

Bericht zu Use Case 3 – Die Unterstützung des Molekularen Tumorboards geht in die entscheidende Phase – Rollout und Integration der Komponenten

Referentin: Prof. Dr. Dr. Melanie Börries

Datum: 15.7.2021

Veranstaltung: MIRACUM Symposium 2021

Unterstützung Molekularer Tumorboards (MTB)



Warum benötigen wir eine Unterstützung im MTB?

TO ACTION -
SCHEN
RSORGUNG
ein biss-
Immer noch
genauer
sch das alles
en zu finden,
mit dem die richtigen Schlüsse gezogen
werden können. Molekulare Tumorbo-
ards sind die Spürnasen unter den Medi-
zinern und werden in Use Case 3 näher
an die Versorgung heranrücken.

Technologischen Veränderungen

1983



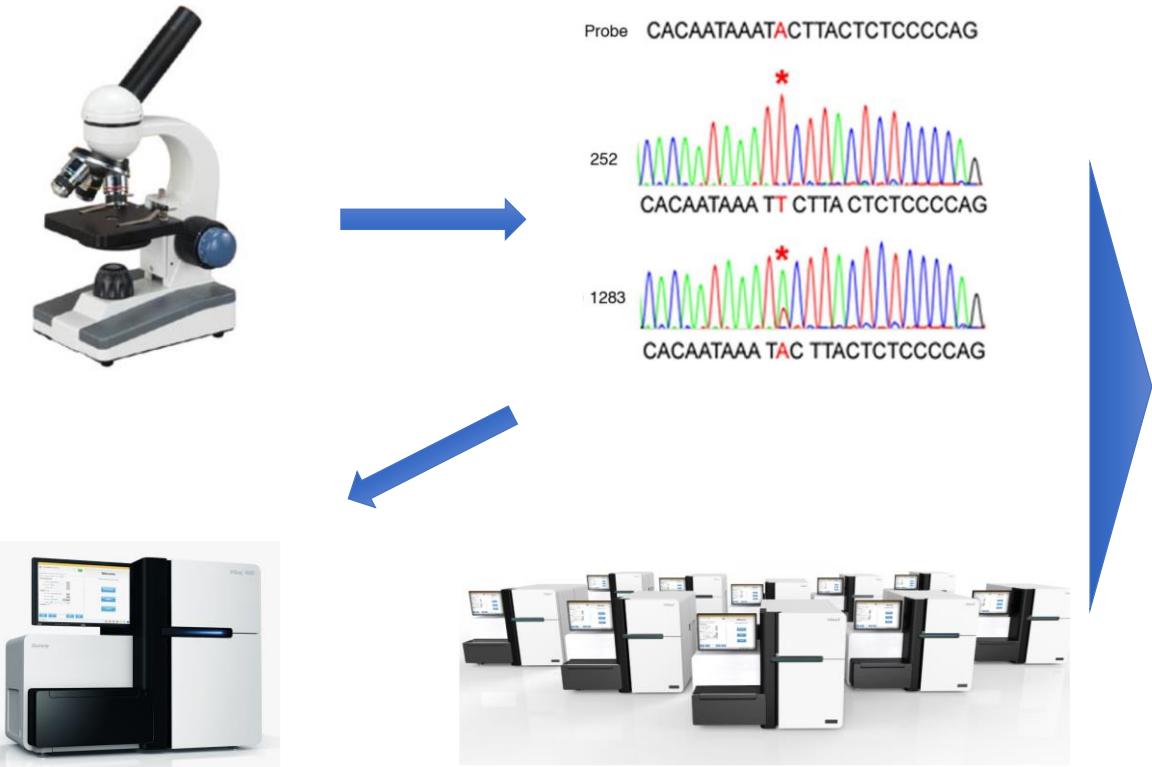
Mobile phone inventor Martin Cooper
Prototyp: Motorola Dynatac 8000X

