

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

Kurzprotokoll der 12. und 13. Sitzung vom
25.02.2025 und 01.04.2025

TROP2

Übersicht

ZUSAMMENFASSUNG	2
TEILNAHME & WEITERES.....	3
DISKUSSION DER EXEMPLARISCHEN PATIENTENFÄLLE.....	4
FALL 1: UROTHELKRZINOM	4
FALL 2: PLATTENEPITHELKRZINOM DER ZUNGE.....	5
FALL 3: PANKREASKARZINOM.....	6
FALL 4: URACHUSKRZINOM	7
FALL 5: KOLOREKTALKARZINOM.....	8
FALL 6: PROSTATAKRZINOM (MCRPC).....	9
DISKUTIERTER STUDIEN.....	10
ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	11
IDEE.....	12

Zusammenfassung

Teilnehmer

Sitzung 12: insgesamt 59 Teilnehmer von 32 Standorten (24 Unikliniken, 5 nicht-universitäre Häuser, 2 Praxen, 1 MD-Mitarbeiter)

Sitzung 13: insgesamt 43 Teilnehmer von 27 Standorten (20 Unikliniken, 3 nicht-universitäre Häuser, 2 Praxen, 2 MD-Mitarbeiter)

Die Sitzungen wurde gemeinsam mit den Kolleginnen und Kollegen der SLK Kliniken Heilbronn vorbereitet und durchgeführt.

Ausgangslage und weitere Projektplanung

Die TEAM-D-Sitzungen 12 und 13 widmeten sich dem Target **TROP2**. Dieses Zelloberflächenantigen ist in zahlreichen epithelialen Tumoren exprimiert und bildet die Basis für den Einsatz spezifischer **Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs)** wie **Sacituzumab govitecan (SG)** und **Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd)**. Ziel der Sitzung war es, anhand konkreter Patientenbeispiele die Relevanz der TROP2-Expression und Herausforderungen in der Indikationsstellung zu diskutieren.

Zu Anfang wurde kurz die Datenlage rekapituliert, insbesondere wurde auf die hohe Expression bei vielen epithelialen Tumoren verwiesen und die Daten der IMMU-132 Studie wurden kurz vorgestellt.

Die Eingangsfrage bezog sich auf die Häufigkeit der Nutzung von TROP-2 als Marker in den jeweiligen MTBs (Antwortzahlen können von der Gesamtzahl der Teilnehmer abweichen, falls nicht alle Teilnehmer an der Abstimmung teilnahmen; Beurteilbarkeit eingeschränkt, da teilweise Mehrfachteilnahme von einem Zentrum). Hier zeigte sich, dass viele deutsche MTBs TROP-2 trotz unklarer Bedeutung als Biomarker verwenden.

Antwortmöglichkeiten	Sitzung 12	Sitzung 13
Bei (fast) allen Entitäten	14/41 (34%)	5/21 (24%)
Bei wenigen Entitäten	7/14 (17%)	3/21 (14%)
Bei patientenspezifischen Einzelfällen	14/41 (34%)	10/21 (48%)
nie	6/41 (15%)	3/21 (14%)

Es wurden in beiden Sitzungen zusammen sechs klinisch relevante Fälle präsentiert und gemeinsam diskutiert.

Biomarker-stratifizierte Studienoptionen waren in Deutschland zum Zeitpunkt der Sitzungen und auch zum Zeitpunkt der Protokollerstellung (Juli 2025) nicht verfügbar.

