

TEAM-D (Transsektorale MTB-Plattform Deutschland)

Kurzprotokoll der vierten Sitzung vom 05.12.2023: Non-BRCA HRD

Übersicht

ZUSAMMENFASSUNG	2
ÜBERSICHT ÜBER DIE ABSTIMMUNGSERGEBNISSE	3
WEITERE SCHRITTE & FOLGETERMINE	4
NF1/2 UND MEK1/2 (DIENSTAG, 30.01.2024 15 UHR)	4
TEILNAHME & WEITERES	4
DISKUSSION DER EXEMPLARISCHEN PATIENTENFÄLLE	5
FALL 1: ATM-MUTATION UND ANSPRECHEN AUF PLATINTHERAPIE FALL 2: HRD-POSITIVITÄT OHNE SPEZ. GENNACHWEIS FALL 3: SPALB2-MUTATION (DUKT. PANKREASKARZINOM) FALL 4: RAD51D-MUTATION BEI NICHT-PLATINABHÄNGIGER ENTITÄT FALL 5: CHEK2-MUTATION BEI PROSTATAKARZINOM FALL 6: BAP1-MUTATION BEI ADENO-CUP	6 8 9
DISKUTIERTE STUDIEN	11
PARPI BEI PÄDIATRISCHEN TUMOREN	11
IDEE	12



Zusammenfassung

Teilnehmer

34 Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen aus 19 verschiedenen deutschsprachigen Universitätskliniken sowie 5 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 Non-BRCA Mutationen oder positivem HRD-Status wurden durch das Organisationsteam vorgestellt. Die Studienoptionen sind sehr begrenzt, Optionen im Rahmen von Basket-Studien bestehen aktuell nur für pädiatrische Tumoren mit HRR-Mutation. Details sind am Ende des Protokolls hinterlegt. Ergänzend endete Mitte 2023 die Rekrutierung in die TOP-ART-Studie, die Ergebnisse sind noch ausstehend.

Therapeutisch kommt derzeit für HRR-Mutationen nur die Gabe eines PARP-Inhibitors (PARPi) infrage. Im Rahmen der Sitzung wurden die häufigsten auftretenden und oft zu Diskussionen führenden Mutationen diskutiert. Eine Mehrheit der Teilnehmer sprach sich im Hinblick auf den Einsatz eines PARP-Inihbitors bei Vorliegen von PALB2- und RAD51-Mutationen, sowie bei positivem HRD-Score für den Einsatz eines PARP-Inhibitors aus, während sich bei ATM-, BAP1- und CHEK2-Mutationen eine deutliche Mehrheit eher zurückhaltend äußerte.

Eine detailliertere Veröffentlichung des Diskussionsverlaufs ist geplant (in Kombination mit dem vorangegangenen BRCA1/2-Termin) 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	
PARPi bei ATM	0%	20%	70%	10%
PARPi bei HRD	47%		42%	11%
PARPi bei PALB2	50%	29%	5%	16%
PARPi bei RAD51D	43%	25%	18%	12%
PARPi bei BAP1	5%	10%	80%	5%
PARPi bei CHEK2	5%	16%	72%	5%



Weitere Schritte & Folgetermine

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

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

zusammen mit CCC Charité

Zoom, Outlook

Tumormutationslast (Dienstag, 19.03.2024 15 Uhr)

zusammen mit SLK-Klinik Heilbronn

Zoom-Link folgt, Outlook

N.N. (Dienstag, 07.05.2024 15 Uhr)

zusammen mit N.N.