2021

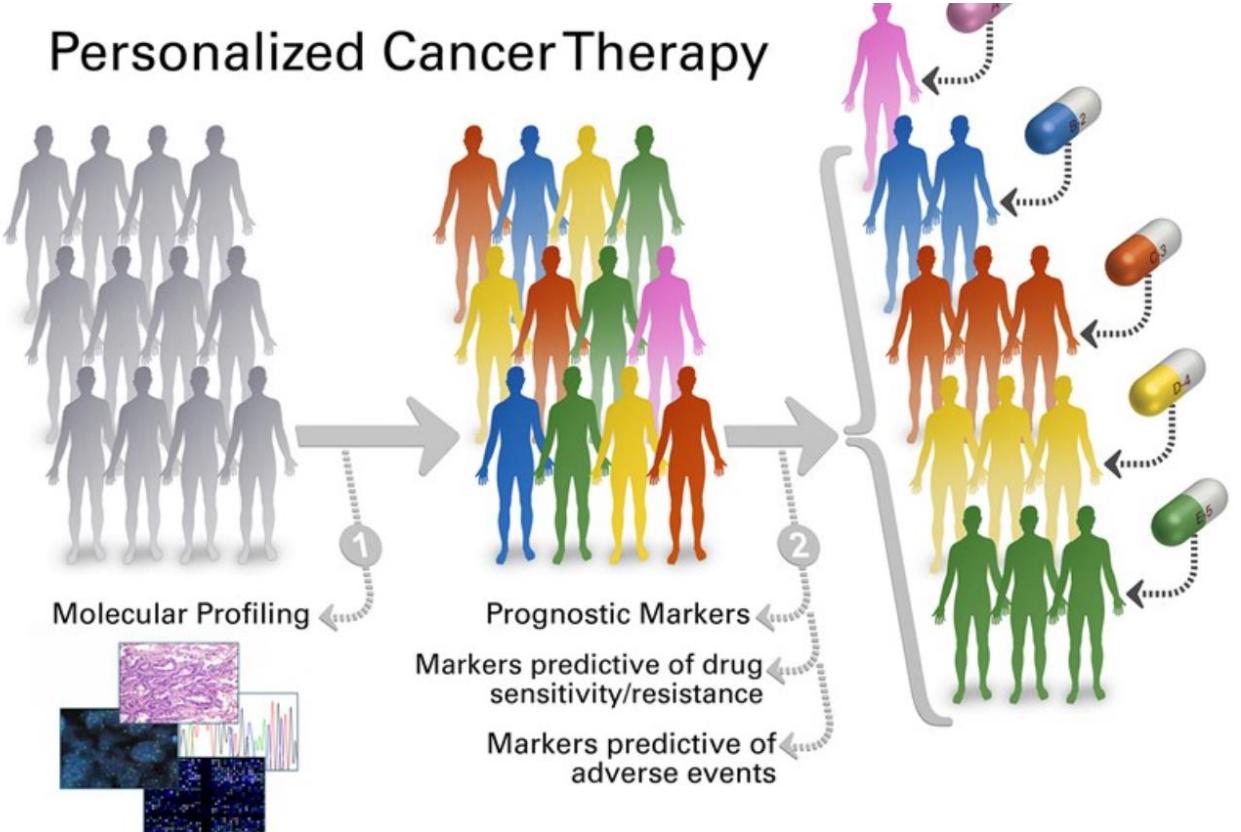


Smart Phone

Personalisierte Medizin/Präzisionsmedizin



Personalized Cancer Therapy



Molekulares Tumorboard Freiburg des CCCF

Interdisziplinäre Plattform für individuelle Patientenversorgung



Sprecherteam:

- Onkologie, Pathologie und Systemmedizin/Bioinformatik

Teilnehmende Disziplinen

- Med. Onkologie
- Gastroent. Onkologie
- Ped. Onkologie
- Gyn. Onkologie
- Dermat. Onkologie
- Neuroonkologie
- Pathologie
- Bioinformatik
- Molekularbiologie
- Humangenetik
- Strahlentherapie
- Urologie

MTB Freiburg Übersicht

Zeitraum: 03/2015 – 12/2018

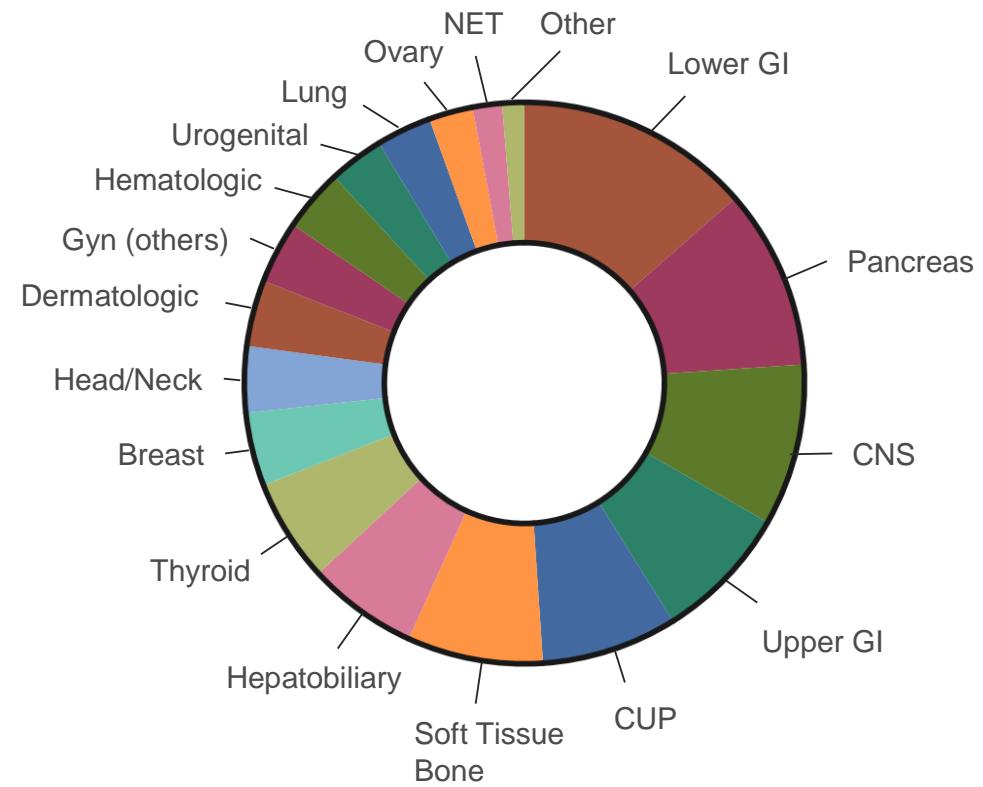
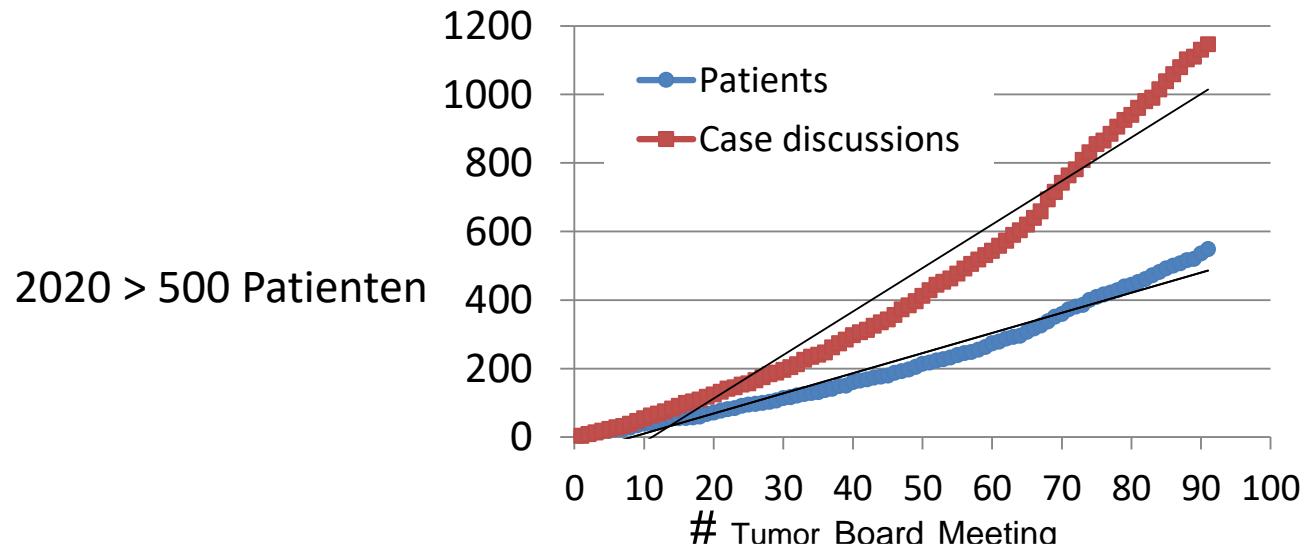
MTB-Boards: 95