Weitere Schritte & Folgetermine

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

Nächste Treffen:

20.5.2025 und 01.07.2025, 15h, zu Her2-Überexpression und –Amplifikation bzw. Her2-Mutationen

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: Urothelkarzinom

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
♀, *1944; ED 20, M1	LK-Metastase von 2022	70%	CeGaT 122848

Klinischer Verlauf

10.2020: Operation Tumor-Resektion (TUR-Blase) – Stadium mind. pT2a L0 V0 G3
 11.2020: Operation Radikale Zystektomie mit Lymphadenektomie – Stadium pT3b pN2 (3/28) G3 L1 V0 Pn0 R0
 01.2021-04.2021: Systemische Therapie Gemcitabine/Cisplatin
 04.2021: Status Stable Disease
 06.2021-07.2021: Systemische Therapie Avelumab-Erhaltung
 05.2022: Operation Lymphadenektomie cervical: Metastase, somit M1 (LYM)
 06.2022-07.2022: Systemische Therapie Pembrolizumab
 07.2022: Status Progrediente Erkrankung
 08.2022: Systemische Therapie Enfortumab-Vedotin
 11.2022: Status Stable Disease
 08.2023: Status Stable Disease

10.23: MTB Vorstellung

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
8,5	MSS	0%	1	3%

SNV - Somatic

Gen	Variante (Position)	Allelfrequenz	Effekt
ARID1A	c.3634C>T, p.Q1212*	0,33	Inactivating
FGFR3	c.746C>G, p.S249C	0,51	Activating
KDM6A	c.3769G>T, p.E1257*	0,54	Inactivating
PIK3CA	c.1624G>A, p.E542K	0,35	Activating
	c.-124C>T	0,44	Activating

Kopienzahlveränderungen

Deletionen: CDKN2A, CDKN2B, MTAP

Weitere IHCs/genet. Testung

Relevante TROP2 Expression

ERP-Nummer: 152846
 Unsere E009580-22 III-2

Klinische Angaben: met. Urothel Karzinom

Mikroskopischer Befund:

Starke bis mäßig starke, membranäre Expression von TROP2 in beinahe allen Tumorzellen.

Hier ging es um einen Patienten mit Urothelkarzinom und hoher TROP2 Expression. Die Diskussion fokussierte sich auf den Stellenwert von Sacituzumab govitecan (SG) bei Urothelkarzinom insbesondere im Hinblick auf die Tatsache, dass SG in den USA bereits über accelerated approval nach den Phase-II Daten der TROPY-U-01-Studie für Patienten mit Urothelkarzinom zugelassen war, aufgrund der Phase-III Daten die Zulassung dann jedoch zurückgezogen wurde.

Manche Standorte äußerten hier die Meinung, dass sich die Phase-III Daten der TROPiCS-04-Studie ja nur auf eine fehlende Überlegenheit gegenüber physician's choice Chemotherapie bezogen, aber eine gewisse Wirkung nach Versagen von Vinflunin durchaus möglich sein könnte. Andere Standorte tendierten zur Zurückhaltung: Unsicherheiten zur Effektgröße im UC-Kollektiv, heterogene Expression in real-world-Proben, Bedenken hinsichtlich Nebenwirkungen (insb. Neutropenie, Diarrhoe) und Therapiekosten.

Fall 2: Plattenepithelkarzinom der Zunge

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
n.n	n.n	70%	75	5%

SNVs/Indels			
Gen	Variante (Position)	Allelfrequenz	Effekt
TERT	Promoter C228T	27,8 %	aktivierend
TP53	p.Arg175His	56,4	deletär

Kopienzahlveränderungen
EGFR high level Amplifikation
Spleißvarianten/Translokationen
Kein Nachweis

Mikroskopischer Befund:
Färbungen: Referenz HE (Nur 1 Schnitt auf dem OT), TROP2

TROP2: Starke membranäre Expression in den wenigen restlichen vitalen Tumorzellen im Biopsat. Ebenfalls starke Expression im Bronchus epithellen.

Weitere IHCs/genet. Testung

TROP2 Positivität

Beurteilung:

Lungenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms mit starker TROP2 Expression, wobei nur wenige Tumorzellen im Biopsat übrig geblieben sind.

