

TEAM-D (Transsektorale MTB-Plattform Deutschland)

Kurzprotokoll der fünften Sitzung vom 30.01.2024

NF1/2 und MEK1/2

Übersicht

ZUSAMMENFASSUNG	2
ÜBERSICHT ÜBER DIE ABSTIMMUNGSERGEBNISSE	3
WEITERE SCHRITTE & FOLGETERMINE	4
TUMORMUTATIONSLAST (DIENSTAG, 19.03.2024 15 UHR).....	4
N.N. (DIENSTAG, 07.05.2024 15 UHR)	4
N.N. (DIENSTAG, 02.07.2024 15 UHR)	4
TEILNAHME & WEITERES	4
DISKUSSION DER EXEMPLARISCHEN PATIENTENFÄLLE	5
FALL 1: NF1-INAKTIVIERUNG (RHABDOMYOSARKOM)	5
FALL 2: NF1-MUTATION (OVARIALKARZINOM)	7
FALL 3: NF1-MUTATION (GLIOBLASTOM).....	9
FALL 4: MAP2K1-MUTATION (ADENO-CUP)	11
FALL 5: MAP2K1-MUTATION (LANGERHANS-ZELL-HISTIOZYTÖSE)	12
FALL 6: MAP2K2-MUTATION (THYMOM)	13
DISKUTIERTER STUDIEN	14
BOUQUET	14
CRAFT (NCT-PMO-1602).....	15
IDEE	16

Zusammenfassung

Teilnehmer

41 Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen aus 18 verschiedenen deutschsprachigen Universitätskliniken sowie 4 nicht-universitären Krankenhäusern oder medizinischen Praxen.

Ausgangslage

6 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 NF1/2 oder MEK1/2 Mutationen wurden durch das Organisationsteam vorgestellt. Die Studienoptionen sind begrenzt, Optionen im Rahmen von Basket-Studien bestehen aktuell im Rahmen der Bouquet-Studie (allerdings on hold) für Patientinnen mit seltenen Ovarialkarzinomen und im Rahmen des MAPK-Arms der CRAFT-Studie. In der CRAFT-Studie wird die letztendliche Entscheidung zum Studieneinschluss über das Heidelberger Panel-Board getroffen, prinzipiell in diesen Arm einschließbar wären aber Patienten mit NF1-Mutation ohne weitere Treibermutation, mit MEK1-Mutation, NRAS-Mutation oder KRAS Codon 61 Mutation (klassische KRAS Codon 12 Mutationen und BRAF Klasse II Mutationen eignen sich eher nicht). Details sind am Ende des Protokolls hinterlegt.

Therapeutisch kommen für die Alterationen insbesondere MEK-Inhibitoren infrage. Im Rahmen der Sitzung wurden einige der häufigsten auftretenden und oft zu Diskussionen führenden klinischen Situationen diskutiert. Insgesamt sprach sich eine deutliche Mehrheit der Teilnehmer insbesondere für Targetierung von MAP2K1 (= MEK)-Alterationen aus.

Eine detailliertere Veröffentlichung des Diskussionsverlaufs ist geplant 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	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
NF-1-Inaktivierung/ Mutation	Rhabdomyosarkom	85%	0%	15%
	Ovarialkarzinom	24%	55%	21%
	Glioblastom	32%	50%	18%
MAP2K1-Mutation	Adeno-CUP	63%	11%	26%
	Langerhans-Zell- Histiozytose	80%	0%	20%
MAP2K2-Mutation	Thymom	-	-	-

Weitere Schritte & Folgetermine

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

Tumormutationslast (Dienstag, 19.03.2024 15 Uhr)

zusammen mit SLK-Klinik Heilbronn

[Zoom](#), [Outlook](#)

N.N. (Dienstag, 07.05.2024 15 Uhr)

zusammen mit N.N.

