

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

Kurzprotokoll der zehnten und elften Sitzung vom
19.11.2024 und 10.12.2024

FGFR1-4

Übersicht

ZUSAMMENFASSUNG	2
ÜBERSICHT ÜBER DIE ABSTIMMUNGSERGEBNISSE	4
WEITERE SCHRITTE & FOLGETERMIN	5
TROP2 TEIL 1 (DIENSTAG, 25.02.2025 15 UHR)	5
TROP2 TEIL 2 (DIENSTAG, 01.04.2025 15 UHR)	5
TEILNAHME & WEITERES	5
DISKUSSION DER EXEMPLARISCHEN PATIENTENFÄLLE	6
FALL 1.1: CHOLANGIOKARZINOM, FGFR2-FUSION	6
FALL 3.1: NEC MIT FGFR1-FUSION	8
FALL 2.2: CHOLANGIOKARZINOM, FGFR2 C382R	9
FALL 2.3: CHOLANGIOKARZINOM, FGFR2/3-AMPLIFIKATION	10
FALL 2.5: GLIOBASTOM, FGFR3 K650E	11
FALL 2.6: DUKT. PANKREASKARZ., CCND1/FGF3/FGF4/FGF19-AMP.	12
DISKUTIERTE STUDIEN	13
IDEE	14

Zusammenfassung

Teilnehmer

59 bzw. 42 Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen aus 19 verschiedenen deutschsprachigen Universitätskliniken sowie 6 nicht-universitären Krankenhäusern oder medizinischen Praxen. Die Vorbereitung und Durchführung der Sitzung erfolgte gemeinsam mit dem Team des UK Freiburg, UK Mannheim sowie der UK Hannover.

Ausgangslage und weitere Projektplanung

4 exemplarische klinische Fälle mit FGFR Mutationen und/oder Amplifikationen sowie 6 weitere Fälle mit FGFR Mutation und/oder Amplifikationen 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.

Folgende verfügbare Studienoptionen wurden vorgestellt:

Basket-of-Baskets (BoB, iBasket-Modul) – Arm Futibatinib mit Armen für FGFR-Mutationen, VUS, Amplifikationen mit/ohne mRNA-Expression.

FIRST-308-Studie – Phase III-Studie bei iCCA nach FGFRi-Versagen (Tinengotinib vs. Physicians' Choice); Rekrutierung an mehreren Zentren in Deutschland.

Zur Darstellung der Komplexität des Themas erfolgten verschiedene wissenschaftliche Impulsvorträge zu Anfang der jeweilige Sitzungen:

- PD Dr. Saborowski (MH Hannover) stellte eine kompakte Einführung in die molekulare Biologie des FGFR-Signalweges vor und beleuchtete relevante Alterationstypen (v.a. FGFR2-Fusionen). Die klinische Bedeutung von FGFR-Fusionen in anderen Entitäten (z.B. Gliome, PDAC) sowie deren therapeutische Ansprechraten und Limitierungen durch Resistzenzen wurden erläutert. Es folgte eine differenzierte Darstellung reversibler vs. irreversibler Inhibitoren sowie kombinatorischer Strategien bei vermuteten Bypassmechanismen.

- Prof. Diederichs (Uniklinik Freiburg) stellte Daten aus einem Hochdurchsatz-Screening vor, bei dem sämtliche theoretisch möglichen Punktmutationen in FGFR1-4 mittels „Saturation Mutagenesis“ getestet wurden. Es konnten zahlreiche bislang nicht klassifizierte Mutationen als aktivierend oder resistenzvermittelnd eingeordnet werden. Eine Kontaktadresse für konkrete Anfragen aus MTBs wurde eingerichtet (fgfr@dkfz.de).

-Dr. Berenbrock stellte die Validierungsplattform des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) vor, mit der Varianten unklarer Signifikanz (VUS) in FGFR-Genen experimentell untersucht werden. Hierbei kommen zellbasierte Modelle (NIH3T3) zum Einsatz, in welche einzelne Mutationen gezielt eingeführt werden. Durch Proliferationsassays, Soft-Agar-Koloniebildung und TKI-Sensitivitätsanalysen lassen sich potenzielle onkogene Wirkungen sowie Therapieansprechen abschätzen. Die Plattform steht deutschen MTBs auf Anfrage zur Verfügung (Kontakt: fgfr@dkfz.de).

