



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe

Präzisionsdiagnostik mit Biomarkern

Die Studien CATCH und COGNITION

Individuelle Therapie bei Brustkrebs

CATCH

Comprehensive **a**ssessment of clinical fea**t**ures and biomarkers to identify patients with advanced or metastatic breast **c**ancer for marker driven trials in **h**umans

COGNITION

Comprehensive assessment of clinical features, **g**enomics and further molecular markers to **i**dentify pa**t**ients with early breast cancer for enrolment **o**n marker driven trials

	CATCH	COGNITION
Indikation	metastasierter Brustkrebs	früher Brustkrebs
Material-Anforderung	Frishgewebe + Blut	Frishgewebe/ Fixiertes Gewebe + Blut
Methodik Molekulare Diagnostik	Genom-/Exom Transkriptom- Sequenzierung	Genom-/Exom Transkriptom- Sequenzierung

Wozu dienen die Studien CATCH und COGNITION?

Bei CATCH und COGNITION handelt es sich um Diagnostikstudien zu Brustkrebs, die am NCT Heidelberg konzipiert wurden und zukünftig auf weitere Standorte in Deutschland ausgedehnt werden sollen. Die Studien nutzen Informationen aus der molekularen Analyse des Erbguts, also einer Genomsequenzierung, und leiten daraus individuell angepasste Therapieoptionen ab.

Wer kann teilnehmen?

COGNITION ist für Patientinnen mit Brustkrebs im frühen Stadium (I-III) und einer Indikation für neoadjuvante Therapie bei allen Subgruppen konzipiert. Die Patientinnen sollten am besten vor Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie eingeschlossen werden. Der Einschluss ist jedoch auch noch vor der Operation möglich, wenn der Tumor schlecht auf die Chemotherapie anspricht.

CATCH ist für Patientinnen mit Brustkrebs im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium konzipiert und betrifft alle Subgruppen zu jedem Zeitpunkt nach dem Auftreten der ersten Metastase.

Welche Ziele verfolgen die Studien?

Ziel von **COGNITION** ist es, Patientinnen, deren Tumor schlecht auf die neoadjuvante Therapie anspricht (non-pCR, keine pathologische Komplettremission), zusätzlich zum Standardverfahren eine individuelle Therapie anzubieten.

Ziel von **CATCH** ist es, auf Basis von Veränderungen im Erbgut der Metastase individuell angepasste Therapieoptionen zu definieren.

Warum analysieren wir das Erbgut eines Tumors?

Krebs entsteht durch fehlerhafte Veränderungen des Erbguts, beispielsweise Mutationen. Das Muster dieser Veränderungen kann sich von Patientin zu Patientin und sogar von Tumorgewebe zu Tumorgewebe erheblich unterscheiden. Diese Muster verändern sich zudem im Laufe der Erkrankung. Um die individuelle Krankheit besser verstehen und zielgerichteter behandeln zu können, ist es hilfreich, die genetischen Muster der Krebszellen zu kennen. Mit diesem Wissen lassen sich die richtigen Wirkstoffe gezielt einsetzen und kombinieren, um die Behandlung von Krebserkrankungen zukünftig weiter zu verbessern.

Was sind zielgerichtete Wirkstoffe?

Derzeit kommen immer mehr Wirkstoffe auf den Markt, die sich zielgenau gegen bestimmte molekulare Angriffspunkte in bösartigen Zellen richten. Sie wirken damit bevorzugt gegen genetisch veränderte Krebszellen und verschonen weitgehend die gesunden Zellen des Körpers. Beispiele für diese Medikamente sind sogenannte kleine Moleküle oder Antikörper, die das Wachstum der bösartigen Zellen durch einen gezielten Angriff hemmen.

Was benötigen wir?

Bitte senden Sie uns Ihre Unterlagen, wie auf Seite 14 dieser Broschüre dargestellt. Im Studienzentrum prüfen wir anhand der Unterlagen, ob in Ihrer aktuellen Erkrankungssituation eine Teilnahme an einer der Studien sinnvoll und möglich ist. Ist das der Fall, klären wir Sie bei einem Termin am Studienzentrum ausführlich über das Programm und die geplante Diagnostik auf. Um die molekularen Untersuchungen durchführen zu können, benötigen wir Ihre schriftliche Einwilligung. Außerdem benötigen wir für die Untersuchung frisches Tumorgewebe, das zum Beispiel bei Routine-Untersuchungen entnommen wird. Zudem ist eine Blutprobe als Vergleichsmaterial notwendig.

