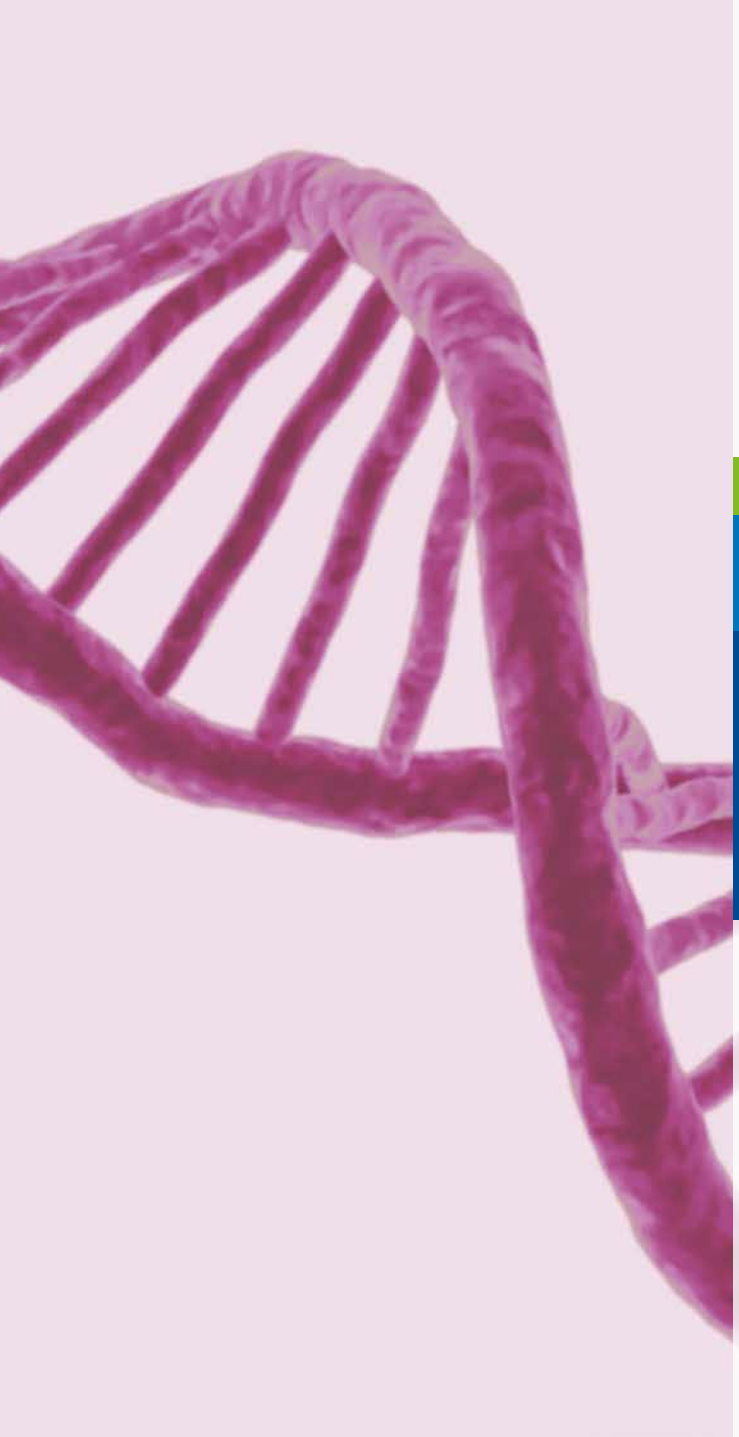


NCT
NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN

Präzisionsdiagnostik mit Biomarkern

Die Studien CATCH und COGNITION

Individuelle Therapie bei Brustkrebs

COGNITION

Comprehensive assessment of clinical features, **g**e**n**omics and further molecular markers to **i**dentify pa**ti**ents with early breast cancer for enrolment **on** marker driven trials

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	CATCH
Indikation	früher Brustkrebs	metastasierter Brustkrebs
Material-Anforderung	Frischgewebe/ Fixiertes Gewebe (FFPE) + Blut	Frischgewebe/ Fixiertes Gewebe (FFPE) + 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 auf weitere Standorte in Deutschland ausgedehnt wurden. 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 und Patienten mit Brustkrebs im frühen Stadium (I-III) und einer Indikation für neoadjuvante Therapie bei allen Subgruppen konzipiert. Die Patientinnen und Patienten sollten am besten nach neoadjuvanter Chemotherapie, vor OP eingeschlossen werden. Der Einschluss ist jedoch auch vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie oder nach der Operation (vor Ende der post-neoadjuvanten Therapie) möglich.