Therapeutisch gibt es mittlerweile mehrere verfügbare FGFR-Inhibitoren, mit Daten sowohl für Fusionen als auch Mutationen. In der Diskussion kam jedoch klar heraus, dass insbesondere der Stellenwert der Mutationen und/oder Amplifikationen hinsichtlich einer Prädiktion auf das Ansprechen unklar ist. Weitere Faktoren wie Co-Mutationen, aber die Entität an sich sind hier differenziert zu betrachten. Bzgl. der FGFR 2 und 3 Fusionen bestand Konsens bzgl. einer Inhibition, welche Substanz jedoch aktuell, vor allem in Hinblick auf eine Sequenztherapie, sinnvoller erscheint, bleibt bei fehlenden Daten zur Zeit noch unklar.

In Hinblick auf diese Frage wurde von Frau Maryam Barsch eine retrospektive Registerstudie zur Effektivität von Futibatinib im CCC bei FGFR 1-4 Alterationen im Real-World Setting angekündigt und um Teilnahme von weiteren Zentren geworben.

Übersicht über die Abstimmungsergebnisse

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung oder Enthaltung
FGFR2-Fusionen	Cholangiocarcinom	Pemigatinib 32% Futibatinib 29%	39%
	Pankreaskarzinom	Pemigatinib 36% Futibatinib 21% Lenvatinib 7%	36%
FGFR1-Fusion	NEC	Pemigatinib 11% Futibatinib 18% Lenvatinib 7%	64%
FGFR2-Mutation	Cholangiocarcinom	Pemigatinib 30% Futibatinib 22% Erdafitinib 18% Lenvatinib 4%	26%
FGFR2/3-Amplifikation	Cholangiocarcinom	Erdafitinib 7% Lenvatinib 7%	86%
FGFR3-Mutation	Glioblastom	Erdafitinib 55% Futibatinib 15%	30%
FGF-Amplifikation	Pankreaskarzinom	Pemigatinib 4% Futibatinib 8% Lenvatinib 4%	84%

Weitere Schritte & Folgetermine

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

TROP2 Teil 1 (Dienstag, 25.02.2025 15 Uhr)

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

TROP2 Teil 2 (Dienstag, 01.04.2025 15 Uhr)

[Zoom](#), [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 1.1: Cholangiokarzinom, FGFR2-Fusion

TEAM-D Fallbeispiel 1: Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Weiblich, 43 Jahre	Aus Erstdiagnose	40%	TSO500

Klinischer Verlauf

Primär peritoneal metastasiertes intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
04/2022 ED in Kroatien; Tumorkonferenz (extern); Histologie passend zu CCC. Resektion nicht möglich. Entschluss zur palliativen Systemtherapie mit Gemcitabin/Cisplatin.
05/22-05/23 PR
05-07/23 Gem/Cis/Durvalumab PD

Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese

Intrahepatische Neoplasie der Cervix uteri (Grad II und III) ED 10/22 Z.n. LEEP-Konisation in Lokalanästhesie und Zervixkärrötage 04.10.22. Die CIN III wurde vollständig entfernt.

TEAM-D Fallbeispiel 1: Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
1.6	0	unkn	unkn	unkn

SNVs/Indels

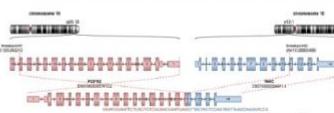
BAP1 (p.F170C) (55.30%)
PBRM1 (p.N1115Kfs*4) (52.1%)

RNA-Fusionstranskripte

FGFR2-WAC RNA-Fusion

Positiv, FGFR2-WAC RNA-Fusion detektiert, s. Kommentar

Gene Pair	Breakpoint 1	Breakpoint 2	Fusion Supporting Panels	Gene 1 Reference Panels	Gene 2 Reference Panels
FGFR2-WAC	chr10:125343212	chr10:28903696	812	17426	67
FGFR2-WAC	chr10:125343212	chr10:28905460	812	17426	147
FGFR2-WAC	chr10:125343212	chr10:28905466	12	18530	67
FGFR2-WAC	chr10:125346086	chr10:28905466	32	19291	67