Was geschieht mit den Proben in CATCH und COGNITION?

Zunächst begutachten wir die Tumorgewebeprobe pathologisch unter dem Mikroskop, um den Gehalt an Tumorzellen festzustellen. Danach entscheiden wir, ob sich die Sequenzierung durchführen und auswerten lässt und extrahieren aus dem Tumormaterial die DNA, den Träger der Erbinformation, und die RNA, den Bauplan wichtiger Moleküle der Zelle. Mit der Sequenzierung bestimmen wir anschließend die genetischen Merkmale von Tumor und Blutprobe und vergleichen sie.

Welche Ergebnisse bringt die Analyse?

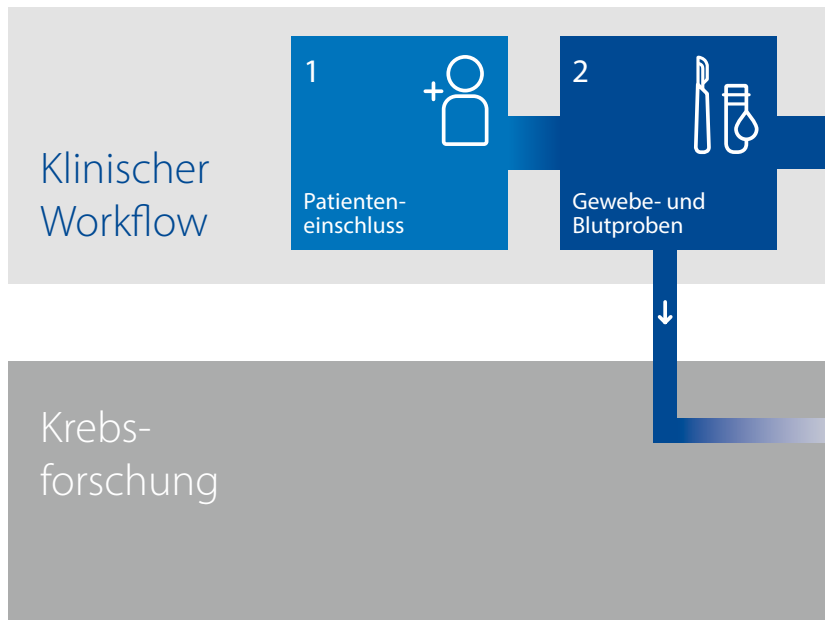
Durch den Vergleich der Sequenzen des Tumorgewebes und der Blutprobe erhalten wir Informationen über Veränderungen im Tumor. Ein Teil der gefundenen Veränderungen sind bekannte Zielstrukturen für zugelassene Wirkstoffe. Entsprechende Therapievorschläge und die zugrundeliegenden Daten werden von medizinischen und wissenschaftlichen Kollegen in einem interdisziplinären molekularen Tumorboard diskutiert. Das Tumorboard wägt auf Basis von molekularbiologischen Analysen, klinischem Expertenwissen und zusätzlichen Untersuchungen im Labor ab, wie hoch die Erfolgschancen einer zielgerichteten Therapie sind.