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Weiblich, 70 Jahre	Aus Erstdiagnose	20%	TSO500/T170
Klinischer Verlauf			
Pulmonal- und ossär-metastasiertes duktales Pankreaskarzinom			
12/22 – 05/23 10 Zyklen FOLFIRINOX -> RD 05/23 – 08/23 6 Zyklen 5-FU mono -> PD 09/23 – 02/24 Gemcitabin / nabPaclitaxel -> PD 03/24 – 05/24 4 Zyklen nallri + 5FU -> PD 05/24 – 11/24 FOLFOX -> PD			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			
keine			

Vorge stellt wurde ein junger Patient (37 Jahre) mit rezidiviertem oralem Plattenepithelkarzinom und starker TROP2-Expression. Anhand dieses Patienten wurde unter anderem die Diskussion geführt, ob es sich bei TROP2 überhaupt um einen Biomarker handelt. Ferner wurde diskutiert, ob die NCT-Evidenzlevel anwendbar sind, da die klinischen Daten zu SG sämtlich Biomarker-unabhängig erhoben wurden.

Einige Standorte gaben an, hier aufgrund der Daten der TROPiCS-03-Studie Biomarker-unabhängig einen Therapieversuch mit SG in der last line zu versuchen, mehrere Standorte sahen dies jedoch nicht als Aufgabe des MTB, sondern als Aufgabe der Organtumorboards.

Fall 3: Pankreaskarzinom

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Weiblich, 70 Jahre	Aus Erstdiagnose	20%	TSO500/T170
Klinischer Verlauf			
Pulmonal- und ossär-metastasiertes duktales Pankreaskarzinom 12/22 – 05/23 10 Zyklen FOLFIRINOX -> RD 05/23 – 08/23 6 Zyklen 5-FU mono -> PD 09/23 – 02/24 Gemcitabin / nabPaclitaxel -> PD 03/24 – 05/24 4 Zyklen nallri + 5FU -> PD 05/24 – 11/24 FOLFOX -> PD			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			
keine			

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
5,5	1,71	<1	0	0

SNVs/Indels						
Gen	Referenz-nummer	Exon	cDNA	Protein	Allel-frequenz	Klasse
KRAS	NM_033360	2	c.35G>A	p.G12D	28%	5
MSH2	NM_000251	1	c.14C>A	p.P5Q	29%	3
INPP4A	NM_001134224	24	c.2602G>T	p.A868S	15%	3
GLI1	NM_005269	12	c.1983_1993delinsT	p.C662Pfs*54	22%	3

Kopiezahleränderungen
Keine detektiert
Splicevarianten/Translokationen
Keine detektiert

Weitere IHCs/genet. Testung

Wie gewünscht haben wir am uns vorliegenden Tumorgewebe (ossäre Metastase eines Adenokarzinoms) eine immunhistochemische Analyse zur Bestimmung des TROP2-Status durchgeführt. Das Ergebnis lautet wie folgt:
 TROP2 (Klon ZR288):
 Immunhistochemisch besteht eine vorwiegend mäßig kräftige bis kräftige membranäre Färbereaktion in etwa 90 % der Tumorzellen.

Ein Patient mit KRAS-G12D-mutiertem PDAC zeigte eine hohe TROP2-Expression. Anhand dieses Falls wurde unter anderem diskutiert, ob der Einsatz von SG bei Patienten mit Irinotecan-Vorbehandlung überhaupt sinnvoll erfolgen kann.

Ferner wurde diskutiert, dass die Datenlage zum Einsatz von SG bei PDAC anhand der Daten der IMMU-132 Studie als negativ bewertet werden muss, so dass bei vielen Teilnehmern hinsichtlich eines Einsatzes von SG Zurückhaltung bestand.

Fall 4: Urachuskarzinom

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
♂, *1983 ED 2022, M0 R0	Primärtumor von 2022	50%	CeGaT ca. 500 Gene
Klinischer Verlauf			
11/2022: OP bei ED eines muzinösen Urachus-Karzinoms (Adeno-CA): offene Urachus-Exzision mit Blasenresektion und Übernähung; pT2 pN0 M0 G2 R0; Tumorkonferenz: adjuvante Chemotherapie nicht empfohlen 10/2023-12/2023: FOLFOX 12/2023: TIP (Taxol, Ifosfamid, Cisplatin) 12/2023: Vorstellung molekulares Tumorboard, Empfehlung: Ergänzende Färbungen auf HER-2, PD-L1 (in 16% der Urachuskarzinome positiv) und TROP-2			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			
keine			

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
6 Mut/Mb	MSS	0 %	5	5%

SNVs/Indels				Kopienzahlveränderungen
Gen	Variante (Position)	Allelfrequenz	Effekt	MYC amp
GNAS	p.R201H	0,49	aktivierend	
KRAS	p.G12D	0,53	aktivierend	
TP53	p.R175H	0,8	Funktion verändert	
				Weitere IHCs/genet. Testung
				HER2/neu: negativ

Eingang:
1 Paraffinblock H 22/18484 (Pathologie SLK Kliniken) mit der Bitte um Durchführung einer TROP-2 Färbung.

Mikroskopischer Befund:
Färbungen: Referenz HE (Nur 1 Schnitt auf dem OT), TROP2

Mucinöses Adenokarzinom mit mäßig starker, überwiegend basolaterale Expression von TROP-2 in über 90 % der Tumorzellen.

Beurteilung:

Mucinöses Adenokarzinom des Urachus mit relevanter TROP-2 Expression.

Hier erfolgte die Vorstellung eines 42jährigen Patienten mit Urachuskarzinom mit kolorektalem Differenzierungsmuster. Hier wurde insbesondere diskutiert, wie der Einsatz von SG bei einer seltenen Entität ohne klinische Datenlage zu bewerten ist. Hier sagten viele Teilnehmer, dass ein Therapieversuch in Anbetracht der sehr seltenen Erkrankung bei jungem Patienten für sie zumindest infrage käme. Erneut wurde jedoch ebenfalls diskutiert, inwieweit die Expression von TROP2 ein Ansprechen voraussagen könnte.

Fall 5: Kolorektalkarzinom

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
Männlich, 51 Jahre	Aus pulmonaler Metastase 11/23	80%	QIAseq TMB-Panel/ Archer CTL-Fusionspanel
Klinischer Verlauf			
09.08.2023 ED ex domo: Colo: Sigmakarzinom im rektosigmoidalen Übergang 17-23cm ab ano 18.08.2023: CT-morphologisch peritoneale Infiltration und perifokale Lymphknotenkonglomerate, dringender Verdacht auf hepatische, V.a. mediastinale und hiläre Lymphknotenmetastasierung			
08-11/2023 6 Zyklen FOLFOX/Bevacizumab, Abbruch bei PD mit V.a. neu aufgetretene Lungenmetastasen			
11/2023 histologische Sicherung pulmonale Metastasierung			
12/2023-07/24 FOLFIRI/Ramucirumab, Abbruch bei PD			
08/24 Beginn Trifluridin/ Tipiracil und Erstvorstellung MTB			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			
keine			

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
6,7	Ausschluss mittels IHC	0%	<1	-

SNVs/Indels

APC	NGS-Panel-intern-TMB	7	R232*	38,2	pathogenic QCI	Spleißvarianten/Translokationen
APC	NGS-Panel-intern-TMB	16	K137 0*	32,5	likely pathogenic QCI	
KRAS	NGS-Panel-intern-TMB		G12D	31,4	pathogenic QCI	Keine detektiert
NF1	NGS-Panel-intern-TMB	46	S228 7I	36,1	likely pathogenic QCI	Weitere IHCs/genet. Testung
SMAD4	NGS-Panel-intern-TMB	9	P356 L	53,4	likely pathogenic QCI	
						TROP-2 100%
						Her2 negativ

Kopiezahlveränderungen

Keine detektiert

Die Rolle von TROP2 im Kolorektalkarzinom wurde intensiv diskutiert. Viele Teilnehmer äußerten Zweifel an der klinischen Relevanz von TROP2 in dieser Entität, insbesondere auch angesichts der Irinotecan-Vorbehandlung.