Im ersten Fall wurde eine junge Patientin mit einem primär peritoneal metastasierten intrahepatischen Cholangiokarzinom (iCCC) vorgestellt, deren Erstdiagnose im April 2022 in Kroatien gestellt wurde. Nach initialer Behandlung mit GEM/CIS und späterer Erweiterung um Durvalumab kam es unter der Therapie zu einem Progress. Im Anschluss erfolgte eine molekulare Analyse (TSO 500), die eine BAP1-Mutation sowie eine FGFR2-WAC-Fusion ergab. In der Diskussion wurde die Frage nach der optimalen Folgetherapie nach Progress unter First-Line aufgeworfen. Zur Debatte standen vor allem die FGFR-Inhibitoren Pemigatinib und Futibatinib. Argumente für Futibatinib waren u.a. eine geringere polyklonale Resistenzentwicklung, was zukünftige Optionen offener halte. Andere bevorzugten Pemigatinib mit Verweis auf mögliche Sequenzstrategien und noch fehlende klare Evidenz für Unterschiede in der Wirksamkeit. Konsens bestand darin, dass die Wahl derzeit stark von individuellen Überlegungen abhängt, da belastbare Vergleichsdaten fehlen.

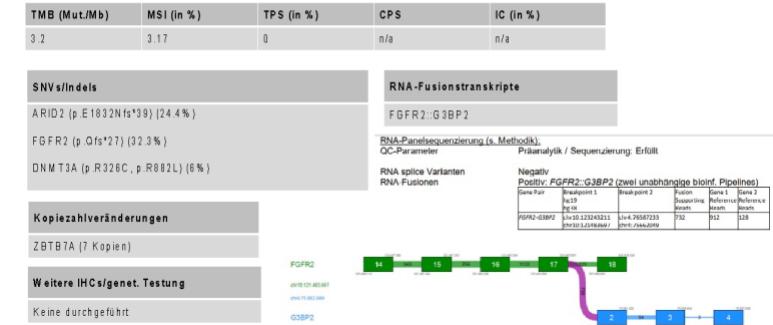
Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung oder Enthaltung
FGFR2-Fusionen	Cholangiocarcinom	Pemigatinib 32% Futibatinib 29%	39%

Fall 1.2: duktales Pankreaskarzinom, FGFR2-Fusion

TEAM-D Fallbeispiel 2: duktales Pankreaskarzinom mit FGFR2-Fusion

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Weiblich, 72 Jahre	Biopsie Lebermetastase 30.05.23	20%	TS0500+
Klinischer Verlauf			
Pulmonal, hepatisch und lymphatisch metastasiertes Adenokarzinom vom pankreatikobiliären Typ, a.e. mit Primarius im Pankreasschwanz ED 06/2023			
Gewichtsverlust und Diarrhoeen seit 04/23 CT Thorax/Abdomen/Becken 12.05.23 Pankreasschwanztumor mit metastasenverd. Lymphknoten sowie Leber- und Lungenmetastasen Biopsie einer Lebermetastase am 26.05.23: Histologie: Adenokarzinom vom pankreatikobiliären Typ, G3			
Bisherige Therapie: 15.06.23 Systemtherapie, je nach AZ mit FOLFIRINOX oder Gem/Abraxane 06-09/23 7 Zyklen FOLFIRINOX, DR 11.10.23 PD 10/23-01/24 3 Zyklen Gemcitabin/Abraxane (Z3 ohne d8 bei rez. Thrombopenie) 07.02.24 PD MTB-Einschluss			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			
keine			