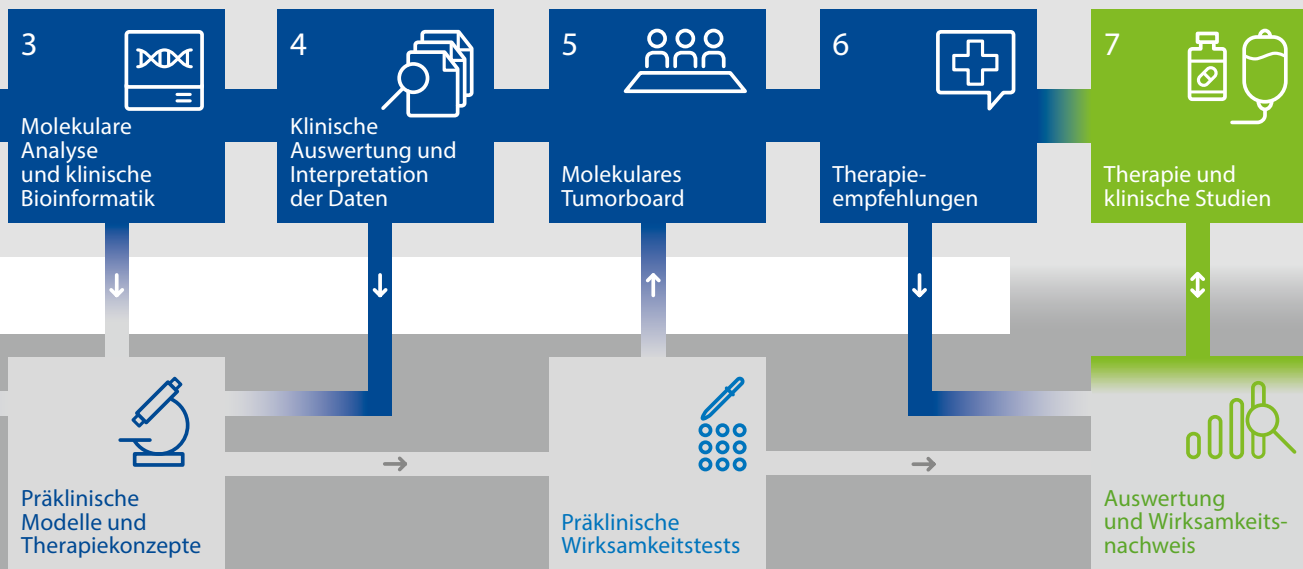


Ablauf der Studien CATCH und COGNITION

Der klinische Workflow beschreibt den Ablauf der molekularen Stratifizierung von Krebspatienten. Ziel ist es, anhand genetischer Veränderungen Patientinnen auszuwählen, die von einem Therapieansatz profitieren könnten oder auch neue Therapieansätze zu finden.

Parallel zu den klinischen Abläufen gehen die Daten aus der molekularen Analyse des Tumorerbguts in die Erforschung von Krebserkrankungen ein. Hierbei setzen Forscher:innen neue, experimentelle Technologien ein und regten neue Therapiekonzepte an. Parallel zur Behandlung der Patientinnen wird die Effektivität der Therapie überprüft und die Wirksamkeit beurteilt.







Sprechstunde, Prüfung Studieneinschluss

Innerhalb der Sprechstunde am Studienzentrum prüfen wir, ob eine Tumorgenomanalyse zum jeweiligen Zeitpunkt von Nutzen sein kann. Dabei beantworten wir gerne Ihre Fragen zu Art und Ablauf der Studie.



Entnahme von Gewebe und Blut

Um zu sehen, welche Veränderungen der Tumor aufweist, benötigen wir eine gesunde Vergleichsprobe. Hierzu verwenden wir das Erbgut (DNA) aus weißen Blutkörperchen, die wir aus einer Blutprobe gewinnen. Eventuell führen wir nach individueller Absprache noch zusätzliche Blutabnahmen durch, um mögliche Marker zu bestimmen, mithilfe derer wir den Krankheitsverlauf abschätzen und erkennen, wie Sie auf die Therapie ansprechen.

Die Hochdurchsatzsequenzierung verlangt besonders schonend extrahierte DNA und RNA. Hierfür muss das Material des Tumors nach der Entnahme sofort tiefgefroren werden. Da sich die Biologie des Tumors im Verlauf der Krebserkrankung ändert, sollte diese Gewebeprobe möglichst aktuell sein. Die Gewebeentnahme kann

zum Beispiel durch eine Biopsie oder Operation erfolgen. Für die Sequenzierung benötigen wir in der Probe mindestens 20 Prozent Tumorzellen, damit wir Veränderungen sicher erkennen können. Deshalb untersucht ein Pathologe das Gewebe und bestimmt unter dem Mikroskop diesen Tumorzellgehalt zusammen mit weiteren Parametern.



3

Molekulare Analyse und klinische Bioinformatik
 Das Sample Processing Labor (SPL) des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) extrahiert zur Vorbereitung für die Tumorgenom-Analyse die Träger der Erbinformation, DNA und RNA, aus dem Tumor und dem Blut. Im Anschluss erfolgt die Hochdurchsatz-Sequenzierung des Tumorgenoms in einer speziellen Sequenzierungseinheit am DKFZ. Diese Technologie erlaubt tiefe und detaillierte Einblicke in die molekularen Profile des Tumors.