Zoom-Link folgt, [Outlook](#)

Themenwünsche gerne ans Organisationsteams, Links folgen

N.N. (Dienstag, 02.07.2024 15 Uhr)

zusammen mit N.N.

Zoom-Link folgt, [Outlook](#)

Themenwünsche gerne ans Organisationsteams, Links folgen

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: NF1-Inaktivierung (Rhabdomyosarkom)




Fallbeispiel 1: Rhabdomyosarkom mit NF1-Inaktivierung

Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Männlich, 52 Jahre	03/2022	23%
DKTK MASTER		

Klinischer Verlauf

01/2019 Erstmalige Schwellung Oberarm
 10/2019 ED spindelzelliges high-grade Rhabdomyosarkom rechter Oberarm. Stadium IV (PUL)
 11/19-04/20 6x Epirubicin/Ifosamid
 05/20 Isolierte hypertherme Extremitätenperfusion rechter Arm mit Melphalan und Beromun; Ixoten
 05-10/20 Trofosamid
 07/2021 Panelsequenzierung (MH600-Panel, TMB 0, MSS, HER2 0, MET 0, PD-L1 CPS 0): Empfehlung DKTK MASTER
 02/21-12/22 23x Trabectedin
 03/2022 en-block Resektion (Gewebe ad DKTK MASTER)
 01-03/23 3x Cyclophosphamid/Topotecan
 03-04/23 1.5x Gemtacin/Docetaxel
 05/23 Tumorprogression, Planung Heimsauerstoff



Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese
keine



Fallbeispiel 1: Rhabdomyosarkom mit NF1-Inaktivierung

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
0.4	0	0	0	0

SNVs/Indels
12 SNV, 6 Indel
SMARCAL1 VUS

Kopiezahleränderungen
Fokaler Loss NF1
PTPN12 fs-ins & LOH
CSF1R Gain

Splicevarianten/Translokationen
NF1: RAB11FIP4-Fusion mit NF1 fok. Verlust und Unterexpression

Weitere IHCs/genet. Testung

Im ersten Fall ging es um einen Patienten mit Rhabdomyosarkom und NF1-Inaktivierung. Bei fokalem Verlust von NF1 ohne anderweitige Targets oder Treibermutationen im der erweiterten molekularen Diagnostik bestand hier die Frage nach einer Einleitung mittels MEK-Inhibitor. Bei fehlenden Therapiealternativen wurde hier im Rahmen der Diskussion von mehreren Teilnehmern geäußert, dass eine Therapie mittels MEK-Inhibitor in ihren MTBs vermutlich empfohlen worden wäre, obwohl die Datenlage insbesondere zu kindlichen Hirntumoren bzw. Neurofibromatose-assoziierten Tumoren besteht. Hier wurde auch auf den NF1-Arm der NCI-MATCH Studie ([PMID 37053535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37053535/)) verwiesen, in dem kaum Ansprechen gezeigt werden konnte. Unter den Teilnehmern herrschte Einigkeit, dass aber in Anbetracht der fehlenden weiteren Alterationen die Erkrankung im vorliegenden Fall mehr Neigung zu einem Therapieversuch bestehen könnte, als dies bei Tumoren mit mehreren Alterationen und insbesondere starken Treibermutationen der Fall sein könnte.

Ergänzend wurde hier noch diskutiert, welcher MEK-Inhibitor am ehesten beantragt werden könnte. Hier wurden die Argumente genannt, dass gute Verträglichkeit, Datenlage zur „nächstliegenden“ Entität oder Qualität der Datenlage zu den einzelnen Inhibitoren eine Rolle bei der Entscheidungsfindung spielen könnten – im vorliegenden Fall in Anbetracht der Datenlage insbesondere Trametinib oder Selumetinib.