Patienten: 488

Fälle: 1072 (2/pt)

Grund der Vorstellung:

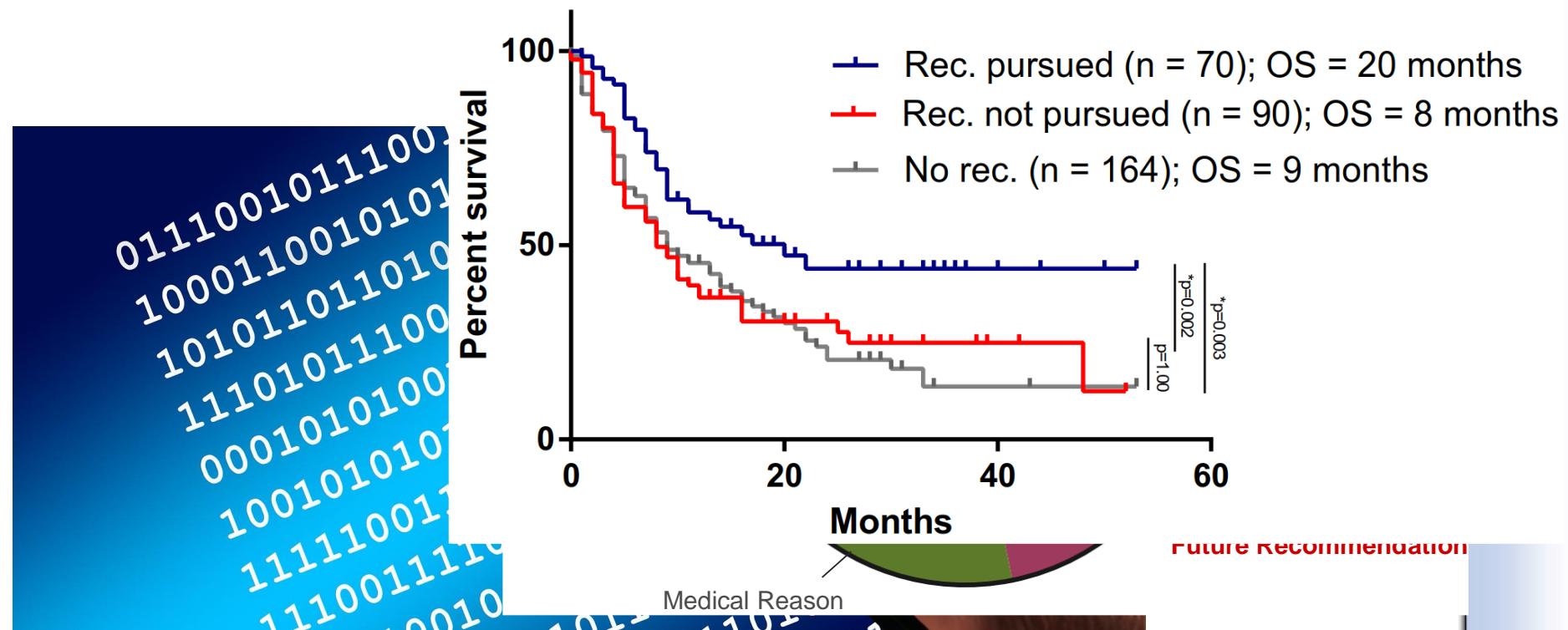
- Progress nach systemischer Standardtherapie ($\varnothing 2.0$): 78%
- Seltene Entität: 14%
- Andere: 8%



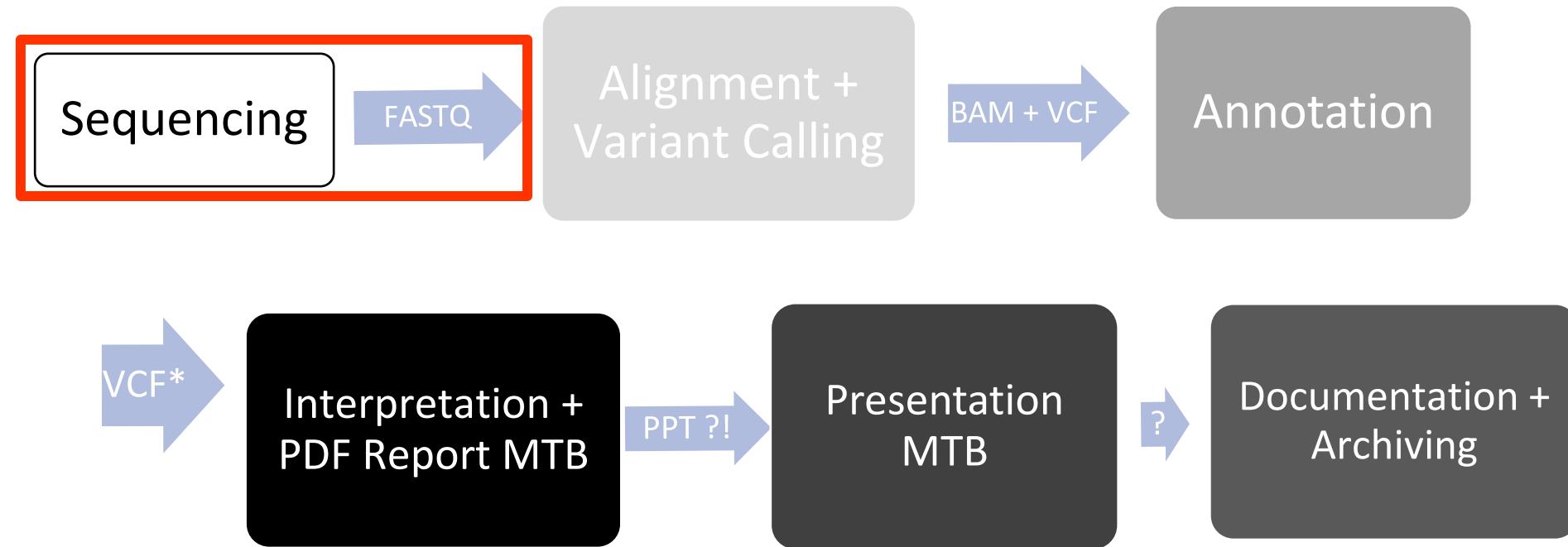
- 53

Was benötigen wir

- Verbesserung des OS bei Umsetzung der Therapieempfehlung
 - 18% erhielten Therapieempfehlung für die Zukunft
n = 324 stage IV malignancies



Prozesse des Molekularen Tumorboard



Data Input:

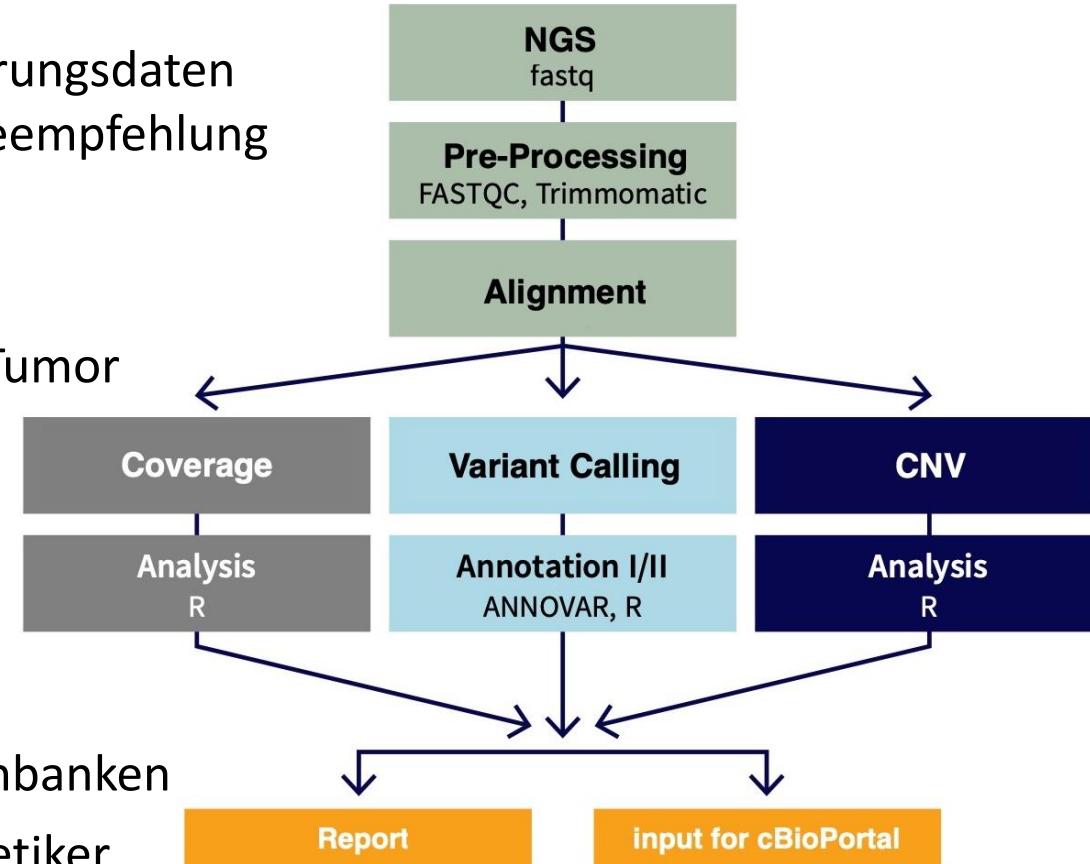
- target NGS, WES, WGS, RNA-Seq, Methyom



Use Case 3 - Ziel

Unterstützung zur klinischen Entscheidungsfindung

- ▶ Aufbereitung und Visualisierung der genetischen Sequenzierungsdaten für die Mitglieder eines MTB zur Unterstützung der Therapieempfehlung
- ▶ Implementiert als voll automatisierter Workflow
- ▶ **Erforderlicher Input**
 - ▶ .fastq files (Tumor / Normal Paar), bei targeted NGS nur Tumor
 - ▶ Geschlecht
- ▶ **Output**
 - ▶ Annotierte SNVs, InDels, LoH, CNVs, Coverage
 - ▶ Interaktiver PDF Bericht
 - ▶ Export zu cBioPortal
- ▶ Ständige Weiterentwicklung / Implementierung neuer Datenbanken
- ▶ MIRACUM-Pipe zertifiziert vom Bund Deutscher Humangenetiker (BVDH) 2019 und 2020 (nehmen beim aktuellen Ringversuch 2021 wieder teil)



MIRACUM-Pipe Erweiterungen



- Erweiterung der bestehenden MIRACUM-Pipe (WES)
 - „Tumor only“ Analysen
 - tNGS (targeted Next Generation Sequencing), z.B. TST170, TSO500
- Analyse des RNA Anteils der Sequenzierungs-Panels
 - RNA-Fusions Analyse
- Überarbeitung des PDF Berichtes
 - Struktur
 - Interaktive Elemente / Links zu weiterführende Informationen
- Zukünftige Entwicklung
 - RNA-Sequenzierungs-Pipeline