4

Klinische Auswertung und Interpretation der Daten
 Durch die Sequenzierung werden die genetischen Merkmale des Tumors und des gesunden Gewebes bestimmt, um molekulare Angriffspunkte, die speziell im Tumor zu finden sind, zu identifizieren. Die genetischen Merkmale des Tumors vergleichen wir mit denen der Blutprobe des gesunden Gewebes. Über diesen Weg können Veränderungen in Genen des Tumors identifiziert werden, die das Tumorwachstum antreiben und als therapeutische Zielstrukturen dienen können.



5

Molekulares Tumorboard
 Die therapie relevanten Genveränderungen und molekularen Angriffspunkte diskutiert das wöchentliche molekulare Tumorboard (MTB). Dabei handelt es sich um ein Expertengremium, das sich aus Vertretern verschiedener Fachdisziplinen wie Onkologie, Bioinformatik, Molekularbiologie, Pathologie und Humangenetik zusammensetzt. Dieses Expertengremium stellt eine Rangliste möglicher zielgerichteter Therapien auf und hält sie in einem Bericht fest.



6+7

Therapieempfehlungen und Umsetzung der therapeutischen Optionen
 Den Bericht des Tumorboards diskutieren wir im Rahmen der Sprechstunde mit der Patientin und zeigen mögliche Behandlungswege auf. Diese können entweder im Rahmen von klinischen Studien, durch eine bereits zugelassene Medikation oder eine noch nicht zugelassene Medikation umgesetzt werden. Für eine noch nicht zugelassene Medikation sollte eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen angestrebt werden.



Informationen für behandelnde Ärztinnen und Ärzte

	COGNITION (eBC)	CATCH (mBC)
Indikation	Frühe Mammakarzinome mit Behandlungsoption in kurativer Intention und Indikation zur neoadjuvanten Therapie (unabhängig von Art der Neoadjuvanz und Subtyp) und Patientinnen mit schlechtem Ansprechen auf die Neoadjuvanz	Fortgeschrittene/metastasierte Mammakarzinome bei Diagnose oder zum Zeitpunkt des Progresses
Materialanforderung	Frischgewebebiopsie: a) Baseline (vor Neoadjuvanz) b) Zeitpunkt OP (nach Neoadjuvanz); Blut	Frischgewebebiopsie: aktuelles Frischgewebe einer Metastase (Biopsie oder im Verlauf von OP); Blut
Methoden des Profilings (Illumina-Technologie)	• Ganzgenom- oder Exom-Sequenzierung • Transkriptom-Sequenzierung (polyA, HiSeq) • Validierung ausgewählter therapeutischer Zielstrukturen	• Ganzgenom- oder Exom-Sequenzierung • Transkriptom-Sequenzierung • Validierung ausgewählter therapeutischer Zielstrukturen

Informationen für behandelnde Ärztinnen und Ärzte

COGNITION (eBC)

Der pCR-Status dient als Surrogatmarker, um Patientinnen zu identifizieren, die eine post-neoadjuvante Therapie-Eskalation aufgrund eines hohen Metastasierungsrisikos benötigen. In drei Phase-III-Studien (CREATE-X, KATHERINE, OLYMPIA) hat diese Vorgehensweise bereits eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des rezidivfreien und zum Teil des Gesamtüberlebens bewirkt. Die in diesen Studien getesteten post-neoadjuvanten Therapien berücksichtigten jedoch nicht das individuelle genetische Profil der nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie noch persistierenden Tumoranteile, so dass durch die Implementierung von personalisierten, zielgerichteten Therapieansätzen in der Post-Neoadjuvanz (zusätzlich zum Standard) eine höhere Wirksamkeit erzielt werden könnte. Dieses Behandlungskonzept wird innerhalb einer weiterführenden Phase-II-Interventionsstudie (COGNITION-GUIDE) umgesetzt.