Das Abstimmungsergebnis zeigte eine sehr deutlich zustimmende Haltung der Teilnehmer hinsichtlich des Einsatzes eines MEK-Inhibitors in dieser Situation.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
NF-1-Inaktivierung/ Mutation	Rhabdomyosarkom	85%	0%	15%

Fall 2: NF1-Mutation (Ovarialkarzinom)



Fallbeispiel 2: Ovarialkarzinom mit NF1-Mutation

Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Weiblich, 66 Jahre	Probe: Beckenwand (12/21)	60%
Pan-Cancer Panel (TSG500/T170)		
Klinischer Verlauf		
Diagnose: High-Grade seröses Ovarialkarzinom, pT3b, Nx FIGO IIIB, ED 12/21		
Therapie & Verlauf: 01/22: CTx Carboplatin/Paclitaxel (+Nivo) 6x 06/22 Ergebnis: SCLC: SD / OvarialCa: PR 08/2022: Panel-Diagnostik 08-12/22: Niraparib (Nivo beendet) 12/22: Peritoneales Rezidiv-> P+ Start PLD		
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese		
SCLC, T2b, N3, M0, Stadium IIIB, ED 06/2018 7-9/19: 4x Cisplatin/Etoposid + RTx (45GY) 10/19 prophylaktisch Rtx Ganzhim (25 GY) 02/19 PD 03-07/19: 6x Topotecan 07/19 PD 08/19: RTX (55 GY) 08/19-08/20: "Watch & Wait" 08/20 moderater PD 08/20-12/21: Nivolumab ->PR		



Fallbeispiel 2: Ovarialkarzinom mit NF1-Mutation

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
3,11	MSS	0	0	0

SNV/InDels		
AXL	c.1391T>C ; p.V464A	36,4
CHEK1	c.1036C>T ; p.Q346*	27,7
CREBBP	c.383C>G ; p.S128C	14,4
EP300	c.2645C>G ; p.P882R	13,3
FLI1	c.203G>T ; p.R68L	36,9
JUN	c.650T>G ; p.V217G	40,6
MLL3	c.468_470del ; p.S190del	32,1
NF1	c.487G>T ; p.E163*	27,3
PRKDC	c.11806G>A ; p.G3936S	37,1
SLX4	c.1162A>T ; p.S388C	15,3
TP53	c.743G>A ; p.R248Q	53,8

Kopiezahlveränderungen
Keine detektiert
Spleißvarianten/Translokationen
Keine detektiert
Weitere IHCs/genet. Testung
Her2neu: 1+

In der zweiten Vorstellung ging es um eine Patientin mit high-grade serösem Ovarialkarzinom. Aufgrund eines zuvor diagnostizierten kleinzelligen Lungenkarzinoms erhielt sie Nivolumab zusätzlich zu der für das Ovarialkarzinom applizierten Chemotherapie mittels Carboplatin/Paclitaxel. Im weiteren Verlauf zeigte sich dann in der erweiterten molekularen Diagnostik des Ovarialkarzinoms unter anderem eine NF1 E163* Alteration. Die Erkrankung war mikrosatellitenstabil, TMB war niedrig, es zeigten sich aber mehrere Alterationen. Aufgrund der verschiedenen anderweitigen Alterationen wurde durch einen Teilnehmer eher Zurückhaltung bei der Targetierung von NF1 geäußert.

Die Datenlage wurde dahingehend diskutiert, dass Daten zu high-grade serösen Ovarialkarzinomen und MEK-Inhibition kaum vorliegen, unterstützend für Anträge könnten die Daten zum low-grade serösen Ovarialkarzinom (z.B. Gershenson et al., 2022; [PMID 35123694](#)) genutzt werden – allerdings in klinischer Kenntnis, dass es sich hier um eine letztlich vollkommen andere Entität handelt. Ein Einzelfall zu einem Ansprechen eines high grade Ovarialkarzinoms auf Trametinib ist ebenfalls veröffentlicht (Cappuccio et al., 2020; [PMID 32128357](#)). Hier wurde jedoch auch Zurückhaltung im Hinblick auf Evidenz auf Basis älterer Case reports geäußert, die im Verlauf nie wieder bestätigt werden konnten.