Themenwünsche gerne ans Organisationsteams, Links folgen

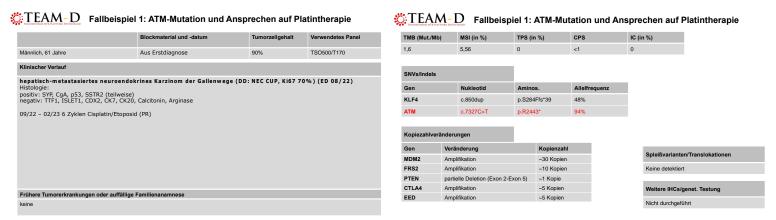
Teilnahme & weiteres

- 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 <u>info@team-deutschland.org</u>



Diskussion der exemplarischen Patientenfälle

Fall 1: ATM-Mutation und Ansprechen auf Platintherapie



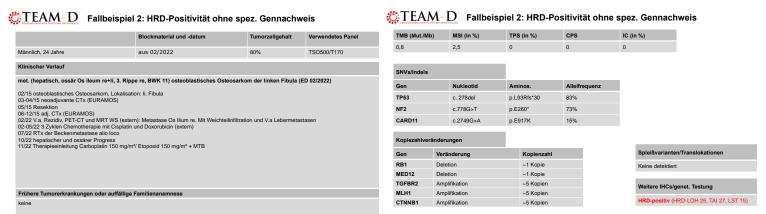
Im ersten Fall ging es um einen Patienten mit neuroendokrinem Karzinom mit unbekanntem Primarius, der auf die platinhaltige Erstlinientherapie mit Cisplatin/Etoposid ansprach. Im Rahmen der Diskussion wurde von mehreren Teilnehmern geäußert, dass der Einsatz von Olaparib aus ihrer Sicht hier - insbesondere in Anbetracht der fehlenden klinischen und allein präklinischen Evidenz für das Entstehen einer HRD - für sie nicht infrage käme. Ein Teilnehmer ergänzte, dass bei ATM-Mutationen ggf. die mögliche Sensitivität gegenüber einer Radiatio bedacht werden sollte (siehe hierzu z.B. Kim et al., 2022; PMID 34082492).

Das Abstimmungsergebnis zeigte eine deutlich ablehnende Haltung der Teilnehmer hinsichtlich des Einsatzes von PARP-Inhibitoren bei ATM-Mutation.

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
PARPi bei ATM	0%	20%	70%	10%



Fall 2: HRD-Positivität ohne spez. Gennachweis



In der zweiten Vorstellung ging es um einen Patienten mit Rezidiv eines Osteosarkoms, der im Rezidiv zunächst etwa fünf Monate von Cisplatin/Doxorubicin profitiert hatte und bei erneutem Progress nun eine zweite platinhaltige Kombinationstherapie erhielt. Es zeigte sich keine Mutation in einem spezifischen HRD-Gen, jedoch ein positiver HRD-Score.

Hinsichtlich dieses Patienten wurde durch mehrere Teilnehmer geäußert, dass der Einsatz eines PARP-Inhibitors zwar vorstellbar wäre, jedoch nur bei erneutem Ansprechen auf die platinhaltige Therapie. Es wurde durch einen Teilnehmer ebenfalls die Meinung geäußert, dass es vermutlich schwierig sein könnte, für eine Erhaltungstherapie eine Kostenzusage zu bekommen, ggf. aber versucht werden könnte, im Progress die Kostenübernahme für eine Therapie mit Temozolomid und Olaparib analog der Daten zum uterinen Leiomyosarkom (Ingham et al., 2023; PMID: 37467452) zu beantragen

Insgesamt zeigte sich in der Abstimmung ein heterogenes Meinungsbild zum Einsatz des PARP-Inhibitors in dieser Situation mit geringfügig mehr positiven als negativen Abstimmungsergebnissen.

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
PARPi bei HRD	47%		42%	11%



Fall 3: sPALB2-Mutation (dukt. Pankreaskarzinom)



Im dritten Patientenfall ging es um einen Patienten mit Pankreaskarzinom und somatischer PALB2-Mutation und gutem Ansprechen auf die Erstlinientherapie mittels FOLFIRINOX. Hier wurde geäußert, dass bei relativ hoher Allelfrequenz der Mutation zunächst untersucht werden sollte, ob es sich um eine Keimbahn-PALB2-Mutation handeln könnte. Insgesamt herrschte Einigkeit darüber, dass bei PALB2-Mutation grundsätzlich der Einsatz eines PARP-Inhibitors infrage käme (verwiesen wurde u.a. auf die Daten von Reiss et al., 2021; PMID 33970687). Es gab aber unterschiedliche Meinungen im Hinblick auf die Frage, ob der Einsatz eines PARP-Inhibitors nur bei Keimbahn- oder auch bei somatischer Mutation erfolgen sollte.