Zielgruppe und Einschlusskriterien

- eBC-Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt, die mit einer kurativen Intention behandelt werden können mit Indikation zur neoadjuvanten Therapie (alle Subgruppen) oder
- Hochrisiko-eBC-Patientinnen mit fehlendem Ansprechen auf neoadjuvante Therapie (wichtig ist der Einschluss vor der OP zur Gewinnung von Frischgewebe für die Tumorgenom-Sequenzierung)
- Definition Hochrisiko:
 - TNBC oder HER2+ BC mit Residualtumor (non-pCR, definiert als nicht ypT0/is ypN0) oder
 - HR+/HER2- BC mit non-pCR und CPS-EG Score ≥ 3 oder ypN+ und CPS-EG Score ≥ 2
- Möglichkeit zur Frischgewebeentnahme (zum Beispiel Biopsie) und Blutentnahme oder, falls Frischgewebe nicht gewonnen werden kann, in Ausnahmefällen FFPE (Formalinfixiertes, paraffin-eingebettetes) OP-Material mit Tumorzellgehalt von mindestens $> 20 \%$
- ECOG Status ≤ 1

CATCH (mBC)

CATCH verfolgt das Ziel, bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, metastasiertem Mammakarzinom ein individuelles Genotyp- und Biomarkerprofil der prognostisch führenden Läsion mit Hilfe von genomweiter Hochdurchsatz-Tumorgenomsequenzierung zu erstellen.

Mit dieser Strategie werden prognostische und prädiktive, therapierelevante Treibermutationen und Biomarker identifiziert, um die Behandlungsentscheidung für zielgerichtete Substanzen zu optimieren.

Die Behandlung erfolgt nach Ermessen der Patientin und des/der behandelnden Onkologen/Onkologin
(1) innerhalb unabhängiger AMG-Studien (Phase I–IV),
(2) in der zugelassenen Indikation oder
(3) als off-label-use mit Substanzen, die für eine andere Indikation zugelassen sind.

Zielgruppe und Einschlusskriterien

- mBC-Patientinnen (alle Subtypen, alle Therapielinien) bei Diagnose von Metastasen oder zum Zeitpunkt eines Progresses
- Lebenserwartung > 6 Monate
- ECOG ≤ 2
- Möglichkeit zur Frischgewebe-Entnahme aus einer prognostisch führenden Läsion

Anmeldung zu CATCH und COGNITION

Bitte senden Sie zunächst einen aktuellen Arztbrief, Histologie, CT-/MRT-Befunde, OP-Bericht, Tumorboard-Empfehlung, Ihre Kontaktdaten mit Telefonnummer und einen Überweisungsschein per Post an die untenstehende Adresse.

Dann prüfen wir, ob es sinnvoll und möglich ist, Sie in die Studien einzuschließen.

Kontakt

NCT Heidelberg
Patientenzentrum 2
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg

Tel.: 06221 56-5959
Fax: 06221 56-5320

E-Mail

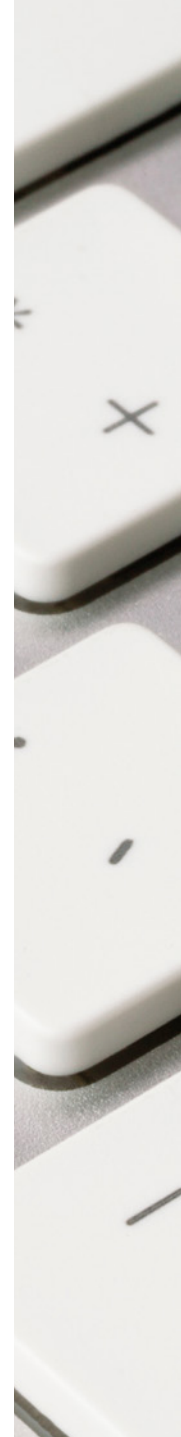
Patientenzentrum2.NCT@med.uni-heidelberg.de

Web für Patientinnen

www.nct-heidelberg.de/catch

Web für Ärztinnen und Ärzte

www.nct-heidelberg.de/diagnostik-studien







NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe

Kontakt

NCT Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg

www.nct-heidelberg.de

Bilder/Grafiken:
Philip Benjamin; Lars Buschhorn; H_Ko und
momius, stock.adobe.com; Peggy Rudolph;
SARANS, shutterstock.com; Philip Suppeln

© NCT Heidelberg, 2022

dkfz.
DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

 
UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG