

TEAM-D (Transsektorale MTB-Plattform Deutschland)

AIO-TF/YMO-0323

Kurzprotokoll der achten und neunten Sitzung vom 02.07.2024 und 03.09.2024

Indikation zur Rebiopsie

Übersicht

ZUSAMMENFASSUNG	2
AUSGANGSLAGE UND WEITERE PROJEKTPLANUNG	2
WEITERE SCHRITTE & FOLGETERMINE	
FGFR1-4 TEIL I & II(19.11.2024 UND 12.10.2024)	
TEILNAHME & WEITERES	4
ÜBERGREIFENDE DISKUSSION VOM 03.09.2024	5
ÜBERSICHT ÜBER MÖGLICHE ENTITÄTEN MIT INDIKATION ZUR REBIOPSIE	6
DISKUSSION DER EXEMPLARISCHEN PATIENTENFÄLLE VOM 02.07.2024	
Fall 1: DUKTALES PANKREASKARZINOM	8
FALL 2: LEIOMYOSARKOM DER PROSTATA	
FALL 3: KOLOREKTALES KARZINOM	
Fall 4: Kolonkarzinom mit KRAS G12D	
Fall 5: Prostatakarzinom	
FALL 6: GLIOBLASTOM	
FALL 7: MELANOM	14
DISKUTIERTE STUDIEN	15
IDEE	16



Zusammenfassung

Teilnehmer

8. Sitzung: 35 Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen aus 18 verschiedenen deutschsprachigen Universitätskliniken sowie 4 nicht-universitären Krankenhäusern oder medizinischen Praxen, insgesamt 18 Molekulare Tumorboards (MTBs).

9. Sitzung: 45 Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen aus 20 verschiedenen deutschsprachigen Universitätskliniken sowie 5 nicht-universitären Krankenhäusern oder medizinischen Praxen, insgesamt 20 Molekulare Tumorboards (MTBs).

Ausgangslage und weitere Projektplanung

Bearbeitet werden sollte die Frage, in welchen klinischen Situationen die Nutzung bereits vorliegenden und ggf. schon älteren histologischen Blockmaterials zur Durchführung molekularpathologischer Analysen nicht ausreichend ist und ggf. eine Re-Biopsie angestrebt werden sollte.

Das Thema wurde in zwei aufeinander folgenden Sitzungen besprochen. In der ersten Sitzung am 02.07.24 wurden sieben exemplarische Patientenfälle durch das Koordinationsteam vorgestellt, deren Diskussion im Protokoll wiedergegeben wird. In der zweiten Sitzung am 03.09.24 wurde versucht, eine entitäts- und situationsabhängige Matrix zu erstellen, die einen exemplarischen Überblick über die klnische Entscheidungsfindung in einigen exemplarischen klinischen Situationen in deutschen MTBs darstellen soll.

Im Protokoll werden die übergreifenden Diskussionen des zweiten Termins zuerst dargestellt, dahinter finden sich dann die Abstimmungen zu den Einzelfällen der ersten Sitzung. In der strukturierten Abfrage zum zweiten Termin ergab sich insgesamt ein anderes Bild als in der Diskussion der Einzelfälle des ersten Termins.

Insgesamt wurde im Verlauf der Diskussion festgestellt, dass in vielen Situationen die Indikation zur Rebiopsie insbesondere nach (gefühlten) Erfahrungswerten und ggf. auch nach Standortverfügbarkeit und Praktikabilität gestellt werden, häufig hingegen nicht nach klaren und rationalen medizinischen Gesichtspunkten, zumal insbesondere Treibermutationen im Verlauf stabil bleiben.

Im Verlauf der Sitzungen wurde festgestellt, dass zum Thema Alter der Biopsie bisher kaum Datenlage veröffentlicht wurde. Daher wurde beschlossen, dies im Rahmen einer kleinen



retrospektiven Sammlung zusammenzustellen. Ein entsrechendes Studienprotokoll folgt zeitnah.



Weitere Schritte & Folgetermine

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

FGFR1-4 Teil I & II(19.11.2024 und 12.10.2024)

Das Protokoll zu diesen Treffen wird zur Zeit erstellt.