Ferner wurde diskutiert, ob hier ggf. alternativ zu FOLFIRINOX auch der Einsatz von Gemcitabin/Cisplatin als Erstlinientherapie hätte erfolgen können (siehe hierzu O'Reilly et al., 2020; PMID 31976786). Hierzu waren die Meinung uneinheitlich, es gab die ergänzende Information, dass derzeit durch die EORTC genau diese Frage in einer randomisierten Studie adressiert werde.

In der abschließenden Umfrage sprach sich eine Mehrheit der Teilnehmer für einen Einsatz eines PARP-Inhibitors in dieser Situation aus.

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
PARPi bei PALB2	50%	29%	5%	16%



Fall 4: RAD51D-Mutation bei nicht-platinabhängiger Entität

TEAM-D Fallbeispiel 4: RAD51D-Mutation bei nicht-platinabhängiger Entität ### TEAM-D Fallbeispiel 4: RAD51D-Mutation bei nicht-platinabhängiger Entität MSI (in %) TPS (in %) MSS Nicht durchgef. Nicht durchgef. Nicht durchgef. Männlich, 41 Jahre Resektion 2021 Qiagen Pan Cancer Panel 500 Hybrid Klinischer Verlauf SNVs/Indels Therapie & Verlauf
Ehemals anaplastisches Astrozytom links frontal, IDH-mutiert (WHO Grad III), der MGMT-Promotor ist methyllert

Therapie & Verlauf
Ehemals anaplastisches Astrozytom links frontal, IDH-mutiert (WHO Grad III), der MGMT-Promotor ist methyllert

Navigationspestützer mikrochirungische Resektion über vorhandene links frontale osteoplastische Kraniotomie unter 5-ALA Fluoresezenz Duraplastik mit Tachosial maz 5-L1 2021

6 Zykien abgeschiossen adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid
Ehemals rezidiviertes Gemistozytiers Astrozytom noch WHO II*, IDH1-Wildtyp links frontal, ED 06/2013

Links frontale, osteoplastische Craniotomie und navigationskontrollierte, mikrochirungische Tumorresektion und Duraplastik mit Tachosil am 14.06.2013

Radiochemotherapie 05.09.2013 bis 17.10.2013, (Temozolomid, 60 Gy)
Temozolomid (Tag 1-5/28). Fabraschiosenza Gen Nukleotid IDH2 c.516G>T p.R172S 19% RAD51D c.898C>T p.R300* 43% TP53 c.460G>A p.G154S 10% Radiochemotherapie 05.09.2013 bis 17.10.2013, (Temozolonid, 60 Gy) Temozolonid (Tag 1-5/28), 6 abgeschlossene Zyklen bis 06/2014 Rezdiv 10/2017 -10/2017 hemotherapie 23.11.2017 – 22.12.2017 (Temozolomid, 46 Gy) olomid Re-Challenge (Tag 1-5/28), 6 abgeschlossene Zyklen bis 07/2018 Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese Keine detektiert Keine detektiert Keine durchgeführt

Hier ging es um einen Patienten mit viertem Rezidiv eines Astrozytoms (mittlerweile WHO Grad IV) mit Nachweis einer RAD51D-Mutation.

