

TEAM-D (Transsektorale MTB-Plattform Deutschland)

Kurzprotokoll der sechsten Sitzung vom 19.03.2024

Tumormutationslast

Übersicht

ZUSAMMENFASSUNG	2
ÜBERSICHT ÜBER DIE ABSTIMMUNGSERGEBNISSE	3
WEITERE SCHRITTE & FOLGETERMINE	4
KEAP1 (DIENSTAG, 07.05.2024 15 UHR).....	4
N.N. (DIENSTAG, 02.07.2024 15 UHR)	4
N.N. (DIENSTAG, 03.09.2024 15 UHR)	4
TEILNAHME & WEITERES	4
DISKUSSION DER EXEMPLARISCHEN PATIENTENFÄLLE	5
FALL 1: MAGENKARZINOM (10.2 MUT/MB, ARID1A-MUTATION, PD-L1 NEGATIV).....	5
FALL 2: CUP (11.8 MUT/MB, ERBB2-MUTATION + AMPLIFIKATION, HRD)	6
FALL 3: KOLOREKTALES KARZINOM (10.9 MUT./MB)	8
FALL 4: PLEOMORPHES DERMALES SARKOM (48.6 MUT./MB)	9
FALL 5: SPEICHELDRÜSENKARZINOM (13.9 MUT./MB, HRD)	10
FALL 6: GLIOBLASTOM (263 MUT./MB)	11
DISKUTIERTER STUDIEN	12
KEYNOTE-158.....	12
CRAFT (NCT-PMO-1602).....	13
IDEE	14

Zusammenfassung

Teilnehmer

38 Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen aus 16 verschiedenen deutschsprachigen Universitätskliniken sowie 5 nicht-universitären Krankenhäusern oder medizinischen Praxen. Die Vorbereitung und Durchführung der Sitzung erfolgte gemeinsam mit dem Team der SLK-Kliniken Heilbronn.

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 erhöhter Tumormutationslast (TMB) wurden durch das Organisationsteam vorgestellt. Die Studienoptionen sind begrenzt, Optionen im Rahmen von Basket-Studien bestehen aktuell im Rahmen des Immunevasionsarms der CRAFT-Studie und im Rahmen der KEYNOTE-158 Studie in München (München-TUM). In der CRAFT-Studie wird die letztendliche Entscheidung zum Studieneinschluss über das Heidelberger Panel-Board getroffen, ggf. muss hier die TMB über 10 Mut/ Mb zentral bestätigt werden (KEYNOTE-158: immer Bestätigung über FMI-Panel). Details sind am Ende des Protokolls hinterlegt.

Therapeutisch kommen für die Alterationen insbesondere Checkpointinhibitoren in Frage. Im Rahmen der Sitzung wurden einige der häufigsten auftretenden und oft zu Diskussionen führenden klinischen Situationen diskutiert. Insgesamt bestand unter den Teilnehmern eine deutlich positive Neigung hinsichtlich einer Therapieempfehlung bei erhöhter TMB.

Im Rahmen der aktuellen Sitzung wurden – anders als in älteren Sitzungen, in denen zu jedem Fall nach Diskussion eine Abstimmung erfolgte – erstmals zu jedem Fall zwei Abstimmungen durchgeführt, eine davon vor der Diskussion und eine danach, um die Beeinflussung möglichst gering zu halten und den Effekt der Diskussion zu dokumentieren.

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

Entität	Biomarker	vor/nach Diskussion	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
Magenkarzinom	10.2 Mut./Mb	vor	70%	0%	30%
		nach	84%	0%	26%
CUP	11.8 Mut./Mb	vor	59%	13%	27%
		nach	72%	4%	24%
Kolorekt. Karzinom	10.9 Mut./Mb	vor	28%	40%	32%
		nach	15%	45%	40%
Pleom. derm. Sarkom	48.6 Mut./Mb	vor	72%	4%	20%
Speicheldrüsenkarzinom	13.9 Mut./Mb	-	-	-	-
Glioblastom	263 Mut./Mb	vor	62%	8%	29%
		nach	63%	18%	18%

Weitere Schritte & Folgetermine

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

KEAP1 (Dienstag, 07.05.2024 15 Uhr)

zusammen mit CIO-ABDC

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

N.N. (Dienstag, 02.07.2024 15 Uhr)

zusammen mit N.N.

Zoom-Link folgt, [Outlook](#)

Themenwünsche gerne ans Organisationsteams, Links folgen

N.N. (Dienstag, 03.09.2024 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: Magenkarzinom (10.2 Mut/Mb, ARID1A-Mutation, PD-L1 negativ)



Fallbeispiel 1: Magenkarzinom mit TMB-H und ARID1A-Mutation

Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
weiblich, 76 J Primärtumor, 04/2023	40%	iPH Heidelberg: TruSight Tumor 500 und TST-170 RNA Panel
Klinischer Verlauf		
04/2023: ED eines schlecht differenzierten distalen Magencorpuskarzinoms 06/2023: Geplante Resektion, intraoperativ jedoch Infiltration Mesocolon transversum und Peritonealcarcinose des Mesocolon transversum T4 N0 M1 (PER) 07/2023-09/2024: FOLFOX 6		
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese		
keine		



Fallbeispiel 1: Magenkarzinom mit TMB-H und ARID1A-Mutation

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
10,2 Var/Mb	MSS (2,42%)	0%	0	0
SNVs/Indels				Kopienzahlveränderungen
Gen	Variante (Position)	Allelfrequenz	Effekt	Keine relevanten CNVs
ARID1A	p.Gln553*	5,1 %	deletär	Splicevarianten/Translokationen
ARID1A	p.Tyr1734*	7,9 %	deletär	Kein Nachweis
ALK	p.Arg184*	49,6 %	deletär	Weitere IHCs/genet. Testung
DNMT3A	p.sp1?	29,6 %	Vermutlich deletär	Her2neu: negativ (0%)
ARID2	p.sp1?	7,8 %	Vermutlich deletär	

Bei der ersten Fallvorstellung ging es um eine Patientin mit PD-L1 negativem, mikrosatellitenstabilem Magenkarzinom und einer TMB, die mit 10,2 Mut/Mb nur knapp oberhalb des Cutoff von 10 Mut/Mb lag. Zusätzlich bestanden zwei deletäre Mutationen in ARID1A und eine Mutation in ARID2.

Im Laufe der Diskussion wurde unter anderem geäußert, dass die Kombination aus gering erhöhter TMB und den Mutationen in ARID1A und ARID2 in der Gesamtkonstellation zu einer positiven Bewertung hinsichtlich des Einsatzes einer Immuntherapie führen könnte.

Sowohl vor, als auch nach der Diskussion zeigte sich eine deutliche Mehrheit der Teilnehmer positiv im Hinblick auf den Einsatz eines Checkpointinhibitors in dieser Konstellation. Das positive Ergebnis wurde nach der Diskussion sogar noch etwas eindeutiger.

Entität	Biomarker	vor/nach Diskussion	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
Magenkarzinom	10.2 Mut./Mb	vor	70%	0%	30%
		nach	84%	0%	26%

Fall 2: CUP (11.8 Mut/Mb, ERBB2-Mutation + Amplifikation, HRD)


Fallbeispiel 2: CUP-Syndrom

Fallbeispiel 2: CUP-Syndrom

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Männlich, 68 J	OP Präparat 06/2023	65%	CeGaT (TUM01, STR)
Klinischer Verlauf			
06/2021: Indolente Schwellung im Bereich der linken Leiste			
08/2021: Progredienter Befund			
03.11.2021: LK-Biopsie inguinal links, Histologie: LK-Kapsel infiltriert, nicht überschritten, gering differenziertes, stark polymorphzelliges und riesenzelliges sehr stark proliferationsaktives (ki-67 80 %), Adenokarzinom (G3), Keine Zuordnung zu einem Primärtumor			
12/2021-04/2022: Therapie im Rahmen des CUPISCO-Prüfprotokolls mit Paclitaxel/Carboplatin			
26.04.2022: CT TAB: CR			
15.03.2023: isolierter Progress rechts inguinal/ iliakal			
05-06/2023: Strahlentherapie inguinal rechts			
06/2023: PD, Explorative Laparoskopie, Omentumteilresektion, Seit-zu-Seit Gastrojejunostomie; Histologie: Netzgewebe mit bis zu 2,7 cm großen Herden einer Peritonealkarzinose eines Adenokarzinoms. Immunhistologisch kein Hinweis auf primär Lokalisation des Adenokarzinoms			
06/2023-10/2023: Carboplatin/Gemcitabine			

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
11.8 Var/Mb	MSS	n.n	n.n	n.n
SNVs/Indels				
Gen	Variante (Position)	Allelfrequenz	Effekt	
ERBB2	c.929C>T, p.S310F	0,81	Activating	Kopienzahlveränderungen
HLA-B	c.553G>T, p.E185*	0,06	Inactivating	ERBB2 amp (5 Kopien)
HLA-C	c.553G>T, p.E185*	0,08	Inactivating	Spleißvarianten/Translokationen
Weitere IHCs/genet. Testung				
Keine Keimbahnmutation				
Kein Nachweis				
Sonstiges				
Hinweis auf HRD (Score 57)				
Sonstiges				
Hinweis auf eine Infektion mit HPV				

Im zweiten Fall wurde ein 68jähriger Patient mit hochproliferativem Adeno-CUP vorgestellt, bei dem sich eine mit 11,8 Mut/ Mb leicht erhöhte TMB bei gleichzeitigem Vorliegen einer aktivierenden Her2-Mutation (S310F) und Her2-Amplifikation und eines positiven HRD-Scores zeigte. Darüber hinaus war die Erkrankung p16-positiv.

In der Diskussion ging es neben der grundsätzlichen Frage nach der Indikationsstellung zum Einsatz eines Checkpointinhibitors besonders darum, welches Target hier priorisiert werden sollte. Die Mehrzahl der Teilnehmer sprach sich hier primär für einen Checkpointinhibitor aus, insbesondere in Anbetracht der Kombination aus erhöhter TMB und p16-Positivität bei allerdings unbekanntem PD-L1 Status. Eine zusätzliche Option einer Her2-gerichteten Therapie wurde eher nachrangig priorisiert, auch in Anbetracht der Tatsache, dass die Mutation in der extrazellulären Domäne verortet war. Hinsichtlich einer Erhaltungstherapie nach zweimalig fast kompletter Remission auf platinhaltige Therapie wurde auch die Option einer PARP-Inhibition diskutiert. Hier wurde durch einige Teilnehmer Zurückhaltung geäußert, da im vorliegenden Fall kein eindeutiger Hinweis auf das Vorliegen einer BRCA-abhängigen Entität bestand und damit der mögliche klinische Benefit als eher gering eingestuft wurde. Andererseits wurde die Meinung geäußert, dass der PARP-Inhibitor als therapeutische Option nach Platin gegeben werden müsste und es somit die einzige Therapie wäre, die rein situativ später nicht mehr zum Einsatz kommen könnte.

In der Abstimmung zeigte sich sowohl vor, als auch nach der Diskussion eine eindeutige grundsätzliche Befürwortung einer Therapie mit einem Checkpointinhibitor, die durch die Diskussion eher verstärkt wurde. Die Frage der Priorisierung der Therapien wurde nicht gesondert gestellt.

Entität	Biomarker	vor/nach Diskussion	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
CUP	11.8 Mut./Mb	vor	59%	13%	27%
		nach	72%	4%	24%

Fall 3: Kolorektales Karzinom (10.9 Mut./Mb)



Fallbeispiel 3: Kolorektales Karzinom mit TMB-H



Fallbeispiel 3: Kolorektales Karzinom mit TMB-H

Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Weiblich, 61 J	Fermetastase (LYM)	CeGaT TUM01
Klinischer Verlauf		
09/2023: ED 09/2023: FOLFOX-6/Bevacizumab		
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese		
keine		

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
10,9 Var/Mb	MSS	n.n	n.n	n.n
SNVs/Indels				
Gen	Variante (Position)	Allelfrequenz	Effekt	
ASXL1	c.841C>T, p.Q281*	0,13	Inactivating	
KRAS	c.180_181delinsAA, p.Q61K		Activating	
TP53	c.743G>A, p.R248Q und LOH	0,38	Function Changed	
Weitere IHCs/genet. Testung				
Keine Keimbahnmutation				
Spleißvarianten/Translokationen				
Keine detektiert				
Kopienzahlveränderungen				
MYC amp (5 Kopien)				
Sonstiges				
-				

Im dritten Fall ging es um eine 61 jährige Patientin mit mikrosatellitenstabilem Kolonkarzinom, die noch in der Erstlinientherapie sequenziert wurde (somit noch ausstehende Standardtherapie). In der Sequenzierung zeigte sich neben einer mit 10,9 Mut/Mb geringgradig erhöhten TMB unter anderem auch eine KRAS Q61K Mutation.

Der Fall wurde unter der Annahme diskutiert, dass die leitliniengerechte Therapie erschöpft wäre. Hier zeigte sich die relativ einhellige Meinung gegen einen Einsatz von Pembrolizumab in Anbetracht der schlechten Daten zum mikrosatellitenstabilen Kolonkarzinom insbesondere aus der KEYNOTE-158 Studie. Als ergänzende nicht-Biomarker-stratifizierte Optionen wurden die Daten der LEAP-005 Studie zum Einsatz von Pembrolizumab/ Lenvatinib und der Einsatz von Nivolumab/ Ipilimumab/ Regorafenib (PMID 36892833) genannt.

In der Abstimmung zeigte sich sowohl vor, als auch nach der Diskussion eine eher ablehnende Haltung der Teilnehmer gegenüber dem Einsatz eines Checkpointinhibitors, die nach der Diskussion sogar etwas eindeutiger war.

Entität	Biomarker	vor/nach Diskussion	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
Kolorekt. Karzinom	10.9 Mut./Mb	vor	28%	40%	32%
		nach	15%	45%	40%

Fall 4: Pleomorphes dermales Sarkom (48.6 Mut./Mb)



Fallbeispiel 4: Pleomorphes dermales Sarkom mit TMB-H



Fallbeispiel 4: Pleomorphes dermales Sarkom mit TMB-H

Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel	
Weiblich, 83 J	Primärtumor, 08/2022	80%	Molekularpathologie BW (Prof. Sipos)
Klinischer Verlauf			
02/2022: Exzision atypisches Fibroxantom			
08/2022: Nachresektion Tumorränder, Nachresektion gesamtes Periost der Kalotte, Histologie pleomorphes dermales Sarkom pT1 Lo V0 Pn0 R0			
01/2023: Entfernung Metastase präaurikulär links, im CT 2 suspekter Herde PUL			
02-03/2023: Adjuvante Radiotherapie der Resektionsstellen			
03/2023: stereotaktische Bestrahlung der 2 pulmonalen Metastasen			
02/2023-03/2023: Bestrahlung			
06/2023: PD			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			
2006: monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz			

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
48,61 Var/Mb	MSS	< 1%	4	3%

1.) Mutationen

Gen	Kategorie	Transcript-ID	Exon	Variante	Allelfrequenz [%]	Biologischer Effekt
ATR	TSG	NM_001184.4	32	c.5441del, p.R1814KfsTer10	14,4	Inaktivierend, onkogen
CSMD3	TSG	NM_198123.2	25	c.4143C>A, p.C1381*	36,4	Inaktivierend, onkogen
KMT2D	TSG	NM_003482.4	49	c.15423del, p.C5142VfsTer5	42,7	Inaktivierend, onkogen
NOTCH3	TSG	NM_000435.3	33	c.6344del, p.P2115LfsTer34	43,2	Inaktivierend, onkogen
TNFAIP3	TSG	NM_001270507.2	7	c.1187_1188insC, p.M396fsTer11	77,8	Inaktivierend, onkogen
TP53	TSG	NM_000546.6	7	c.733G>T, p.G245C	34,9	Inaktivierend, onkogen
TP53	TSG	NM_000546.6	6	c.660T>A, p.Y220*	39,4	Inaktivierend, onkogen

Spleißvarianten/Translokationen

nicht detektiert

SNVs/Indels

nicht detektiert

Weitere IHCs/genet. Testung

keine

Im vierten Fall ging es um eine 83jährige Patientin mit pleomorphem dermalem Sarkom und deutlich erhöhter TMB ohne weitere mögliche targetierbare Alterationen und zusätzlich CPS 4.

In diesem Fall wurde aufgrund des Zeitmangels und der relativ eindeutigen Situation nur einmal abgestimmt, es zeigte sich eine deutliche Neigung zum Einsatz eines Checkpointinhibitors in dieser Situation.

Entität	Biomarker	vor/nach Diskussion	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
Pleom. derm. Sarkom	48.6 Mut./Mb	vor	72%	4%	20%

Fall 5: Speicheldrüsenkarzinom (13.9 Mut./Mb, HRD)



Fallbeispiel 5: Speicheldrüsenkarzinom mit TMB-H



Fallbeispiel 5: Speicheldrüsenkarzinom mit TMB-H

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Männlich, 87J	Primärtumor 04/2023	70%	CeGaT (TUM01, STR)
Klinischer Verlauf			
04/2023: Operation LK-Biopsie cervical links und Probenentnahme Parotis bei Schwellung am Hals links und Armschwellung links; Histologie: gering differenziertes Adenokarzinom (Speicheldrüsen-CA) 07/2023: Beginn mit einer Therapie mit Bicalutamid 150 mg täglich			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			
anamnestisch Prostatakarzinom			

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
13,9	MSS	n.n	n.n	n.n

SNV - Somatisch				Spleißvarianten/Translokationen
Gen	Variante (Position)	Allelfrequenz	Effekt	
ARID1A	c.6121dup, p.V2041Gfs*58	0,16	Probably Inactivating	Keine Detektion
CDH1	c.2123delC, p.P708Lfs*14	0,33	Inactivating	
POLQ	c.5571_5587del, p.E1857Dfs*4	0,09	Inactivating	Weitere IHCs/genet. Testung
PTEN	c.57_71del, p.G20_D24del	0,28	Probably Inactivating	
PTEN	c.165A>G, p.K62R	0,12	Inactivating	- Positivität von 20% der Tumorzellen für den Androgenrezeptor in der IHC - HER2 negativ, PSA negativ, OR und PR negativ
TP53	c.626_627delGA, p.R209Kfs*6	0,25	Inactivating	

CNV - Somatisch						Sonstiges
Gene	Chromosom	Copy Number	DNA Change Type	CNV Size	Effekt	
AKT1	chr14	5	amp	non-focal	Activating	Hinweis auf (HRD Score 58)
MSH6	chr2		del	focal	Inactivating	

Aufgrund des Zeitmangels konnte der Fall nicht mehr diskutiert werden.

Entität	Biomarker	vor/nach Diskussion	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
Speicheldrüsenkarzinom	13.9 Mut./Mb	-	-	-	-

Fall 6: Glioblastom (263 Mut./Mb)

TEAM-D Fallbeispiel 6: ZNS-Tumor mit TMB-H

TEAM-D Fallbeispiel 6: ZNS-Tumor mit TMB-H

Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
weiblich, 43 08/2023 (vor Aufnahme der Therapie mit Temozolomid)	n.n	CanCell NGS-Analyse der Universität Marmara,
Klinischer Verlauf		
08/2023: im Rahmen Urlaub in der Türkei: Erstdiagnose Hirntumor, weit fortgeschritten, am ehesten Glioblastom ZNS-WHO-Grad 4, als nicht operabel eingestuft (Histologie und NGS-Analyse in Istanbul)		
09/2023: Rückkehr nach Deutschland und Planung kombinierte Radiochemotherapie, zunächst ambulant; 11.9.2023 stationäre Aufnahme mit neurolog. Verschlechterung, Unfähigkeit zu laufen, Besserung auf Dexa		
09/2023-10/2023: unter stationären Bedingungen Durchführung der Radiochemotherapie bis Ende Oktober 2023		
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese		
keine		

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
263,7 mut/Mb	stabil (3,64%)	n.n	n.n	n.n
TEST RESULTS				
Gene	Variant	Variant Coordinates	Variant Type	Classification
TP53	p.Arg158His	c.473G>A (hg19) chr17:7578457 C>T	SNV - Missense Variant	Likely Oncogenic OP4, OS3, OP1
TP53	p.Arg306Ter	c.916C>T (hg19) chr17:7577022 G>A	Stop-gained Variant	Likely Oncogenic OP4, OV51
PTEN*	p.Arg173His	c.518G>A (hg19) chr10:89711900 G>A	SNV - Missense Variant	Likely Oncogenic OP4, OS3, OP1
NF1	p.Trp287Ter	c.801G>A (hg19) chr17:29509596 G>A	Stop-gained Variant	Oncogenic OP4, OV51, OM1
NF1	p.Gln853Ter	c.2557C>T (hg19) chr17:29556180 C>T	Stop-gained Variant	Oncogenic OP4, OV51, OM1
* Germline presence of the variant could not be excluded.				
Speißvarianten/Translokationen		Kopienzahlveränderungen		Weitere IHCs/genet. Testung
keine		keine		ATRX erhalten, MGMT methyliert

Im letzten Fall wurde eine 43 jährige Patientin mit Glioblastom besprochen, die eine mit 263 Mut/Mb deutlich erhöhte TMB auch vor Einsatz eines Aklans zeigte. Hier wurde unter den Teilnehmern über die Korrektheit des molekularpathologischen Befundes aus der Türkei diskutiert. Der Befund konnte aufgrund der geringen Materialmenge nicht überprüft werden.

Hier sprach sich in Anbetracht der fehlenden therapeutischen Optionen eine deutliche Mehrheit der Teilnehmer für den Einsatz eines Checkpointinhibitors aus, in der Diskussion wurde dann aber auch das schon mehrfach diskutierte Thema der fehlenden Wirksamkeit von Checkpointinhibitoren bei Glioblastomen diskutiert, auch in diesem Fall konnte trotz der hohen TMB kein Ansprechen erzielt werden.

Entität	Biomarker	vor/nach Diskussion	Empfehlung	Keine Empfehlung	Enthaltung
Glioblastom	263 Mut./Mb	vor	62%	8%	29%
		nach	63%	18%	18%

Diskutierte Studien

KEYNOTE-158

[ClinicalTrials](#)

Studienlandschaft Tumormutationslast KEYNOTE-158

Monotherapie Pembrolizumab

Einschlusskriterien

- TMB > 10 Mut./Mb in F1CDx
- Solide Tumorerkrankung nach Progress unter mind. einer Therapielinie

Zentren

München-TUM

Kommentare

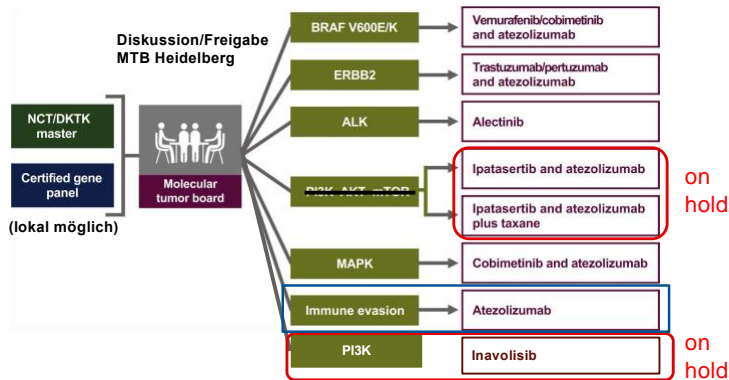
- FMI CDx zum Studieneinschluss

CRAFT (NCT-PMO-1602)

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

Studienlandschaft Tumormutationslast

CRAFT (NCT-PMO-1602, DKTK/IIT)



Einschlusskriterien

- austerapiertes 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.