CATCH ist für Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium konzipiert und betrifft alle Subgruppen. Die Patientinnen und Patienten können zum Zeitpunkt der Diagnose der Metastasierung oder zum Zeitpunkt der Feststellung eines Progresses eingeschlossen werden.

Welche Ziele verfolgen die Studien?

Ziel von **COGNITION** ist es, Patientinnen und Patienten, 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 wird das Erbgut eines Tumors analysiert?

Krebs entsteht durch fehlerhafte Veränderungen des Erbguts, beispielsweise Mutationen. Das Muster dieser Veränderungen kann sich von Patientin zu Patientin und von Patient zu Patient 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 wird benötigt?

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

Was geschieht mit den Proben in CATCH und COGNITION?

Die Proben werden an das NCT Heidelberg transportiert und dort analysiert. Zunächst wird die Tumorgewebeprobe pathologisch unter dem Mikroskop begutachtet, um den Gehalt an Tumorzellen festzustellen. Danach wird entschieden, ob sich die Sequenzierung durchführen und auswerten lässt und aus dem Tumormaterial wird die DNA, der Träger der Erbinformation, und die RNA, der Bauplan wichtiger Moleküle der Zelle, extrahiert. Mit der Sequenzierung werden anschließend die genetischen Merkmale von Tumor und Blutprobe bestimmt und miteinander verglichen.

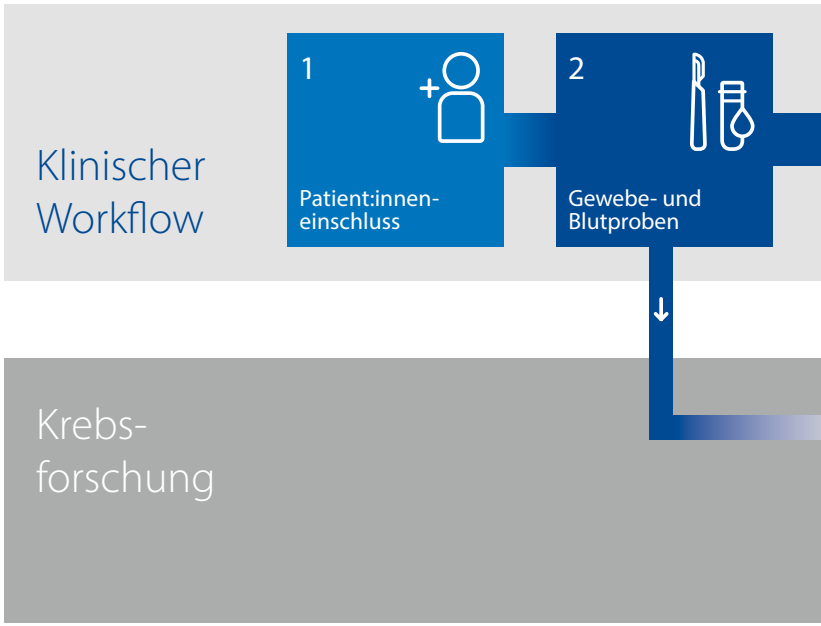
Welche Ergebnisse bringt die Analyse?