Interaktiver PDF Report

Analyse-Ergebnisse auf einen Blick

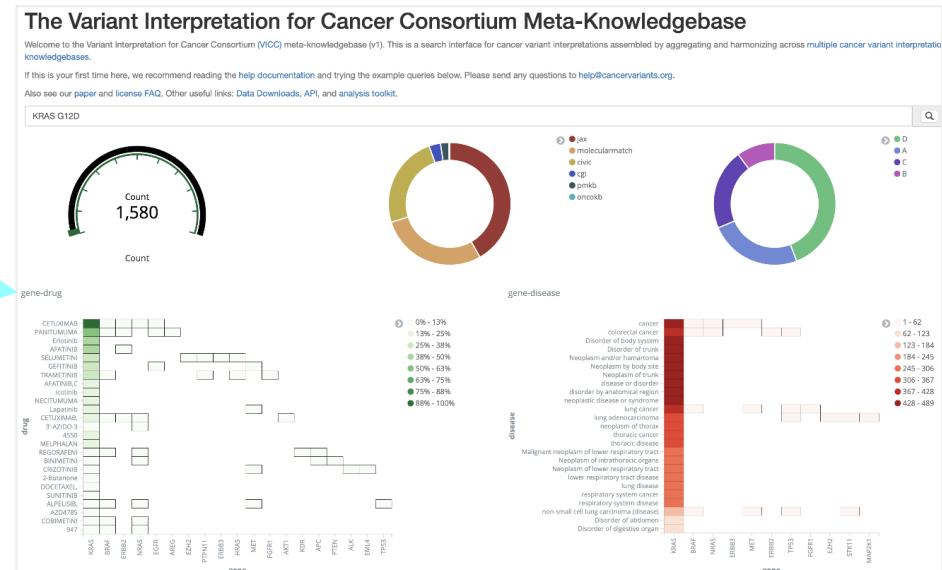
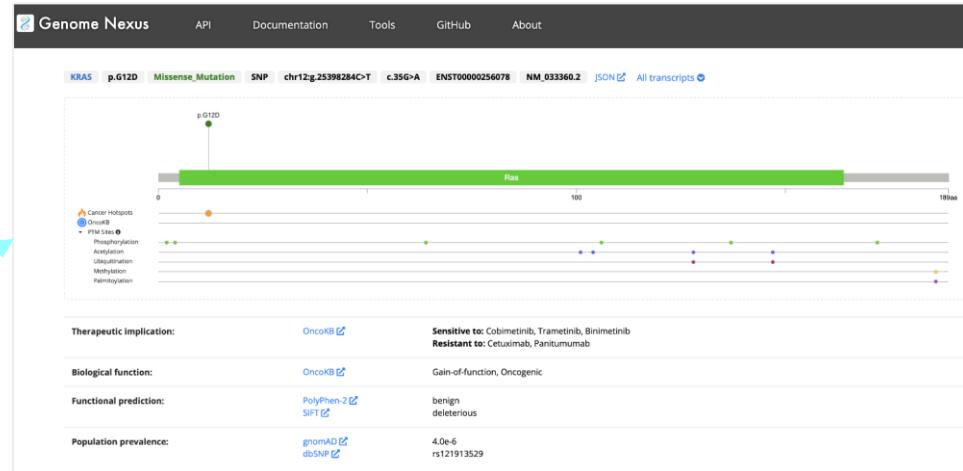
Tabelle 1: Schlüsselergebnisse der Analyse

Eigenschaften	Wert
Mutationslast (VAF > 10%)	8.29 Mb
Anzahl Mutationen (VAF > 10%)	11
Mikrosatelliten Status	Non-MSI-H
CNVs	Keine
Fusionen	CD74-NRG1



Tabelle 2: Cancergene und Mutationen mit ACMG Klassifizierungen. Hotspots sind **fett** dargestellt.

Kategorie	InterVar / ClinVar		REVEL	Gen	AI-Austausch	VAF [%]	Cancergene	VarSome
	Pathogen	Wahrsch. Pathogen						
Pathogen	5 5	D (0.9)	KRAS	p.G12D	10.7	OG	Link	
Wahrsch. Pathogen	3 4*	D (0.9)	RE1	p.G533S	46.7	OG	Link	
VUS	3 .	N (0.1)	TCF3	p.A161V	51.9	TSG	Link	
.	3 .	N (0.2)	TCF3	p.A402T	49.2	TSG	Link	
.	3 2	N (0.1)	FAT1	p.I1125L	48.5	TSG	Link	
.	3 .	D (0.9)	FGFR3	p.E608V	48.1	OG	Link	
.	3 1	N (0.1)	BCORL1	p.K1053R	46.3	TSG	Link	



Ergebnisse der Pipeline

Tabelle 9: Identifizierte Fusionen

Fusionen	Bekannt	Reziprok	Readthrough	Cosmic
BRAF-TSNAX-DISC1	Nein	Nein	Nein	Nein
FGFR2-YAF2	Nein	Nein	Nein	Nein
TKT-ERBB2	Nein	Nein	Nein	Nein

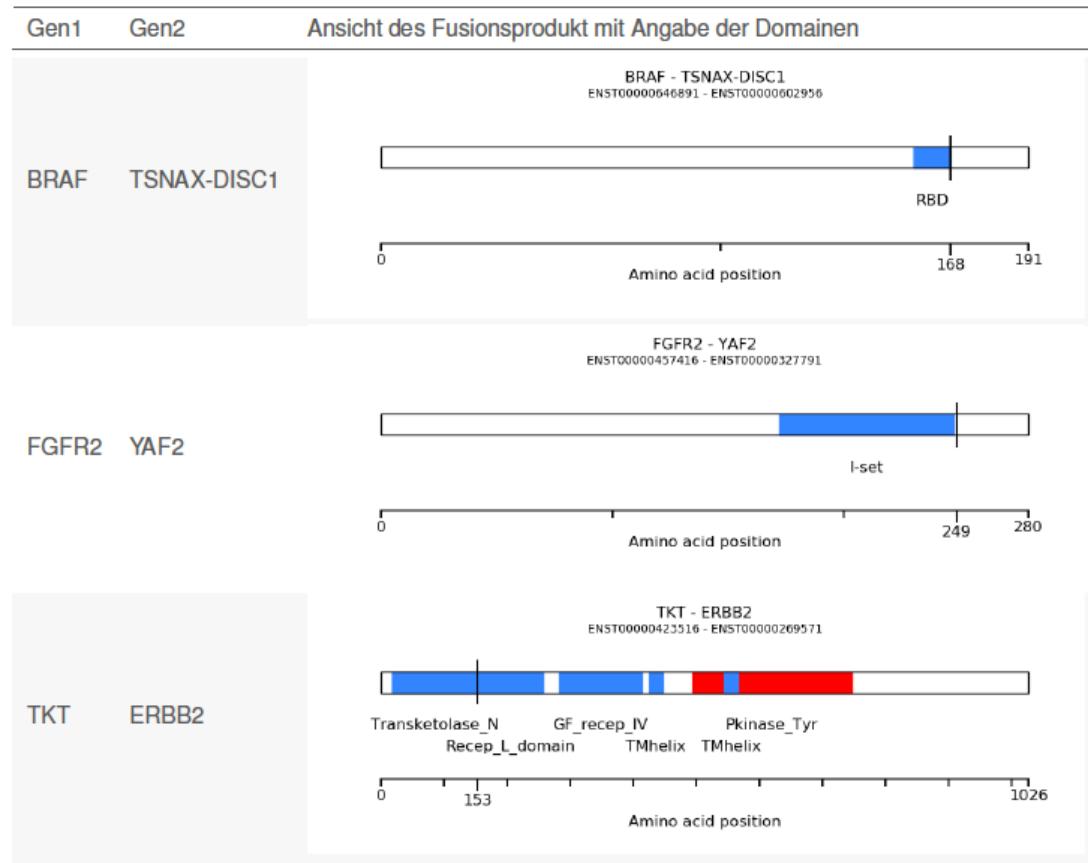
Tabelle 10: Unterstützende Reads der identifizierten Fusionen