TEAM-D Fallbeispiel 2: duktales Pankreaskarzinom mit FGFR2-Fusion



TEAM-D Fallbeispiel 2: duktales Pankreaskarzinom mit FGFR2-Fusion

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Weiblich, 72 Jahre	Biopsie Lebermetastase 30.05.23	20%	TS0500+
Klinischer Verlauf			
Pulmonal, hepatisch und lymphatisch metastasiertes Adenokarzinom vom pankreatikobiliären Typ, a.e. mit Primarius im Pankreasschwanz ED 06/2023			
Fortführung			
02/24 Umstellung auf Pemigatinib 21.05.24 CT Th/Abd: PR mit großräumigen Metastasen in Lunge, Leber, LK und peritoneal 05-09/24 Fortführung Pemigatinib 27.08.24 CT Th/Abd: PD mit großräumigen und neuen Lungenmetastasen sowie progredienten abdominellen LK-Metastasen, restliche Tumormarkierungen konstant Auf Patientenwunsch keine neue Biopsie-Entnahme für Resistenztestung Beginn Futibatinib			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			
keine			

Eine 72-jährige Patientin mit metastasiertem Pankreaskarzinom (KRAS-Wildtyp) wies eine FGFR2::G3BP2-Fusion auf, detektiert nach Progress unter FOLFIRINOX und GEM/nab-Paclitaxel. Es erfolgte eine Diskussion zur Seltenheit von FGFR2-Fusionen im PDAC. Die Patientin erhielt im Rahmen eines Härtefallprogramms Futibatinib. Die Mehrheit der Teilnehmenden befürwortete die Anwendung auf Basis der Analogie zu CCC. Zudem wurde erörtert, ob Futibatinib im Vergleich zu Pemigatinib bevorzugt werden sollte – auch wegen besserem Resistenzprofil und irreversibler Bindung. In Ermangelung direkter Vergleichsdaten blieb die Sequenzwahl jedoch offen. Perspektivisch wurden Studienoptionen sowie Kombinationstherapien (z. B. mit Immuncheckpointinhibitoren) thematisiert.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung oder Enthaltung
FGFR2-Fusionen	Pankreaskarzinom	Pemigatinib 36% Futibatinib 21% Lenvatinib 7%	36%

Fall 3.1: NEC mit FGFR1-Fusion

TEAM-D Fallbeispiel 3: NEC des Pankreas mit FGFR1-Fusion

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Männlich, 53 Jahre	Aus Erstdiagnose	60%	TS0500+ / TST170
Klinischer Verlauf			
gemischt azinäres/neuroendokrines Karzinom des Pankreas			
stark positiv: CK7, CK20, partiell positiv Chromogranin A und Synaptophysin negativ: CDX2, TTF1, CA 19-9, Ki67 bei 80%			
seit 07/2024: Carboplatin/Etoposid (09/24: PR, 11/24 erneut PR)			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			