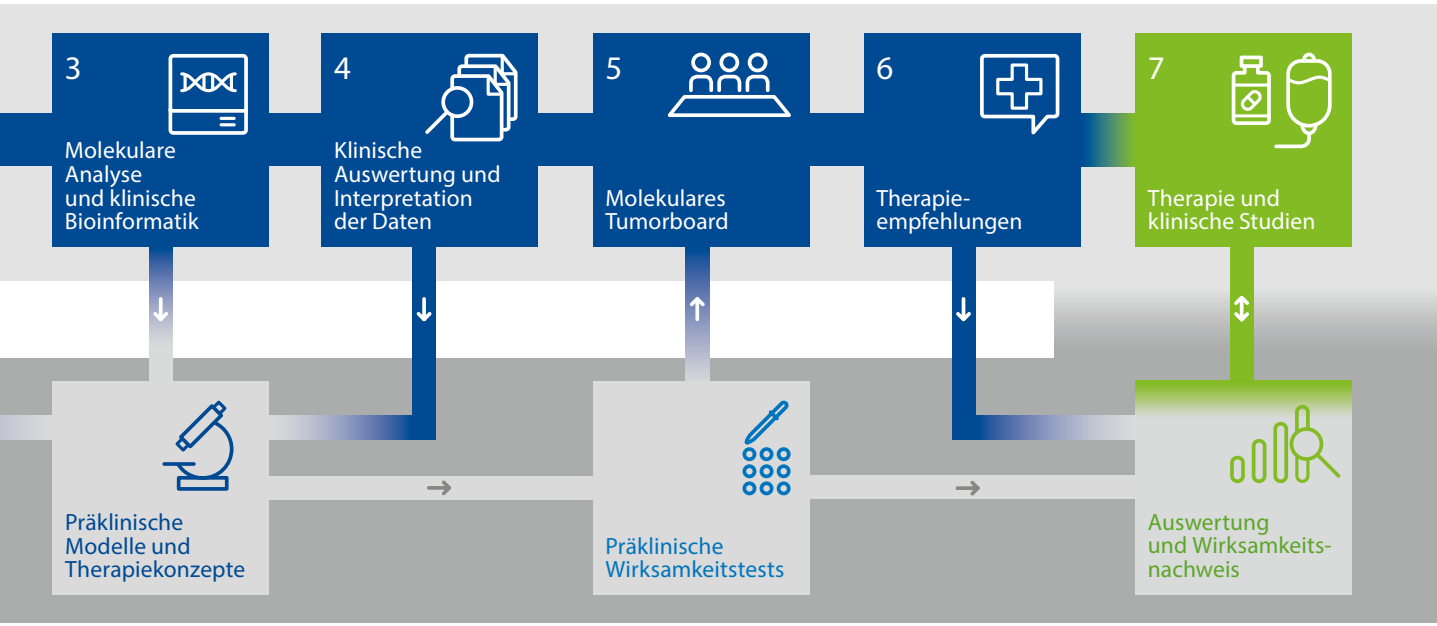
Durch den Vergleich der Sequenzen des Tumorgewebes und der Blutprobe werden Informationen über Veränderungen im Tumor erhalten. Ein Teil der gefundenen Veränderungen sind bekannte Zielstrukturen für zugelassene Wirkstoffe. Entsprechende Therapievorschläge und die zugrundeliegenden Daten werden von medizinischen und wissenschaftlichen Kollegen in einem interdisziplinären molekularen Tumorboard zusammen mit dem Studienteam des jeweiligen Studienzentrums 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 Krebspatientinnen und -patienten. Ziel ist es, anhand genetischer Veränderungen Patientinnen und Patienten 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 Forscherinnen und Forscher neue, experimentelle Technologien ein und regen neue Therapiekonzepte an. Parallel zur Behandlung der Patientinnen und Patienten wird die Effektivität der Therapie überprüft und die Wirksamkeit beurteilt.




3
Molekulare Analyse und klinische Bioinformatik
4
Klinische Auswertung und Interpretation der Daten
5
Molekulares Tumorboard
6
Therapie-empfehlungen
7
Therapie und klinische Studien
Präklinische Modelle und Therapiekonzepte
Präklinische Wirksamkeitstests
Auswertung und Wirksamkeits-nachweis

1

2

Sprechstunde, Prüfung Studieneinschluss

Innerhalb der Sprechstunde am Studienzentrum wird geprüft, ob eine Tumorgenomanalyse zum jeweiligen Zeitpunkt von Nutzen sein kann. Dabei werden gerne Ihre Fragen zu Art und Ablauf der Studie beantwortet.

Entnahme von Gewebe und Blut

Um zu sehen, welche Veränderungen der Tumor aufweist, wird eine gesunde Vergleichsprobe benötigt. Hierzu wird das Erbgut (DNA) aus weißen Blutkörperchen verwendet, welche aus einer Blutprobe gewonnen werden. Eventuell werden nach individueller Absprache noch zusätzliche Blutabnahmen durchgeführt, um mögliche Marker zu bestimmen, mithilfe derer der Krankheitsverlauf abgeschätzt wird und erkannt werden kann, 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 werden in der Probe mindestens 20 Prozent Tumorzellen benötigt, um Veränderungen sicher erkennen zu können. Deshalb untersucht ein Pathologe das Gewebe und bestimmt unter dem Mikroskop den 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 werden mit denen der Blutprobe des gesunden Gewebes verglichen. Über diesen Weg können Veränderungen in Genen des Tumors identifiziert werden, die das Tumorwachstum antreiben und als therapeutische Zielstrukturen dienen können.

5

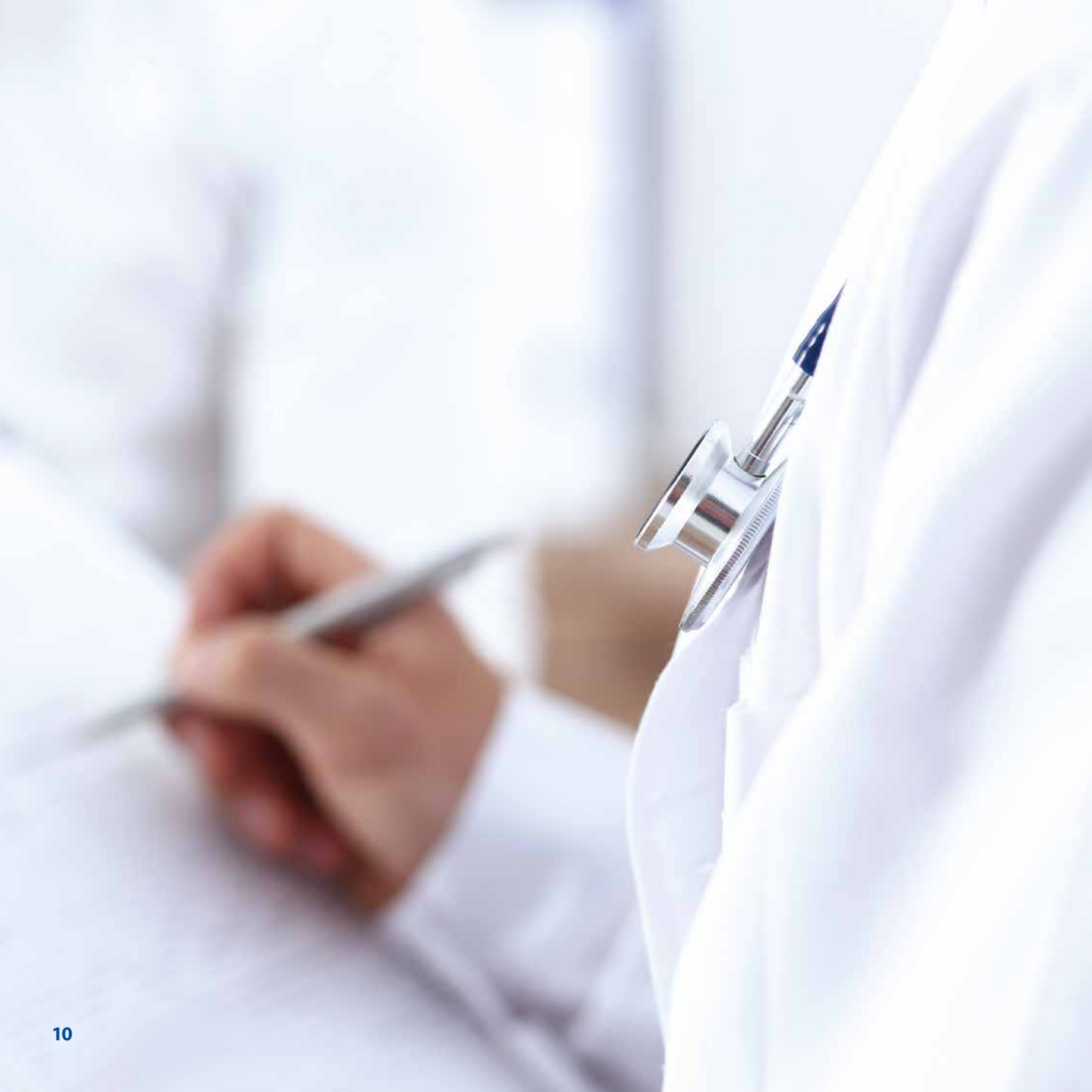
Molekulares Tumorboard

Die therapierelevanten Genveränderungen und molekularen Angriffspunkte diskutiert das einmal wöchentlich stattfindende 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