Insgesamt zeigte sich in der Abstimmung eine ablehnende Haltung der Teilnehmer hinsichtlich des Einsatzes eines MEK-Inhibitors in dieser Konstellation.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
NF-1-Inaktivierung/ Mutation	Ovarialkarzinom	24%	55%	21%

Fall 3: NF1-Mutation (Glioblastom)



Fallbeispiel 3: Glioblastom mit NF1-Mutation

Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel	
Männlich, 45 Jahre	Re-Resektion ZNS, 05/2023	20-40%	TSO500
Klinischer Verlauf			
11/2022 ED Glioblastom Resektion			
01-02/23 RCT mit TMZ nach Stupp			
03-04/23 2# TMZ			
05/2023 Frührezidiv GBM, Re-Resektion			
06-09/23 2#CCNU			
07/2023 Vorstellung MTK/ MTB			
10/2023 PD			
Frühere Tumorerkkrankungen oder auffällige Familienanamnese			
keine			



Fallbeispiel 3: Glioblastom mit NF1-Mutation

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
1.6	0.8	n/s	n/s	n/s
SNVs/Indels				
PTEN p.L146* AF 6%				
TERT p.C228T AF 6%				
Kopiezahveränderungen				
CDKN2A Deletion				
Spleißvarianten/Translokationen				
NF1 splice site (c.587-1G>A) AF 6%				
Weitere IHCs/genet. Testung				
Keine durchgeführt				

Im dritten Patientenfall ging es um einen Patienten mit Glioblastom und pathogener NF1-splice site Mutation, die Standardtherapie mittels Resektion, Radiatio, Stupp-Schema und CCNU war erschöpft. Die Allelfrequenzen waren niedrig, der Tumorzellgehalt aber eher zu hoch eingeschätzt. Man konnte aber hier in Anbetracht der Allelfrequenz dennoch von einer somatischen Mutation ausgehen.

Hier wurde zunächst durch einen Teilnehmer geäußert, dass bei somatischen Mutationen in Glioblastomen an ihrem MTB große Zurückhaltung hinsichtlich einer Targetierung von NF1-Alterationen bestehe. Bei Neurofibromatose-assoziierten Glioblastomen werde hingegen eine Therapieindikation eher gestellt. Darüber hinaus bezieht sich die Datenlage fast ausschließlich auf Patienten mit Neurofibromatose Typ 1. Weitere positive Daten existieren zu niedriggradigen Gliomen. In der NCI Match Studie ([PMID 37053535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37053535/)) waren in der Subgruppe der NF1-behandelten Patienten auch Glioblastome eingeschlossen, bei denen einer von fünf eine partielle Remission zeigte. Allerdings war hier auch der Einschluss von Patienten mit Keimbahnalteration erlaubt, der Veröffentlichung ist nicht zu entnehmen, ob eine solche bei dem ansprechenden Patienten vorlag.

Ebenfalls wurde kurz diskutiert, ob der CDKN2A-Verlust hier ggf. einen Resistenzmechanismus darstellen könnte, hier bestand Uneinigkeit.

Es wurde aus der Gruppe auch von mehreren Teilnehmern generelle Zurückhaltung hinsichtlich zielgerichteter Therapie und Glioblastomen geäußert.

In der abschließenden Umfrage sprach sich eine Mehrheit der Teilnehmer gegen den Einsatz eines MEK-Inhibitors in dieser Situation aus.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
NF-1-Inaktivierung/ Mutation	Glioblastom	32%	50%	18%

Fall 4: MAP2K1-Mutation (Adeno-CUP)



Fallbeispiel 4: Adeno-CUP mit MEK1-Mutation

Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Männlich, 43 Jahre	Aus Erstdiagnose	35%
TSO500/T170		
Klinischer Verlauf		
CUP Adenokarzinom M1 peritoneal		
CT 05/2023: Aszites, LAP Tr. coeliacus/mesenterial/mediastinal, verdickte Magenwand, Porzellan-GB		
Endosonographie 05/2023: Pankreas unauffällig, LK Leberhilus, Magenwand zirkular submukosal verickt		
OGD 05/2023: PE inkl. Knopflochbiopsien ohne Nachweis Neoplasie. HP negativ.		
Koloskopie 05/2023: kein Hinweis auf Primarius		
Aszitespunktionen 05/2023: einzelne atypische Zellen		
Laparoskopie 12.05.2023: Peritonealkarzinose alle 4 Quadranten (massiv Omentum majus). PE Omentum majus und Peritoneum.		
Histologie: gering differenziertes Adenokarzinom (G3), CK7+ und schwach CDX2+. Negativ für CK20, TTF-1 und GATA3.		
05/23 - 12/23: FOLFOX (bei a.e. Primarius GI-Trakt) -> SD		
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese		
Mutter Pankreas-Ca (59 Jahre)		



Fallbeispiel 4: Adeno-CUP mit MEK1-Mutation

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)		
4,7	3,3	0	1	1		
SNVs/Indels						
Gen	Referenznummer	Exon	cDNA	Protein	Allel-frequenz	Klasse
MAP2K1	NM_002755	6	c.607G>A	p.E203K	8%	5
ARID1A	NM_006015	12	c.3199-12_3200del	p.?	13%	4*
ARID1A	NM_006015	12	c.3204_3215dup	p.N1068_K1071dup	12%	4*
TGFBR2	NM_003242	7	c.1582C>G	p.R528G	9%	3, T4
BAP1	NM_004656	3	c.97_96dup	p.E31_132dup	13%	3
INPP4B	NM_001101	26	c.2644G>A	p.E882K	8%	3
ETS1	NM_005238	4	c.458G>T	p.R153L	8%	3
Kopiezahleränderungen						
Gen	Referenznummer	Amplifikation/Deletion	Kopienzahl			
PDCD1	NM_005018	Deletion	Nachweis von ca. 1 Genkopie			
PDR3	NM_000142	Deletion	Nachweis von ca. 1 Genkopie			
RECQL4	NM_004262	Deletion	Nachweis von ca. 1 Genkopie			
CEBPA	NM_004364	Deletion	Nachweis von ca. 1 Genkopie			
Splicevarianten/Translokationen						
Keine detektiert						
Weitere IHCs/genet. Testung						
Keine durchgeführt						

Hier ging es um einen Patienten mit peritoneal metastasiertem Adeno-CUP, klinisch am ehesten mit Verdacht auf ein Magenkarzinom. Es zeigte sich eine aktivierende MAPK1-Mutation ohne weitere wegweisende Befunde.

In diesem Zusammenhang wurde diskutiert, ob die Daten der [CUPISCO](#)-Studie auch auf Targets angewendet werden könnten, die außerhalb der Arme der Studie lagen. Hier bestand unter den Teilnehmern Unsicherheit.

Die Meinungen hinsichtlich des Einsatzes eines MEK-Inhibitors waren in der Diskussion heterogen, in der Abstimmung zeigte sich aber eine eindeutige Befürwortung dieses Ansatzes.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
MAP2K1-Mutation	Adeno-CUP	63%	11%	26%

Fall 5: MAP2K1-Mutation (Langerhans-Zell-Histiozytose)