TEAM-D Fallbeispiel 3: NEC des Pankreas mit FGFR1-Fusion

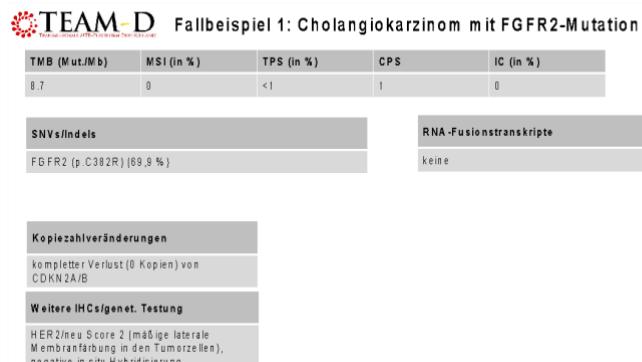
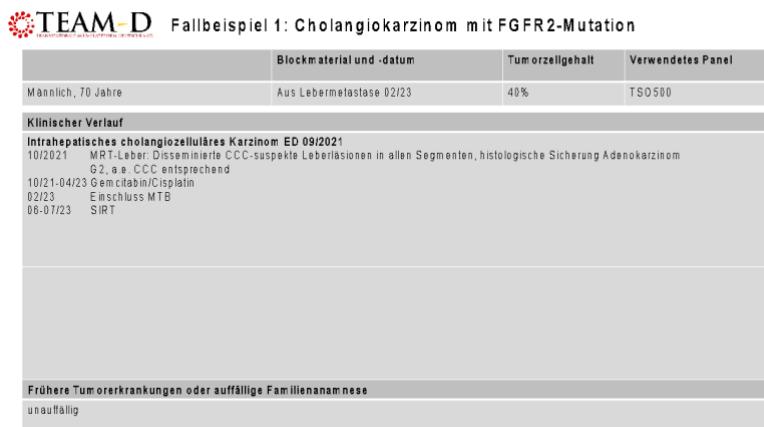
TM B (Mut/M b)	MSI (in %)	HRD	TPS (in %)	CPS	IC (in %)	
5,36 mut/m b	5,4% (MSS)	32 (G IS)	0%	0	0%	
SNVs/Indels						
Gen	Referenz-nummer	Exon	cDNA	Protein	Allelfrequenz Klassie	
<i>CTNNB1</i> NM_001098210	8	c.1161T>A	p.N387K	59%	5	
<i>HOXB13</i> NM_0063671	1	c.251G>A	p.G84E	37%	4	
<i>NRG1</i> NM_013964	12	c.1400C>A	p.A467E	26%	3	
<i>ATM</i> NM_0000597	55	c.894G>C	p.G2695A	59%	3	
<i>PTPN11</i> NM_002834	5	c.556C>T	p.R186W	21%	3	
Kopiezahlveränderungen						
Gen	Referenz-nummer	Chromosomal Region	Amplifikation/Deletion	Kopienzahl (CN)	Weitere IHC/genet. Testung	
<i>VEGFA</i> NM_001171623	6p21.1	Amplifikation	10 CN	HER2 0		
<i>CDKN2A</i> NM_000077	9p21.3	Deletion	< 1 CN	TRCP2 0		
Spießvarianten/Translokationen						
Gen 1	Referenz-nummer	Gen 2	Referenz-nummer	Transkript	Spießvariante/Translokation	Kommentar
<i>FGFR1</i> NM_023110	TACC1	<i>FGFR1</i>	NM_005283	F1777	FGFR1::TACC1	Nachweis einer wahrscheinlich pathogenen Translokation

Ein Patient mit schlecht differenziertem NEC

des Pankreas zeigte nach Vorbehandlung mit FOLFIRI eine FGFR1-Fusion. Aufgrund der seltenen Entität und mangelnder Datenlage wurde im Plenum ausführlich über die potenzielle Rolle von FGFR-Inhibition diskutiert. Mehrheitlich wurde ein individueller, off-label Einsatz (z. B. mit Futibatinib oder Lenvatinib) für vertretbar gehalten, sofern keine anderen Optionen bestehen. Auch die Teilnahme an klinischen Studien mit FGFR-Armen wurde befürwortet.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung oder Enthaltung
FGFR1-Fusion	NEC	Pemigatinib 11% Futibatinib 18% Lenvatinib 7%	64%

Fall 2.2: Cholangiokarzinom, FGFR2 C382R



Ein 70-jähriger Patient mit metastasiertem intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCCA) zeigte nach guter Erstlinientherapie mit Gemcitabin/Cisplatin und einer SIRT eine molekulare Alteration in Form einer FGFR2-C382R-Mutation. Diese extrazelluläre Mutation gilt präklinisch als potenziell aktivierend. Trotz fehlender Aufnahme dieser Variante in Zulassungsstudien wurde auf Basis eines Case Reports und Daten aus der FIGHT 202-Studie ein Off-Label-Therapieversuch mit Pemigatinib gestartet. Die Therapie musste jedoch nach acht Wochen wegen schlechter Verträglichkeit und Progression beendet werden. In der anschließenden Diskussion wurde besonders der gleichzeitige Verlust von CDKN2A hervorgehoben. Dieser gilt als negativer prognostischer Marker mit potenziell tiefgreifender Wirkung auf Apoptose und Zellzyklusregulation – unabhängig von zielgerichteter Inhibition auf RTK-Ebene. Zwar wurde in der Diskussion betont, dass man bei solchen Befunden weiterhin Empfehlungen ausspricht, allerdings unter deutlicher Einschränkung hinsichtlich der Erfolgsaussichten. Der Fall verdeutlicht die begrenzte Aussagekraft seltener Mutationen in Bezug auf zielgerichtete Therapien und die Notwendigkeit, molekulare Befunde stets im funktionellen und klinischen Kontext zu bewerten.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung oder Enthaltung
FGFR2-Mutation	Cholangiocarcinom	Pemigatinib 30% Futibatinib 22% Erdafitinib 18% Lenvatinib 4%	26%