Gen1	Gen2	Split Reads	Supporting
BRAF	TSNAX-DISC1	4	2
FGFR2	YAF2	4	2
TKT	ERBB2	17	2

Tabelle 11: Bruchpunkte der identifizierten Fusionen

Gen1	Bruch1	Gen2	Bruch2	Effekt
BRAF	7:140534409:-	TSNAX-DISC1	1:231752390:+	in-frame
FGFR2	10:123298106:-	YAF2	12:42555567:-	out-of-frame
TKT	3:53271813:-	ERBB2	17:37871539:+	in-frame

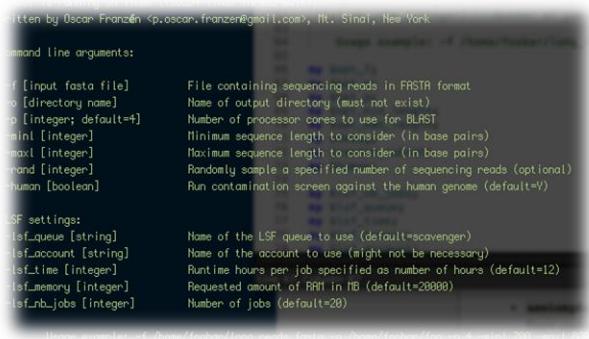
Tabelle 12: Plot identifizierten Fusionen. Der senkrechte Strich markiert den Bruchpunkt.



MIRACUM-Pipe in zwei Versionen: Bash/R und Galaxy

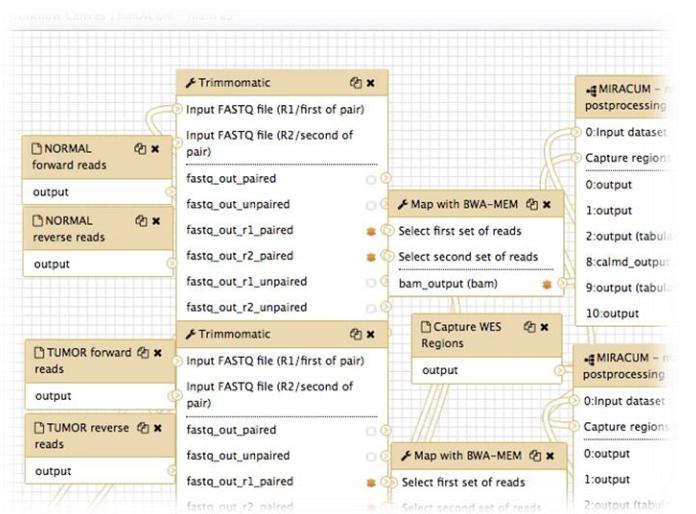
- **Bash und R:**

- Skripts zur Verkettung von selbst zu installierenden Konsolen-Tools
- Für „Hardcore“-Anwender mit Bioinformatik-Kenntnissen
- Einsatz in Freiburg, Gießen und Mainz, Test in Erlangen, BZKF-Standorten sowie Halle
- Deployment: Docker



- **Galaxy:**

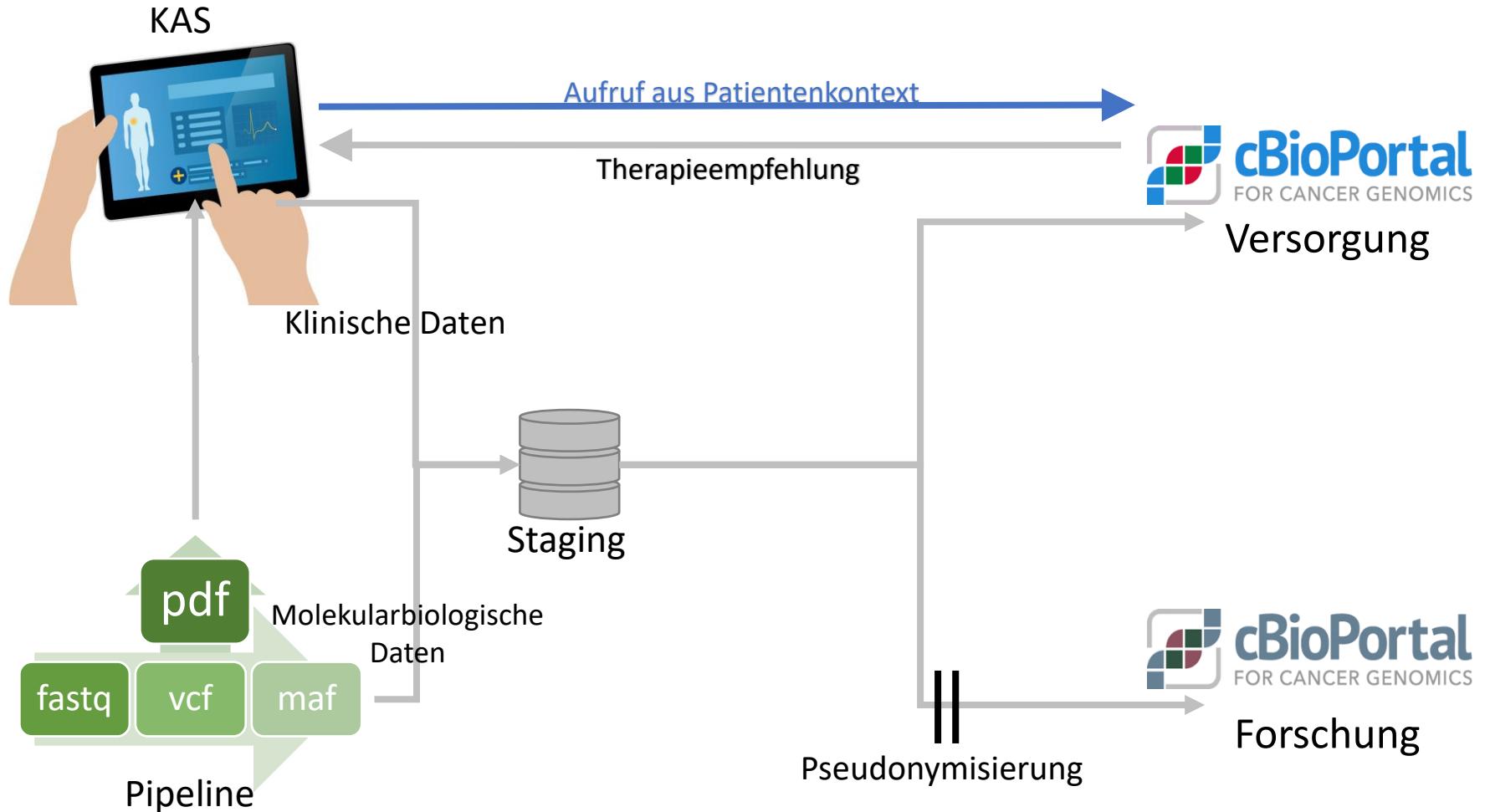
- Im Galaxy Framework als vorinstallierte Workflows inkl. Integration von GEMINI
- Für Anwender mit GUI-Präferenz
- Erlangen, Freiburg, Gießen und Marburg
- Deployment: Docker