Teilnahme an Studien (z.B. TROPHIT1) wurde als sinnvolle Option gewertet.

Fall 6: Prostatakarzinom (mCRPC)

	Blockmaterial und -datum	Tumorzellgehalt	Verwendetes Panel
♂, *1945, ED 2012 Gelason 4+4	Lymphknotenmetastase 2024	30%	CeGaT 148478
Klinischer Verlauf			
2013: Operation Prostatabiopsie mit histologischer Sicherung: wenig differenziertes glanduläres Prostata-CA, Gleason-Score 8; Prostatovesikulektomie: pT2c pN0 R0 10.2013 12.2013: Salvage-Radiotherapie 2019 Stereotaktische Bestrahlung PET-positiver LK Bis 11/2023: Systemische Therapie Enzalutamid + ADT 01.2024- 04.2024 Systemische Therapie Docetaxel + Prednisolon + ADT; danach ADT + Abiraterone weiter 09.2024: Status Progrediente Erkrankung (LKProgressretroperitoneal), hieraus 10.2024 erneute Histologie für NGS gewonnen 10.2024: Systemische Therapie Cabazitaxel			
Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese			
nein			

TMB (Mut./Mb)	MSI (in %)	TPS (in %)	CPS	IC (in %)
4,3	MSS	0	2	0

SNV - Somatic

Gen	Variante (Position)	Allelfrequenz	Effekt
JAK1	c.1648+2_1648+32del, p.?	0,52	Inactivating
KMT2C	c.2590G>T, p.E864*	0,16	Inactivating
TP53	c.817C>T, p.R273C	0,54	Function Changed

Kopienzahlveränderungen

PTEN het DEL

Weitere IHCs/genet. Testung

TROP2: mäßig starke bis starke membranäre Expression

Mikroskopischer Befund:

Färbungen: Referenz HE (Nur 1 Schnitt auf dem OT), TROP2, PD-L1 (22C3)

TROP2: Mäßig starke bis starke, membranäre Expression in 90 % der Tumorzellen.

PD-L1: Keine Expression von Tumorzellen. Expression in wenigen Immunzellen, welche ca. 2 % der Fläche abdecken.

Beurteilung:

Kleinste Fragmente eines Prostatakarzinoms ohne relevante Expression von PD-L1 in den Tumorzellen und geringer Expression in den tumorinfiltrierenden Immunzellen.

TP-Score (positive Tumorzellen/alle Tumorzellen): 0 %

IC-Score (positive Immunzellen/Fläche des Tumorgewebes): 2%

CP-Score (positive Immunzellen und Tumorzellen x 100/ alle Tumorzellen): 2 (Score 0-100)

TROP2-Färbung: starke, wahrscheinlich relevante Expression.

In Anbetracht der Datenlage der IMMU-132 Studie bestand Uneinigkeit hinsichtlich eines Einsatzes von SG, auch hier wurde aber die Biomarker-Bedeutung von TROP2 infrage gestellt.

Diskutierte Studien

Für dieses Thema sind aktuell keine rekrutierende Studien in Deutschland verfügbar.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Sitzung zeigte ein differenziertes Meinungsbild zu TROP2-gerichteten Therapien. Viele MTBs berichteten, dass bei Ihnen durchaus gelegentlich SG bei TROP2-Expression empfohlen werde. Viele zeigten sich in Off-Label-Szenarien jedoch eher zurückhaltend, insbesondere wurde auch die Biomarker-Bedeutung von TROP2 infrage gestellt – hier wurden unklare Expressionsbewertung, heterogene Wirksamkeit und relevante Toxizitäten angeführt.

Eine strukturierte Dokumentation der Einzelfallentscheidungen könnte zur Evidenzgenerierung beitragen. Aus der TEAM-D Community heraus soll daher eine Fallsammlung von Patienten initiiert werden, die bei hoher TROP2-Expression mit SG behandelt wurden.

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" Diskussthemen 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.