Fall 2.3: Cholangiokarzinom, FGFR2/3-Amplifikation

Fallbeispiel 3: Cholangiokarzinom mit FGFR2/3-Amplifikation

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
weiblich, 38 Jahre	Aus Lungenmetastase	70%	WES
Klinischer Verlauf			
Intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom ED 02/2021 Z.n. erweiterter Hemihepatektomie 03/2021 Adjuvante Therapie mit Gemcitabine/Cisplatin Rezidiv mit Leber- und Lungenmetastasen 04/2022 Palliative Chemotherapie mit FOLFR1, GemOx Metastasenchirurgie und Radiotherapie Leber und Lunge			
Vorstellung Molekulares Tumorboard (MTB) 06/22			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese Z.n. Ziliarkörpermelanom rechts ED 05/2014			

Fallbeispiel 3: Cholangiokarzinom mit FGFR2/3-Amplifikation

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	HRD	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
4,56 mut./Mb	0,29 % (MSS)	40 (GIS)	<1%	1	0 %
SNVs/Indels					
NRAS (p.G12S) 47,1% BAP1 (p.W202*) 81,9%					
Weitere IHC/genet. Testung					
HER2 1+ TRP P2 niedrig H-Score <100					
Kopiezahlderänderungen					
FGFR2 (8) FGFR3 (3)					
Spiegelvarianten/Translokationen					
Keine					

Bei dem vorgestellten Fall handelt es sich um eine 38-jährige Patientin mit einem therapieresistenten intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom (iCCA). Sie zeigte unter keiner der bisherigen systemischen und lokalen Therapien ein Ansprechen. Im Rahmen des molekularen Tumorboards wurden unter anderem Amplifikationen von FGFR2 und FGFR3, eine N-RAS-Mutation, eine BAP1-Stopmutation sowie CDKN2A- und MTAP-Deletionen identifiziert. Die zentrale Diskussion drehte sich um die Frage, ob die FGFR-Amplifikationen funktionell relevant und therapeutisch nutzbar sind. Da keine eindeutige funktionelle Aktivierung nachgewiesen werden konnte, sprach sich die Mehrheit der Expert:innen für eine weiterführende funktionelle Charakterisierung aus. Eine FGFR-gerichtete Therapie wurde als Option gesehen – jedoch nur bei Fehlen alternativer Behandlungsoptionen. Letztlich wurde in einem individuellen Heilversuch die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab gewählt, weniger wegen der FGFR-Amplifikation als aufgrund der Gesamtsituation und der immunmodulatorischen Veränderungen durch den BAP1-Verlust. Diese Kombination führte erstmals zu einem anhaltenden klinischen Ansprechen über mehr als ein Jahr. Die Fallbesprechung betonte die Bedeutung des molekularen Kontextes bei der Interpretation von Targets und die Notwendigkeit individueller Therapieentscheidungen in hochkomplexen Situationen.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung oder Enthaltung
FGFR2/3-Amplifikation	Cholangiocarcinom	Erdafitinib 7% Lenvatinib 7%	86%