ADCs I: TROP2 (Dienstag, 25.02.2025 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



Übergreifende Diskussion vom 03.09.2024

Übersicht über mögliche Entitäten mit Indikation zur Rebiopsie

Es wurde gemeinsam eine Liste erstellt und diskutiert, in welchen klinischen Konstellationen bzw. nach welchen Vortherapien nach Möglichkeit immer eine Re-Biopsie gewonnenn werden sollte. Zeitbedingt konnte nur einige Indikationen exemplarisch besprochen werden.

Die Tabelle ist so zu verstehen, dass jeweils nur die in der Entität relevanten Therapien aufgeführt sind. Leere Felder bedeuten, dass zugelassen/leitlinienkonform keine relevante Therapie in der Entität verfügbar ist. (X = nicht unbedingt eine Rebiopsie notwendig; Ja = Rebiopsie zu evaluieren)

Zusammenfassung: Nicht alle Entitäten konnten zeitbedingt besprochen werden. Zusammenfassend Konsens in Bezug auf folgende wenige harte Indikationen zur Rebiopsie:

- nach molekular-zielgerichteter Therapie (außer zwingend BRAF V600E Mutation, da in der Regel keine weitere therapeutische Option)
- Patienten mit nachgewiesener Mikrosatelliteninstabilität mit der Frage nach zugrunde liegender Fusion
- Ggf. Re-Biopsie bei Patienten, für die eine HER2-gerichtete Therapie infrage kommen könnte.

Anmerkung: In Anbetracht dieser strukturierten Diskussion erscheinen die Ergebnisse der im ersten Treffen zum Thema am 2.7.24 durchgeführten Fallvorstellungen mit Zurückhhaltung zu interpretieren. In der strukturierten Aufarbeitung bestand deutlich größere Zurückhaltung hinsichtlich der zwingenden Indikation zur Re-Biopsie.



Tabelle der Entitäten

	PDAC	GBM	MM	CUP	Sarkom	CRPC
Chemotherapie						
Alkylantien (Temozolomid, Streptozotocin)		Х				
Platinderivate	Х			Х		
weiteres	Х			Х	Х	Х
Hormontherapie (Androgen/ER/PR)						Х
Multikinaseinhibitoren			Х		Х	
Immuncheckpointinhibitoren			Х	Х		
ADCs (z.B. TROP2/NECTIN4/FRα)						
AK (z.B. CLDN18.2)						
Spezifische Pathways						
HER2 (ADC + AK + TKI)						
EGFR (AK + TKI)						
VEGF		Х				
Z.n. molekular-gezielter Therapie einer Alteration			(Ja)			
Radioligandentherapien (z.B. PSMA/SSTR2)						Х
Radiotherapie		Х			Х	



Besonderheiten

duktales Pankreaskarzinom: Bei RAS-WT PDAC Re-Biopsie und erweiterte molekulare Diagnostik wann immer möglich (insbesondere mit z.B. sensitivem – nicht Amplikonbasierten – RNA-Panel.)

Glioblastom: Es wurde eher Zurückhaltung geäußert hinsichtlich der Nutzung von älterem Material aufgrund der möglicherweise auftretenden, therapieindiuzierten und therapeutisch nicht sinnvoll nutzbaren Hypermutation. Breite Äußerung, dass eine Nutzung des Primärmaterials hier (anders als möglicherweise be anderen Erkrankungen) besonders sinnvoll erscheint. (Diese Äußerungen bezogen sich ausschließlich auf das Glioblastom, nicht auf niedriggradigere Gliome.)

Malignes Melanom: Tendenz zur Re-Biopsie insbesondere nach BRAFi/MEKi wurde geäußert, es wurde aber auch mehrfach die Erfahrung geschildert, dass die Resistenz nach BRAFi/MEKi häufig im Pathway auftritt und eine Re-Biopsie therapeutisch keinen Nutzen erbringt. Daher wird hier keine harte Indikation zur Re-Biopsie gesehen, aufgrund der oft einfachen Erreichbarkeit der Läsionen aber eine Tendenz.

Cancer of Unknown Primary: Vorausgesetzt wurde hier immer, dass tatsächlich ein CUP vorliegt und gute klinische Diagnostik zum Ausschluss einer genauen Entität erfolgt ist. In der Diskussion erfolgte auch der Verweis auf CUPISCO, wo aus der Biopsie der Erstdiagnose die molekular-zielgerichtete Therapie abgeleitet wurde; im Fall einer erfolgten molekular-zielgerichten Therapie definitiv Indikation zur Re-Biopsie

Sarkom: Breite Zustimmung, dass aus therapeutischer Indikation in der Regel keine Re-Biopsie erforderlich ist, allenfalls aus diagnostischer, falls die Entität bisher nicht eindeutig zu klären war. In diesem Zusammenhang wurde auch besprochen, dass keine harte Indikation zur Re-Biopsie gesehen wird, wenn ein molekular nicht-zielgerichteter TKI (z.B. Pazopanib bei Sarkomen oder auch Cabozantinib in verschiedenen anderen Indikationen) eingesetzt wird.

Castration-resistant Prostate Cancer: Indikation zur Re-Biopsie eigentlich nur zum Ausschluss neuroendokrine Differenzierung, nicht aufgrund des Selektionsdrucks.



Diskussion der exemplarischen Patientenfälle vom 02.07.2024

Fall 1: duktales Pankreaskarzinom



Weiblich, 63 Jahre

Klinischer Verlauf

06/21 OP nach Whipple mit Hemikolektomie rechts und Transversumresektion bei unklarem Konglomerattumor-> ED duktales Pankreaskopfkarzinom
08/21 - 02/22 mFOLFIRINOX adjuvant
06/23 Lokalrezidiv
08/23 - 09/23 RCTX 45 Gy + Capecitabin
03/24 hepatisches Rezidiv
Seit 04/24 FOLFOX

Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese
keine

In der ersten Fallpräsentation ging es um eine 63jährige Patientin mit PDAC nach Operation, FOLFIRINOX adjuvant, Radiochemotherapie mit Capecitabin bei Lokalrezidiv und letztlich FOLFOX bei hepatischer Metastasierung. Tumormaterial war aus der Primäroperation drei Jahre zuvor vorhanden.

In diesem Fall sprachen sich mehr Teilnehmer für eine Re-Biopsie zur Materialgewinnung aus, als gegen eine Re-Biopsie.

Thema	Entität	Empfehlung Re-Biopsie	Keine Empfehlung	Enthaltung
Rezidiv, nach Radiatio und Chemotherapie	PDAC	40%	30%	30%



Fall 2: Leiomyosarkom der Prostata

**TEAM-D Fallbeispiel 2: Leiomyosarkom der Prostata

Männlich, 57 Jahre Klinischer Verlauf 11/2006: TUR Prostata und 12/2006 Nachresektion 04/2007: Radiochemotherapie 05/2012: Pulmonale Metastasektomie rechts /5 Herde aus Mittel- und Unterlappen 11/2013: V. a. links pulmonales Rezidiv/Tumorprogression 10/2014: Thorakotomie links. Keilresektion 05/2015: Re-Thorakotomie rechts mit Tumornachweis 06-10/2016: 6 Zyklen Doxorubicin/DTIC bei pulmonalem Progress 09/2017: Unilokuläre Progression rechter Oberlappen, stereotaktische Radiatio rechter Oberlappen 60 Gy 04/2018 CT Thorax/Abdomen und 08/18 PET/CT: suspekter Rundherd rechter Oberlappen, DD Rezidiv, DD Strahlenfolge; in Segmentresektion kein Malignitätsnachweis 11-12/2018: Chemotherapie mit Gemcitabin/DTIC 07.01.2019: CT: Progress der Raumforderung rechts apikal, sonst SD 01/2019-03/2020: Palliative Therapie mit Pazopanib (400 mg initial, dann 800 mg), Abbruch bei PD 04-05/2020: Strahlentherapie linker Oberlappen, linker Unterlappen und rechter Unterlappen bis 60 Gy 10-12/2020: 4 Zyklen Trabectidin, Abbruch bei PD 04/2021-06/2022: **Trofosfamid** 150 mg/d, Abbruch bei PD 10/2022-06/2023: Gemcitabin/Docetaxel, Abbruch bei PD 22.09.-03.11.2023: 3 Zyklen **Doxorubicin mono**, Beendigung bei Erreichen der kumulativen Maximaldosis 12/2023-03/2024: 4 Zyklen **Ifosfamid mono**, Abbruch bei PD 03-06/2024: Rechallenge Pazopanib, Abbruch bei PD 12.06.2024: Beginn Trofosfamid; ausschließlich pulmonale Herde Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese Mutter Mamma-Ca (50 Jahre)

Im zweiten Fall wurde ein Patient mit Leiomyosarkom der Prostata und Erstdiagnose im Jahr 2006 vorgestellt, das letzte histologische Material lag aus dem Jahr 2015 vor. Zuletzt wurden verschiedene Systemtherapielinien verabreicht. Verkomplizierend bestanden zum Zeitpunkt der Vorstellung im MTB nur kleine und nicht einfach zu punktierende Lungenherde.

Hier sprach sich eine deutliche Mehrheit für eine Re-Biopsie aus.

Es wurde jedoch in der Diskussion auch angeführt, dass Sarkome in der Regel wenig Veränderungen im Genom zeigen und gerade bei erschwerten Biopsiebedingungen ggf. von einer Biopsie abgesehen werden könnte.

Thema Entität	Entität	Empfehlung	Keine	Enthaltun
Tileilla	Elititat	Re-BIopsie	Empfehlung	g
Sehr altes Material,				
viele Therapien,	LMS Prostata	59%	18%	23%
schwierige Punktion				



Fall 3: Kolorektales Karzinom



Klinischer Verlauf

Initial MSS; all-WT

10/21 - 02/23 FOLFIRI bzw. 5-FU + Cetuximab -> PD
02/23 - 08/23 FOLFOX bzw. 5-FU Bevacizumab -> PD
03/23 - 12/23 FOLFIRI + Ramucirumab -> PD
01/24 - 03/24 Lonsurf + Bevacizumab -> PD
seit 03/24 Regorafenib

Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese
keine

Vorgestellt wurde eine Patientin mit CRC in Therapie mit Regorafenib nach Durchlaufen aller anderen leitliniengerechten Optionen (FOLFIRI/Cetuximab; FOLFOX/Bev; FOLFIRI/Ramucirumab; Lonsurf/Bev; aktuell Regorafenib). Material war nur vom Zeitpunkt der Erstdiagnose drei Jahre zuvor vorhanden.

Auch hier sprach sich eine Mehrheit für eine Re-Biopsie aus.

Im Verlauf der Diskussion wurde von einem Teilnehmer geäußert, dass er die Indikation zur Re-Biopsie einzig aus der EGFR-gerichteten Therapie mittels Cetuximab ableiten würde. Andererseits wurde auch angemerkt, dass bei Kolonkarzinomen unter zielgerichteter Therapie zwar Resistenzmechanismen auftreten können, diese sich im Verlauf aber auch wieder zurückbilden können.

Thema	Entität	Empfehlung Re-Biopsie	Keine Empfehlung	Enthaltung
Z.n. mehreren Therapielinien, inklusive EGFR zielgerichtet	CRC	58%	21%	21%



Fall 4: Kolonkarzinom mit KRAS G12D



Weiblich, 55 Jahre

Klinischer Verlauf

06/2020 Laparoskopische Hemikolektomie rechts mit Seit-zu-Seit Ileo-Transversostomie
06/20 - 09/20: FOLFIRI + Bevacizumab adjuvant
04/21: Lebersegmentresektion (KRAS G12D)
09/21 - 11/21: additiv FOLFIRI
12/21: Mikrowellenablation hepatisch
02/22: Thermoablation hepatisch
02/22: Thermoablation hepatisch
04/23 - 06/23: FOLFOX + Bevacizumab -> PD
06/23 - 09/23: FOLFIRI + Ramucirumab -> PD
Seit 09/23: TAS102 + Bevacizumab

Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese
keine

Weitere Vorstellung einer Patientin mit Kolonkarzinom, ebenfalls in fortgeschrittener Therapielinie nach FOLFOX, FOLFIRI und TAS-102 (jeweils mit Bev bzw. Ramucirumab), mit bereits bekanntem Nachweis einer KRAS G12D Mutation aus einer Lebersegmentresektion ca. 3 Jahre zuvor.