Fallbeispiel 5: Langerhans-Zell-Histiozytose mit MEK1-Mutation

Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Weiblich, 50 Jahre Probe: Schädelkalotte (07/22)	50%	Panel: UCT MTB Exom-Analysis
Klinischer Verlauf		
Langerhans-Zell-Histiozytose links parietal ED 07/2020 High risk Lokalisation Befall: parietal links, Hypophysär Fraglich: Lymphknoten (histologisch kein Hinweis), Gingival (kein bioptischer Nachweis)		
Therapie und Verlauf <ul style="list-style-type: none"> • Neuronavigierte Resektion der Raumforderung links parietal am 10.07.2020 • Wundrevision mit Wunddebridement und Wundspülung, Entfernung der Palacos-Plastik am 23.08.2020 • Portimplantation am 09.11.2021 • Systemtherapie mit Cytarabin 100mg/m² 11 & 12/2021 <ul style="list-style-type: none"> - Mehrfach Infektkomplikationen - Subakuter lakunärer Apoplex rechts 01/2022 • Ansprechen: Zunehmende Nekrotische Veränderung der Manifestation an der Schädeldecke • Abbruch der Therapie bei Nebenwirkungen auf Patientenwunsch • Einleitung Cobimetinib 07/2022 bei Progress an Schädelkalotte • Ansprechen seit 10/22: CR (PET negtaiv) 		
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese		
kein		



Fallbeispiel 5: Langerhans-Zell-Histiozytose mit MEK1-Mutation

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TSP (in %)	CPS	IC (in %)
1,181	MSS	-	-	-

SNV/InDels		
CDK6	c.757G>T; p.A253S	26,6
MAP2K1	c.303_308del; p.E102_I103del	15,2

Kopiezahlveränderungen
Keine detektiert
Spleißvarianten/Translokationen
Keine detektiert
Weitere IHCs/genet. Testung
-

Als fünfter Fall wurde eine Patientin mit Langerhanszellhistizytose und Nachweis einer pathogenen MAP2K1-Mutation und (trotz Exonmutation) nur einer weiteren Mutation vorgestellt.

In diesem Fall bestand Einigkeit hinsichtlich des Einsatzes eines MEK-Inhibitors, es wurde hier auch berichtet, dass die Patientin unter der Therapie eine komplette Remission zeigte.

Es wurde noch diskutiert, wie lange in diesem Fall die MEK-Inhibition fortgesetzt werden solle, hier bestand Unsicherheit. Letztlich scheint es unter Absetzen der Therapie zu Rezidiven zu kommen, Resistenzmechanismen treten aber kaum auf, so dass evtl. Wiederaufnahmen der Therapie möglich sein könnten.

In der abschließenden Umfrage befürwortete eine deutliche Mehrheit der Teilnehmer den Einsatz eines MEK-Inhibitors in der gegebenen klinischen Situation.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
MAP2K1-Mutation	Langerhans-Zell-Histiozytose	80%	0%	20%

Fall 6: MAP2K2-Mutation (Thymom)

TEAM-D Fallbeispiel 6: Thymom mit MAP2K2-Mutation

	Blockmaterial und -datum	Tumorzeitgehalt	Verwendetes Panel
Männlich, 51 Jahre	Lebermetastase, 11/2021	90 %	MH600 DNA/ Archer RNA
Klinischer Verlauf			
2017	ED Thymom B2, IVB - erweiterte R2-Tumorresektion links (mit Perikardresektion, Perikarddefektersatz, partiellem Brustwandersatz) und Keilresektion aus S1		
12/2017-08/2018	kumulativ 13x Octreotid + Radiatio: 48 Gy paracardial links, 56Gy S1B RF paracardial		
09/2018	Rezidiv Thoraxwand li., FF Octreotid		
11/2019	PD, Thoraxwand li., FF Octreotid		
08/2021	PD, HEP		
11/2021-02/2022	4# PAC (Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid)		
03/2022-07/2022	PD PUL + paraneoplastisch pure red cell aplasia		
06/2022	6# Cisplatin/ Etoposid		
06/2022	Vorstellung MTK/ MTB		
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			
keine			

TEAM-D Fallbeispiel 6: Thymom mit MAP2K2-Mutation

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
2.91	pMMR	60	100	60
SNVs/Indels				
MAP2K2 p.F133L AF 47%				
GSTP1 p.I105V AF 49%				
Kopiezahlveränderungen				
Nicht durchgeführt				
Spleißvarianten/Translokationen				
Keine detektiert				
Weitere IHCs/genet. Testung				
MET 0, HER2 0, NTRK 1-3 neg.				