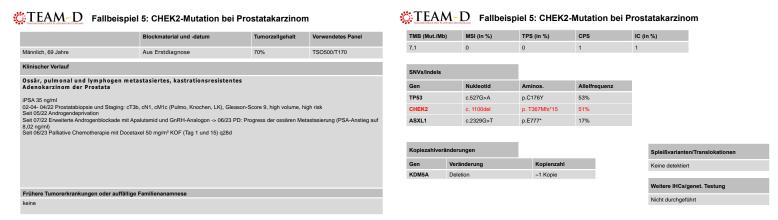
Es wurde die Möglichkeit geäußert, in diesem Fall die Kombination aus Temozolomid und Olaparib einzusetzen.

In der abschließenden Abstimmung zeigte sich eine Mehrheit, die den Einsatz eines PARP-Inhibitors in dieser Situation favorisieren würde.

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
PARPi bei RAD51D	43%	25%	18%	12%



Fall 5: CHEK2-Mutation bei Prostatakarzinom



Als fünfter Fall wurde ein Patient mit metastasiertem, kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom vorgestellt, bei dem sich eine CHEK2-Mutation zeigte.

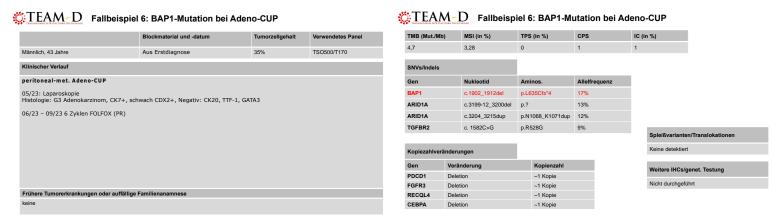
Bei diesem Fall bestand die formale Besonderheit, dass der Einsatz von Olaparib beim Prostatakarzinom aufgrund der breiten Zulassung tatsächlich möglich wäre, durch die anwesenden Teilnehmer wurde der Einsatz aber zurückhaltend bewertet. Es wurde für Tumore mit CHEK2-Mutation ergänzend auf die negativen Daten zu Talazoparib beim Prostatakarzinom aus der TALAPRO-1 (de Bono et al., 2021; PMID 34388386) und der TALAPRO-2 Studie (Agarwal et al., 2023; PMID 37285865), sowie ebenfalls auf die negativen Daten der ebenfalls BRCA-getriebenen Entität Mammakarzinom (Tung et al., 2020; PMID 33119476) verwiesen.

In der abschließenden Umfrage zeigte sich eine deutliche Mehrheit zurückhaltend in Bezug auf den Einsatz eines PARP-Inhibitors bei CHEK2-Mutation.

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
PARPi bei CHEK2	5%	16%	72%	5%



Fall 6: BAP1-Mutation bei Adeno-CUP



Im letzten Fall ging es um einen Patienten mit Adeno-CUP und BAP1-Mutation, sowie gutem Ansprechen auf die platinhaltige Erstlinientherapie.

Hier zeigte sich in den Einzelmeinungen und auch in der Abstimmung eine breite Ablehnung gegenüber dem Einsazt eines PARP-Inhibitors bei BAP1-Mutationen. Ergänzt wurde lediglich, dass hier ggf. evaluiert werden sollte, ob ein erbliches Tumorsyndrom vorliegen könnte.

Thema	Ja	bei biallelischem	Keine	Enthaltung
		Verlust oder HRD	Empfehlung	
PARPi bei BAP1	5%	10%	80%	5%



Diskutierte Studien

PARPi bei pädiatrischen Tumoren

ClinicalTrials



Austauschplattform für wiederkehrende Fragestellungen in deutschen Molekularen Tumorboards

Studienlandschaft

NCT04236414 (Phase 1)

PARP-Inhibitor Olaparib zur Behandlung von progressiven oder rückfälligen soliden Tumoren mit Veränderungen in der homologen Rekombination (HRR)

Olaparib in unterschiedl. Dosierungen bei päd. Tumorpatienten und HRR Mutationen

Entitäten

Pädiatrische Tumore (6 Monate - 18 Jahre)

Zentren

Heidelberg, Mainz



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





- 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 Hauptveranwortliche 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.