Fall 2.5: Glioblastom, FGFR3 K650E

TEAM-D Fallbeispiel 5: Glioblastom mit FGFR3-Mutation

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Weiblich, 64 Jahre	FFPE; 11/2022, ED Befund: 12/2022	65%	iPH (NPHD2022A_201 Gehirntumor-relevant)
Klinischer Verlauf			
Glioblastom			
11/2022: ED Glioblastom, IDH-Wildtyp, WHO Grad IV			
11/2022: Tumorexstktion rechts			
01/2023-02/2023: Kombinierte Radio-/Chemotherapie mit Lomustin/Temozolomid (analog CeTeG-Protokoll)			
Adjuvante TTF-Therapie von der Patientin nicht gewünscht			
03/2023- 06/2023: 2-5 Zyklen CeTeG: Lomustin/Temozolomid			
04/2023: MRT Neurocranium: Tumorprogress			
05/2023: FIGHT Studie, aktuell kein Einschluss möglich			
06/2023: MRT Kopf; PD			
06/2023: Robotergeführte Einzeit-Radiochirurgie der beiden Rezidivtumorregionen			
12/2023: V.a. Rezidiv			
02/2024: Persistierend V.a. Rezidiv, tendenziell größengredient.			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			

TEAM-D Fallbeispiel 5: Glioblastom mit FGFR3-Mutation

TMB (Mut/Mb)	MSI (in %)	HRD	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
8,5	0	---	---	---	---

Gen	Variante (Position)	Signalweg	Effekt
FGFR3	c.1948_19153delinsGAGACA, p.K650E	-	Activating
PTEN	c.T721C, p.Y241H	PI3K / AKT / mTOR	-
pTERT	c.C250T	-	Activating

Spleißvarianten/Translokationen	Kopienzahlveränderungen	Weitere IHCs/genet. Testung
keine	Zugewinn von Chromosom 7, segmentaler Verlust von Chromosom 17q incl. NF1	ATRX erhalten, MGMT methyliert

Bei einer etwa 70-jährigen Patientin mit rezidiviertem Glioblastom wurde frühzeitig im Verlauf eine FGFR3-Mutation im Rahmen einer NGS-Diagnostik identifiziert. Nach Ausschöpfen der Standardtherapien und erneuten Progression erfolgte 2024 auf Empfehlung mehrerer Zentren ein Therapieversuch mit dem FGFR-Inhibitor Erdafitinib im Off-Label-Use. Trotz initialer Ablehnung konnte die Behandlung im Verlauf begonnen werden. Die Patientin zeigte unter Therapie eine stabile Erkrankungssituation bei beherrschbaren Nebenwirkungen, woraufhin die Krankenkasse die weitere Finanzierung übernahm. In der umfassenden Diskussion wurde der Einsatz von Erdafitinib mehrheitlich befürwortet. Entscheidendes Argument war die dokumentierte Mutation, die Bestandteil der Indikationsliste der RAGNAR-Studie ist. Die Studienlage wurde unterschiedlich bewertet, jedoch überwog die Einschätzung, dass FGFR2/3-Mutationen bei selektierten Patient*innen ein relevantes Target darstellen. Die Frage der ZNS-Gängigkeit sowie der Nutzen einer Rebiopsie bei erneutem Progress wurden kritisch, aber offen diskutiert. Insgesamt wurde die individualisierte Therapieentscheidung als sinnvoll und erfolgreich eingeschätzt.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung oder Enthaltung
FGFR3-Mutation	Glioblastom	Erdafitinib 55% Futibatinib 15%	30%

Fall 2.6: dukt. Pankreaskarz., CCND1/FGF3/FGF4/FGF19-Amp.

TEAM-D Fallbeispiel 6: dukt. Pankreaskarzinom mit FGF-Amplifikation

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
61J, weiblich	Aus Resektion	20%	TS0500 + TS RNA PanCan
Klinischer Verlauf			
duktales Pankreaskarzinom			
03/2022 – 08/2022: neoadjuvant FOLFIRINOX 08/2022: ppWhipple			
10/2022 – 01/2023: adjuvant FOLFIRINOX -> PD/Rezidiv 01/2023 – 04/2023: Gemcitabin/nab-Paclitaxel -> PD			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			