Die Falldiskussion musste aus Zeitgründen leider entfallen.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
MAP2K2-Mutation	Thymom	-	-	-

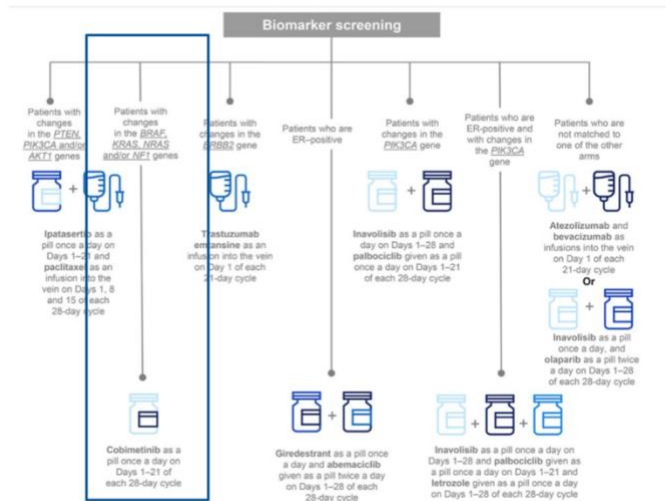
Diskutierte Studien

BOUQUET

[ClinicalTrials](#)

Studienlandschaft NF1/MAP2K1 (GYN: Ovar)

BOUQUET (Phase II)



Aktueller Status?

Entitäten

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

Zentren

Mannheim, Dresden,
Essen-KEM, München-LMU

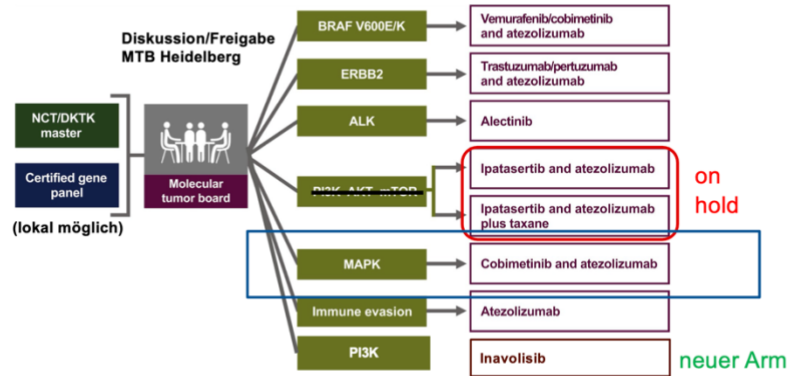
Kommentare

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

CRAFT (NCT-PMO-1602)

[ClinicalTrials](#), [QuickQueck](#)

Studienlandschaft NF1/MAP2K1 (Basket) CRAFT (NCT-PMO-1602, DTKT/IIT)



Einschlusskriterien

- austerapiert Patient
- Materialgewinnung möglich
- RECIST-Läsion
- Keine ZNS-Metastasen
- Keine Vor-Immuntherapie (außer ALK/PIK3CA)
- Vortherapie erfolgt

Zentren

Heidelberg, Mainz, Tübingen, Lübeck, Würzburg, Berlin, München-TUM, (Dresden)

Kommentare

- Einschluss mit lokalem Panel möglich nach Diskussion im Heidelberger Panel-Board
- AKT/MTOR aktuell geschlossen, dafür jedoch neuer PI3K-Arm mit Inavolisib

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*“)
- Vernetzung der **Arbeitsebene** der deutschen MTBs; diese auch **Hauptverantwortliche** im Hinblick auf Vorbereitung/Durchführung/Publikation
- **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.