

TEAM-D (Transsektorale MTB-Plattform Deutschland)

AIO-TF/YMO-0323

Kurzprotokoll der siebten Sitzung vom 07.05.2024

KEAP1

Übersicht

| ZUSAMMENFASSUNG | 2 |
|---|----|
| WEITERE SCHRITTE & FOLGETERMINE | 4 |
| INDIKATION ZUR RE-BIOPSIE I (DIENSTAG, 02.07.2024 15 UHR)INDIKATION ZUR RE-BIOPSIE II (DIENSTAG, 03.09.2024 15 UHR) | |
| TEILNAHME & WEITERES | 4 |
| DISKUSSION DER EXEMPLARISCHEN PATIENTENFÄLLE | 5 |
| FALL 1: NSCLC FALL 2: ANAPLASTISCHES SCHILDDRÜSENKARZINOM FALL 3: CUP FALL 4: UROTHELKARZINOM DER HARNBLASE FALL 5: SARKOMATOID DEDIFF. PLATTENEPITHEL-CA DER VULVA | |
| DISKUTIERTE STUDIEN | 10 |
| IDEE | 11 |



Zusammenfassung

Teilnehmer

47 Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen aus 19 verschiedenen deutschsprachigen Universitätskliniken sowie 4 nicht-universitären Krankenhäusern oder medizinischen Praxen. Die Vorbereitung und Durchführung der Sitzung erfolgte gemeinsam mit dem Team des CIO-ABCD.

Ausgangslage und weitere Projektplanung

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 in der Regel vorzuziehen war. Darüber hinaus waren die Teilnehmer der Ansicht, dass eine Therapie innerhalb klinischer Studien bei gleicher klinischer Eignung der Off-Label-Behandlung vorzuziehen war. Im Rahmen der aktuellen Sitzung war dabei der Ansatz im Vergleich zu den vorherigen Sitzungen etwas anders, da es hier in der Regel nicht um eine zielgerichtete Therapie, sondern um den Umgang mit Resistenzmutationen ging.

Rekrutierende Studien zu KEAP1-Varianten sind in Deutschland aktuell nicht verfügbar.

Anstelle einer Studienvorstellung wurde durch Matthias Scheffler aus Köln zu Anfang ein Kurzvortrag zur molekularen Grundlage und klinischen Bedeutung von KEAP1-Varianten gehalten, im Anschluss wurden mehrere klinische Situationen diskutiert. Das Organisationsteam und die Teilnehmer danken nochmal ganz herzlich für diesen Einführungsvortrag. Er kann auf dem (sehr empfehlenswerten!) Youtube-Channel von Matthias Scheffler, so wie viele weitere Vorträge zu NSCLC und zielgerichteten Therapien, abgerufen werden: https://www.youtube.com/watch?v=ESKAnu4p0YQ.

Abstimmungen wurden in der Sitzung nicht durchgeführt, es erfolgte ein reiner Austausch.

Im Verlauf der Vorbereitung der Sitzung und während der Diskussion wurde deutlich, dass klinische Daten zu KEAP1-Varianten außerhalb des Lungenkarzinoms nicht verfügbar sind. Daher wurde besprochen, aus der Gruppe heraus eine retrospektive Fallsammlung zu Patienten mit KEAP-1 mutierten soliden Tumoren (außer NSCLC) über die deutschen MTBs durchzuführen. (Anmerkung zum Zeitpunkt der Protokollerstellung: hierzu hat sich mittlerweile eine Projektteam bestehend aus Martin Kirschner, Ilektra Mavroeidi, Nadina Ortiz-Brüchle, Ina Pretzell und Matthias Scheffler zusammengefunden. Bisher haben 14 Standorte ihre



Teilnahmebereitschaft signalisiert. Das Projekt läuft unter dem Namen "KEAP-GRACE". Weitere Standorte sind herzlich eingeladen, Kontaktaufnahme über Ina Pretzell).



Weitere Schritte & Folgetermine

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

Indikation zur Re-Biopsie I (Dienstag, 02.07.2024 15 Uhr)

Zoom, Outlook

Themenwünsche gerne ans Organisationsteams, Links folgen

Indikation zur Re-Biopsie II (Dienstag, 03.09.2024 15 Uhr)

Zoom, Outlook

Themenwünsche gerne ans Organisationsteams, Links folgen

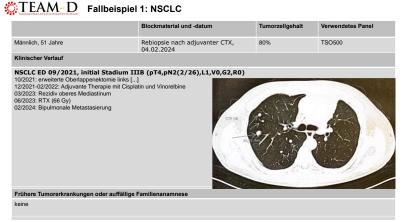
Teilnahme & weiteres

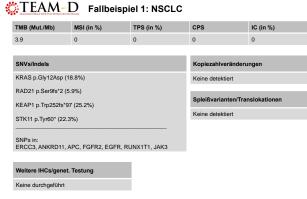
- Falls noch nicht geschehen: Eintragung in den E-Mail-Verteiler (Versand der Einladungen und Folien der Fälle): https://forms.gle/TMvsKzPpRwC4bhME6 (verlinkt unter https://team-deutschland.org)
- Weiterleitung der Einladung an Interessierte
- Wenn Studien bei Ihnen am Standort rekrutieren, welche zum 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: NSCLC



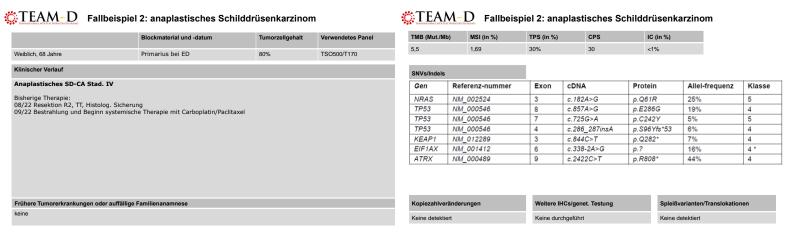


Im ersten Fall ging es um einen Patienten mit Adenokarzinom der Lunge, der nach initial kurativer Therapie nun eine bipulmonale Metastasierung zeigte. In der Sequenzierung zeigten sich eine KEAP1-Mutation, eine KRAS G12D Mutaton, eine STK11 Mutation und eine RAD21 Mutation.

Hier wurde zunächst insbesondere diskutiert, ob KEAP1-Mutationen über die verschiedenen MTBs eigentlich zu irgendeiner Therapieentscheidung beitragen, oder schlicht zur Kenntnis genommen werden. Diesbezüglich äußerten einige Teilnehmer, dass die Substanz bisher keine Rolle in der Therapieentscheidung spiele. Es wurde aber auch angebracht, dass sich in posthoc Analysen u.a. der POSEIDON-Studie (Peters et al., WCLC 2022) ein verbessertes Ansprechen KEAP1-mutierter Tumoren unter der Kombination aus Durvalumab/ Tremelimumab/ Chemotherapie im Vergleich zu Durvalumab/ Chemotherapie oder Chemotherapie alleine zu zeigen schien (nicht signifikant). Daher wurde auch argumentiert, dass im vorliegenden Fall eine Empfehlung für eine Kombination aus CTLA4-Antikörper, PD-1 Antikörper und Chemotherapie ausgesprochen werden könnte, die beim Lungenkarzinom in der palliativen Erstlinientherapie in Form von Ipilimumab/ Nivolumab/ Chemotherapie ja zulassungs- und leitlinienkonform verfügbar wäre.



Fall 2: anaplastisches Schilddrüsenkarzinom



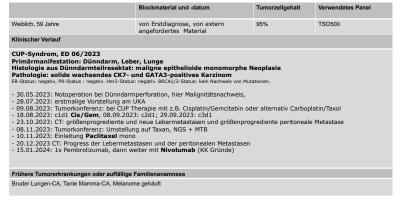
Im zweiten Fall wurde eine Patientin mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom unter der Erstlinientherapie mit Bestrahlung und anschließender Chemotherapie mit Carboplatin/ Paclitaxel diskutiert. In der Sequenzierung zeigte sich die KEAP1-Mutation neben einigen anderen Alterationen (u.a. NRAS, TP53). Zusätzlich bestand ein positiver PD-L1 Status.