Verfügbarkeit als Docker

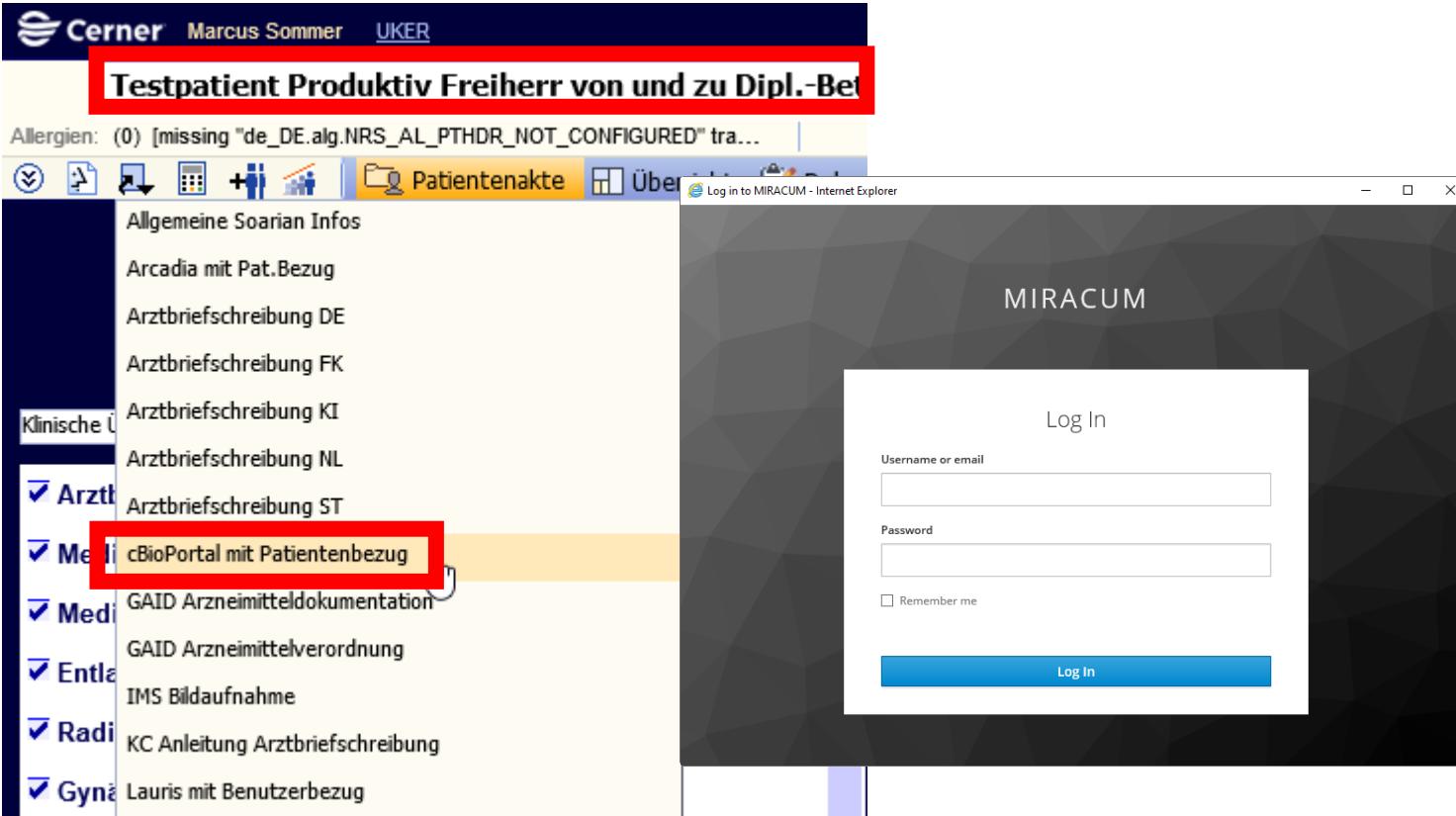
- **MIRACUM-Pipe R/Bash**
 - <https://github.com/AG-Boerries/MIRACUM-Pipe-docker>
 - <https://gitlab.miracum.org/miracum-pipe/miracum-pipe-docker>
 - https://docker.miracum.org/harbor/projects/102/repositories/miracum_pipe
- **MIRACUM-Pipe Galaxy**
 - <https://github.com/AG-Boerries/MIRACUM-Pipe-Galaxy>
- **Installationsanleitung**
 - <https://confluence.imi.med.fau.de/x/FAB5Bw>
 - <https://confluence.imi.med.fau.de/x/EIByBw>
- **Ressourcen:** Abhängig vom verwendeten NGS Ansatz und dem Durchsatz
 - Beispiel WES: ~12 CPUs, ~150 GB RAM, 250 GB Storage (davon ~150 GB Annotation, Referenzgenome, Tools, etc.)