Der Bericht des Tumorboards wird im Rahmen der Sprechstunde mit Ihnen diskutiert und mögliche Behandlungswege aufgezeigt. 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 und Patienten mit schlechtem Ansprechen auf die Neoadjuvanz	Fortgeschrittene/metastasierte Mammakarzinome bei Diagnose oder zum Zeitpunkt des Progresses
Materialanforderung	Frischgewebeprobe: a) Vor Neoadjuvanz (optional) b) Nach Neoadjuvanz (vor/während OP) FFPE-Gewebe der OP: c) Bei Einschluss nach OP bis Ende PNACT; Blut	Frischgewebeprobe: Aktuelles Frischgewebe einer Metastase (Biopsie oder im Verlauf von OP) FFPE-Gewebe: Falls Gewinnung von Frischgewebe nicht möglich + ≤ 12 Monate alt; Blut
Methoden des Profilings (Illumina-Technologie)	• Ganzgenom- oder Exom-Sequenzierung • Transkriptom-Sequenzierung	• Ganzgenom- oder Exom-Sequenzierung • Transkriptom-Sequenzierung

Informationen für behandelnde Ärztinnen und Ärzte

COGNITION (eBC)

Der pCR-Status dient als Surrogatmarker, um Patientinnen und Patienten 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

- Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium (unabhängig vom Subtyp), die mit kurativer Intention in einem neoadjuvanten Setting behandelt werden.
- Mögliche Zeitpunkte für den Studieneinschluss:
  Option A: vor Beginn der neoadjuvanten Behandlung
  Option B: bei bildgebend nachweisbarem Residualtumor nach Neoadjuvanz: nach dem letzten Zyklus der neoadjuvanten Chemotherapie – vor der Operation
  Option C: nach der Operation und geplanter oder durchgeführter post-neoadjuvanter Standardtherapie (bis zum letzten Zyklus), wenn folgende Kriterien erfüllt sind:
  - HER2+ BC oder TNBC: non-pCR
  - HR+/HER2- BC: non-pCR und CPS-EG-Score ≥ 3 oder non-pCR, ypN+ und CPS-EG-Score ≥ 2 (ausgenommen Patientinnen und Patienten mit adjuvanter CDK4/6-Inhibitor Therapie)

CATCH (mBC)

CATCH verfolgt das Ziel, bei Patientinnen und Patienten 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 Patienten 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

- Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem (inkl. Lokalrezidive) oder metastasiertem Brustkrebs
- Patientinnen und Patienten können zu jeder Therapielinie zu folgenden Zeitpunkten in die Studie eingeschlossen werden:
  a) initiale Diagnose (im palliativen Setting)
  b) Zeitpunkt Progress
- Möglichkeit zur Frischgewebe-Entnahme aus einer prognostisch führenden Läsion oder FFPE Archivmaterial, sofern ≤ 12 Monate alt
- ECOG ≤ 2
- Die Teilnahme an interventionellen klinischen Studien während der Teilnahme in CATCH ist erlaubt.

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 Ihr Prüfzentrum. Anschließend wird überprüft, ob es sinnvoll und möglich ist, Sie in die Studien einzuschließen.

Kontakt

Die teilnehmende Zentren und Kontaktdaten finden Sie unter:
nct-heidelberg.de/catch-cognition

Den Link/QR-Code zu den Kontaktdaten der teilnehmenden Zentren finden Sie auch auf der letzten Seite.

DIAGNOSTIKSTUDIE
alt

NCT

NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN

Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

Das NCT ist eine langfristig angelegte Kooperation zwischen dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), exzellenten Partnern in der Universitätsmedizin und weiteren herausragenden Forschungspartnern an verschiedenen Standorten in Deutschland: Berlin, Dresden, Heidelberg, SüdWest (Tübingen-Stuttgart/Ulm), WERA (Würzburg mit den Partnern Erlangen, Regensburg und Augsburg) und West (Essen/Köln).

Teilnehmende Zentren unter
nct-heidelberg.de/catch-cognition

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

© Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Februar 2025