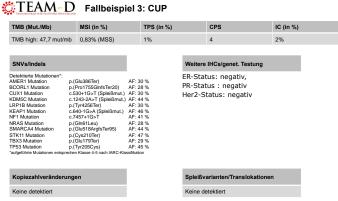
Hier wurde diskutiert, ob die KEAP1-Mutation gegen eine zulassungsüberschreitende, nicht Biomarker-stratifizierte Therapie mit Pembrolizumab/ Lenvatinib sprechen könnte. In Anbetracht der Malignität der Erkrankung und der äußerst begrenzten therapeutischen Optionen gab es hier keinen Teilnehmer, der sich gegen einen Therapieversuch aussprach. Durch eine Teilnehmerin wurde hier auch noch die Option eines Therapieversuchs mit Sorafenib genannt.



Fall 3: CUP





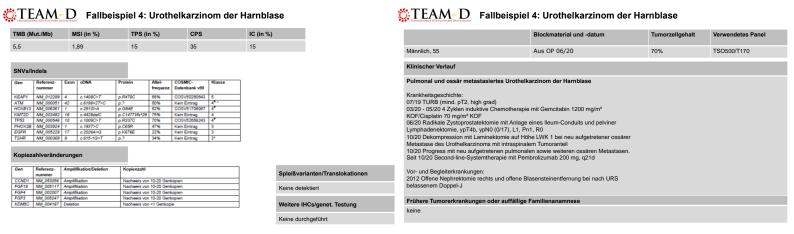


Im dritten Fall wurde eine Patientin mit chemotherapierefraktärem CUP-Syndrom besprochen, die eine TMBhigh mit diversen Mutationen zeigte, u.a. eine KEAP1-, eine STK11- und eine SMARCA4-Mutation.

Hier wurde im Verlauf der Diskussion auch die Möglichkeit der Differentialdiagnose eines SMARCA4-defizienten Tumors diskutiert. Darüber hinaus wurde die Option einer Checkpointinhibitortherapie in dieser Situation beleuchtet. Die Teilnehmer waren sich einig, dass in dieser Situation die Bedeutung der Einzelmutationen letztlich unklar zu bewerten ist und ein Checkpointinhibitor beantragt werden sollte. Es wurde ergänzend die Diskussion geführt, ob hier eine kombinierte CTLA4-/ PD-1 Inhibition erwogen werden könnte. Diesbezüglich könnte mit den Daten der ChecUP Studie argumentiert werden, die zwar aufgrund schlechter Rekrutierung vorzeitig beendet wurde, in der aber die Patienten mit TMBhigh sehr gut auf die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab ansprachen (5 Patienten, davon 3 mit Ansprechen, ORR 60%).



Fall 4: Urothelkarzinom der Harnblase

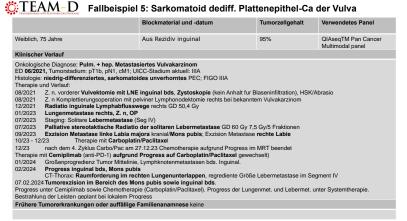


Im vierten Patientenfall ging es um einen Patienten mit Urothelkarzinom, der bereits im Jahr 2020 im MTB vorgestellt wurde (entsprechund unter noch gänzlich anderen therapeutischen Optionen).

Hier bestand Einigkeit, dass trotz mögicherweise schlechteren Ansprechens die leitliniengerechte Therapie mittels Checkpointinhibition nicht verlassen werden sollte.



Fall 5: Sarkomatoid dediff. Plattenepithel-Ca der Vulva





Falldiskussion aus Zeitgründen ausgefallen.



Diskutierte Studien

Für solide Tumorerkrankungen mit KEAP1-Mutation sind aktuell keine rekrutierenden Studien in Deutschland verfügbar.



Idee





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

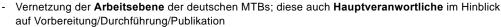


Konzept

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.