TEAM-D Fallbeispiel 6: dukt. Pankreaskarzinom mit FGF-Amplifikation

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
7,9	3,67	1	11	10

SNVs/Indels

Gen	Referenz-nummer	Exon	cDNA	Protein	Allel-frequenz	Klasse
PIK3C2G	NM_001288772	27	c.3780+1G>A	p.T760Q	38%	3-T4 *
COP9S1	NM_0022457	5	c.734G>A	p.L248Q	49%	3
ZNF703	NM_0022459	1	c.103G>A	p.S34T>Q	40%	3
ATM	NM_000091	7	c.7430G>A	p.R248Q	29%	3
PLT1	NM_002019	3	c.190C>T	p.P64S	14%	3
NTRK3	NM_001012338	16	c.1805A>O	p.K627T	14%	3
TRAF7	NM_032271	9	c.743A>G	p.E248G	44%	3

Kopienzahlveränderungen

Chromosom	Chromosomale Region	Gain/Loss	Region beinhaltet folgende Gene	Kopienzahl
Chr11	(q13.3)	Gain	CCND1, FGFR1, FGF3	> 30 Kopien
Chr12	(q14.1-15)	Gain	CDK4, MDM2, FRS2	Ca. 10-20 Kopien
Chr20	(q13.2-q13.32)	Gain	AURKA, GNAS (Exons 1-2)	> 5 Kopien

RNA-Fusionstranskripte

Negativ, auch inkl. TS PanCan

Weitere IHC/genet. Testung

keine

Bei der Patientin handelt es sich um eine 61-jährige Frau mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, die nach mehreren Therapielinien (u.a. FOLFIRINOX, Gemcitabin/Nab-Paclitaxel) mit progredientem Verlauf im molekularen Tumorboard vorgestellt wurde. Molekulargenetisch zeigte sich eine breite Amplifikation des 11q13-Lokus mit Verstärkung von CCND1, FGF3, FGF4 und FGF19. Diese Konstellation ist aus anderen Tumorentitäten bekannt und dort mit FGFR-Aktivierung assoziiert. Weitere treibende Mutationen, insbesondere KRAS, wurden nicht nachgewiesen, auch eine umfassende RNA-Analyse erbrachte keine neuen therapeutisch nutzbaren Befunde. Zusätzlich bestand eine MDM2-Amplifikation bei TP53-Wildtyp. In der Diskussion wurde die molekulare Veränderung als auffällig, aber klinisch schwer interpretierbar eingestuft. FGFR-Inhibitoren wurden als mögliche Option genannt, aber der Stellenwert in der Summe trotzdem als unklar eingestuft. Eine Therapie im Rahmen von Studien wurde als sinnvoll erachtet.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine Empfehlung oder Enthaltung
FGF-Amplifikation	Pankreaskarzinom	Pemigatinib 4% Futibatinib 8% Lenvatinib 4%	84%

Diskutierte Studien



Austauschplattform für wiederkehrende Fragestellungen in deutschen Molekularen Tumorboards

Studien

BoB: Basket of Baskets

iBasket

Entitäten: Solid Cancer

Module 2 – FGFR

Arm 2A: Known pathogenic FGFR1-3 mutations.

Arm 2B: Variants of unknown significance in FGFR1-3 with functional relevance or pathogenic FGFR4 mutations.

Arm 2C: Highly amplified FGFR1-3 (NGS equivalent to FISH ratio > 6) WITH high FGFR1-3 mRNA (above the percentile 95 for general cancer population by using Nanostring Gene expression profile in solid tumours (with the exception of gastric and breast cancer).

Arm 2D: Highly amplified FGFR1-3 (NGS equivalent to FISH ratio >6) WITHOUT high FGFR1-3 mRNA (above the percentile 95 for general cancer population by using Nanostring Gene expression profile in solid tumours (with the exception of gastric and breast cancer).

Offen: NCT Heidelberg und NCT Dresden

FIRST-308

Entität: CCA

Phase 3- CCA nach Chemo und FGFRi-Versagen- 2:2:1 ratio to receive tinengotinib 8 mg QD, tinengotinib 10 mg QD or Physician's Choice (Folfiri oder Folfox)

Geplant: Hannover, München-LMU, FFM (Nordwest), Hamburg, Reutlingen, Heidelberg

Idee



Bisher bereits intensiver deutschlandweiter Austausch in 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
- Niederschellige 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.