372281). Darüber hinaus wurden die Daten der TAPUR-Studie diskutiert (Srkalovic et al., ASCO 2023, Abstract #3115), in der für Talazoparib ein Ansprechen von Tumoren mit BRCA1/2 Mutationen über verschiedene Entitäten gezeigt werden konnte.

In der abschließenden Abstimmung zeigte sich für den vorliegenden Fall ein heterogenes Bild hinsichtlich des Einsatzes eines PARPi.

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
Keine Platinindikation	25%	10%	20%	45%
(Sarkom)				



Fall 4: somatische BRCA2-Mutation



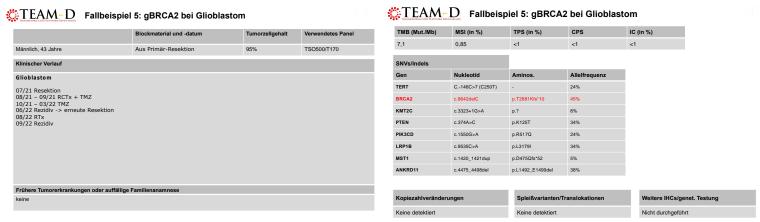
In diesem Fall wurde für die individuelle Situation geäußert, dass bei Lungenkarzinomen keine gute klinische Situation in der Therapieabfolge zum Einsatz eines PARPi bestehe.

In der abschließenden Umfrage sprach sich eine Mehrheit gegen den Einsatz eines PARPi bei somatischen BRCA-Mutationen aus.

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
Somatische Mutation	15%	15%	40%	30%



Fall 5: gBRCA2-Mutation bei Glioblastom



Im letzten Fall wurde erneut die Indikation für einen PARPi bei fehlender Indikation für Platin diskutiert, in diesem Fall anhand eines Patienten mit Glioblastom und Keimbahnmutation in BRCA2. Hier wurde die Option einer Re-Exposition von Temozolomid, dann in Kombination mit Olaparib erwähnt.

In der abschließenden Abstimmung gab es eine Tendenz zur Zustimmung hinsichtlich des Einsatzes eines PARPi in dieser Situation.

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
Keine Platinindikation	43%	0%	7%	50%
(GBM)				



Diskutierte Studien

COGNITION-GUIDE

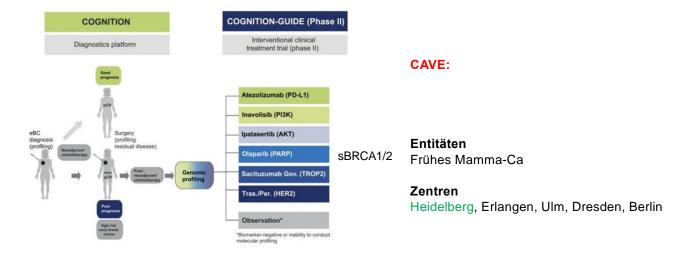
ClinicalTrials, QuickQueck



Austauschplattform für wiederkehrende Fragestellungen in deutschen Molekularen Tumorboards

Studienlandschaft BRCA1/2 (Gyn: Early Breast Cancer)

Cognition-Guide (Phase II)





BOUQUET

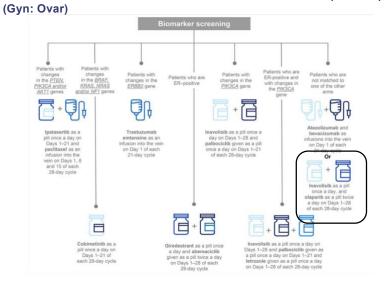
ClinicalTrials, QuickQueck



Austauschplattform für wiederkehrende Fragestellungen in deutschen Molekularen Tumorboards

Studienlandschaft BRCA1/2

BOUQUET (Phase II)



aktuell on hold

Entitäten

Seltene Ovarialkarzinom (z.B. Low-Grade, Carcinosarkom,...)

Zentren

Mannheim, Dresden, Essen-KEM, München-LMU

Kommentare

- FMI CDx zum Studieneinschluss
- Aktuell on hold aufgrund von IVDR



Idee





Bisher bereits **intensiver** deutschlandweiter Austausch in der der Präzisionsonkologie – Ergänzung um eine regelmäßigen Diskussionsrunde der Umsetzung im MTB-Alltag

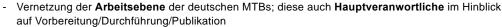


Konzept

Schaffung eines **regelmäßigen** deutschlandweiten Austauschformates, welche insbesondere "häufige" Diskussionsthemen aus dem Alltag (*KRAS-mut. Pankreaskarzinom, Einsatz von CDK4/6- oder MTOR-Inhibitoren*) **zentral bespricht** (Dies wurde im *BZKF* mit positivem Feedback durchgeführt)

Mögliche Ziele

- Harmonisierung und Qualitätssicherung der Präzisionsonkologie in Deutschland
- Außenwirkung und Sichtbarmachung mittels publiziertem Artikel zu jedem Thema ("How do German Molecular Tumor Boards treat PIK3CA-mutated solid tumors")



- Fortbildungsveranstaltung, relevant auch z.B. zur ZPM-Zertifizierung (Zertifizierung über BLÄK)
- Ggf. unterstützend in Diskussionen mit MD/GKV/PKV



Durchführung



- Zentrale Termin- und Themenkoordination durch die Projektleitung (Turnus: alle 1-2 Monate)
- Für jede Sitzung zwei bis drei (junge) Hauptverantwortliche aus deutschen MTBs, welche möglichst exemplarische Patientenfälle sowie konkrete, im Alltag oft entstehende Fragen, vorbereiten.
- Im Rahmen der Sitzung Abstimmung mittels Videokonferenztools zu den vorbereitenden Fragen sowie Dokumentation der Diskussion
- Niederschwellige Abfrage bezüglich einzelner Patientenfälle (Generierung von ",m1C/m2C-"Evidenz)
- Option einer freien Falldiskussion (ca. 30 Minuten) im Anschluss



Manuskript

Erstellung eines Manuskriptes (immer ähnliches Format) welche die **Hauptpunkte** der Diskussion sowie die Ergebnisse der Abstimmung präsentiert (*z.B. Empfehlung KRAS-mutiertes Pankreaskarzinom:* 15% der Standorte empfehlen HCQ+Trametinib; 85% ohne Empfehlung). Zusätzlich Darstellung von exemplarischen **Case Reports**, welche sich aus der Diskussion ergeben.