Hier sprach sich eine Mehrheit gegen die Indikation zur Re-Biopsie aus, ausschlaggebend wurde in der Diskussion die KRAS-Mutation genannt. Genannt wurde als ggf. bestehende Rationale für eine Re-Bipsie in der Diskussion aber auch der selten auftretende Verlust der KRAS-Mutation im Therapieverlauf.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine	Enthaltung
THEMA		Re-Biopsie	Empfehlung	
Z.n. mehreren				
Therapielinien,	CRC	23%	50%	27%
bekannte KRAS G12D				



Fall 5: Prostatakarzinom



Klinischer Verlauf

08/2014 Prostatabiopsie
11/2014 Radikale Prostatovesikulektomie mit pelviner Lymphadenektomie mit Nachweis eines azinären
Adenokarzinoms der Prostata pT3b, pN1, CMO, G3 (Gleason Score 4+5=9, Pn1, RO)
Seit 12/2016 Androgendeprivation mit GnRH-Analogon → PD
05/2019 - 05/2024 Erweiterte Hormontherapie mit Enzalutamid + GnRH-Analogon → PD
Seit 05/2024 Erweiterte Hormontherapie mit Abirateron/Prednison + GnRH-Analogon

Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese

keine

Diskutiert wurde die Konstellation eines Prostatakarzinoms mit Erstdiagnose im Jahr 2014, damals Resektion, im Anschluss ca. zehn Jahre wechselnde Hormontherapien. Frage war, ob hier das alte Material aus 2014 zu verwenden sein könnte. Klinisch kein Hinweis auf neuroendokrine Entdifferenzierung.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine	Enthaltung
		Re-Biopsie	Empfehlung	
Sehr altes Material,	CRPC	54%	23%	23%
nur Hormontherapien				



Fall 6: Glioblastom



Klinischer Verlauf

Glioblastom WHO ZNS Grad 4 links temporal
Z.n. Resektion in domo am 08/22
Z.n. kombinierter Radiochemotherapie vom 09-11/22 mit insgesamt 60 Gy sowie
begleitend 75 mg/qm Körperoberfläche Temozolomid tgl. und Gammaknife-Boost mit 6 Gy
Z.n. 6 Zyklen Temozolomid Chemotherapie nach 5/28 Schema, 12/2022-07/2023 (Dosis 150
mg/qm KOF, keine Dosissteigerung auf Patientenwunsch) -> PD
Z.n. zweifacher Avastin-Gabe 08/2023 -> PD

Hier ging es um die exemplarische Konstellation eines Patienten mit Glioblastom nach Radiochemotherapie und Bev.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine	Enthaltung
		Re-Biopsie	Empfehlung	
Temozolomid-	Glioblastom	23%	64%	13%
Vortherapie				



Fall 7: Melanom

**TEAM-D Fallbeispiel 7: Malignes Melanom

Weiblich, 77 Jahre Klinischer Verlauf Diagnose: Lentigo Maligna Melanom, Oberkopf mittig pT1b, cN0, cM0 Stadium IA, ED 03/22 Therapie & Verlauf: 03/22: extern R1 Exzision 04/22: R0 Exz. + Nachexz. 07/22: R1-Exzis. im Narbenbereich 07/22: Nachexz. (Präparat PCR-> BRAF V600 mutiert) 08/22 - 08/23: Tafinlar, Mekinist (Dabrafenib + Trametinib) 08/22: ECT mit Bleomycin 07/22- 08/23: Keine Met. 12/24: ECT mit Bleomycin 12/23-04/24:4x Pembrolizumab PD 04/24: Zweizeitige Exzision der Filiae 04/24: Rtx von Pat. Abgelehnt seit 06/24: Nivolumab, Ipilimumab Nebendiagnosen: Hypothyreose, Katarakt, Malignes Melanom Unterschenkel links ED 02/07 Aktueller ECOG: unbekannt Familienanamnese: unauffällig Fragestellung: klinische Relevanz der Molekularpathologie Frühere Tumorerkrankungen oder auffällige Familienanamnese Familienanamnese: unauffällig

In der Konstellation eines Meanoms nach zielgerichteter Therapie und Checkpointinhibition sprach sich eine Mehrheit für eine Re-Biospie aus.

Thema	Entität	Empfehlung	Keine	Enthaltung
		Re-Biopsie	Empfehlung	
BRAF V600E Mutation,	Melanom	48%	26%	26%
Nach BRAFi/ MEKi und				
Checkpointinhibitor				



Diskutierte Studien

Für dieses Thema sind aktuell keine rekrutierende 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





- 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.