Schnittstelle zum Endanwender

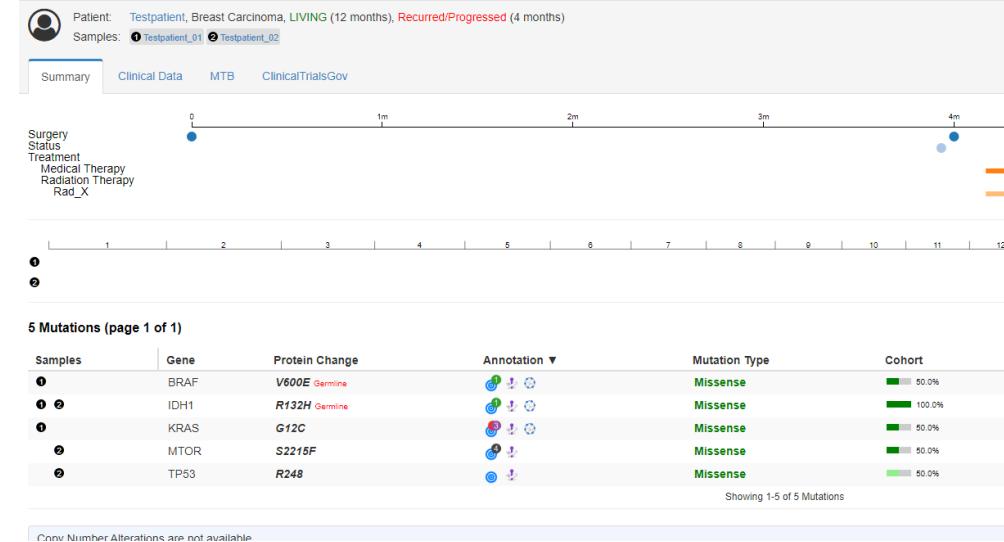


cBioPortal mit eigenen Patienten: MTB-Patientensicht

Aus elektronischen Patientenakte (Soarian) direkt über den am PC gewohnten Login zu dem Patienten in cBioPortal...



The screenshot shows the Cerner Soarian interface. At the top, it displays "Cerner Marcus Sommer UKER". Below this, a red box highlights the "Arztbriefschreibung" section. In the "Arztbriefschreibung" menu, the "cBioPortal mit Patientenbezug" link is also highlighted with a red box. The main menu includes "Allgemeine Soarian Infos", "Arcadia mit Pat.Bezug", "Arztbriefschreibung DE", "Arztbriefschreibung FK", "Arztbriefschreibung KI", "Arztbriefschreibung NL", "Arztbriefschreibung ST", "cBioPortal mit Patientenbezug", "GAID Arzneimitteldokumentation", "GAID Arzneimittelverordnung", "IMS Bildaufnahme", "KC Anleitung Arztbriefschreibung", and "Lauris mit Benutzerbezug". A yellow bar runs horizontally across the bottom of the menu.



The screenshot shows the cBioPortal interface for a patient named "Testpatient". The top navigation bar includes "Patient: Testpatient, Breast Carcinoma, LIVING (12 months), Recurred/Progressed (4 months)", "Samples: Testpatient_01, Testpatient_02", and tabs for "Summary", "Clinical Data", "MTB", and "ClinicalTrialsGov". Below this is a timeline showing "Surgery", "Static", "Treatment", "Medical Therapy", "Radiation Therapy", and "Rad_X". The timeline has markers at 0, 1m, 2m, 3m, and 4m. The "MTB" tab is selected, displaying "5 Mutations (page 1 of 1)". The mutation table shows the following data:

Samples	Gene	Protein Change	Annotation	Mutation Type	Cohort
1	BRAF	V600E Germline	● ● ○ ○	Missense	50.0%
1	IDH1	R132H Germline	● ● ○ ○	Missense	100.0%
1	KRAS	G12C	● ○ ○ ○	Missense	50.0%
1	MTOR	S2215F	● ○ ○ ○	Missense	50.0%
1	TP53	R248	● ○ ○ ○	Missense	50.0%

At the bottom, it says "Copy Number Alterations are not available".

cBioPortal mit eigenen Patienten: Erweiterte OncoKB



cBioPortal
FOR CANCER GENOMICS

Patient: Testpatient, (Mary Jane), Female, 60 years old, Breast Carcinoma, LIVI
Samples: ① Testpatient_01, Primary, MSI-H, TMB-H ② Testpatient_02, Metastasis, MSI-H, TMB-H

Summary Pathways Clinical Data MTB ClinicalTrialsGov

KRAS G12C

Oncogenic	Gain-of-function				
KRAS, a GTPase which functions as an upstream regulator of the MAPK and PI3K pathways, is frequently mutated in various cancer types including pancreatic, colorectal and lung cancers.					
The KRAS G12C mutation is known to be oncogenic.					
Biological Effect		Therapeutic Implications		Diagnostic Implications	
Level	Alteration(s)	Drug(s)	Level-associated cancer type(s)		
R1	Oncogenic Mutations	Cetuximab €	Colorectal Cancer		
R1	Oncogenic Mutations	Panitumumab €	Colorectal Cancer		
1	G12C	Sotorasib €	Non-Small Cell Lung Cancer		
3A	G12C	Adagrasib €	Non-Small Cell Lung Cancer		
3A	Oncogenic Mutations	Cobimetinib €	Histiocytosis		
4	Oncogenic Mutations	Trametinib €	All Solid Tumors		

The information above is intended for research purposes only and should not be used as a substitute for professional diagnosis and treatment.

Levels of Evidence

OncoKB

Feedback

Plattform zur Bündelung von Informationen von Medikamenten/Wirkstoffen

<https://componc.github.io/cancerdrugs/#/drugs/Dabrafenib> (in Frankfurt entwickelt)

cancerdrugs

DOWNLOADS

ABOUT

Dabrafenib

OVERVIEW

BIOMARKER

MARKETING STATUS

EXTERNAL REFERENCES

Synonyms

BRAF Inhibitor GSK2118436
Benzenesulfonamide, N-(3-(5-(2-amino-4-pyrimidinyl)-2-(1,1-dimethylethyl)-4-thiazolyl)-2-fluorophenyl)-2,6-difluoro-
DABRAFENIB
Dabrafenib
GSK-2118436
GSK-2118436A
GSK2118436

FDA UNII Code

QGP4HA4G1B

Chemical Formula

C23H20F3N5O2S2

CAS_Registry

1195765-45-7

CHEBI ID

Suche einer passenden Studie zu einem Patienten

Z.B. „KRAS-Mutation in noch rekrutierenden Studien in den USA“

Patient: Testpatient, Breast Carcinoma, LIVING (12 months), Recurred/Progressed (4 months)
Samples: Testpatient_01, MSI-H , TMB-H Testpatient_02, MSI-H , TMB-H

Testpatient

Summary Pathways Clinical Data MTB ClinicalTrialsGov

KRAS x
Select NECESSARY mutations and additional search keywords...
Recruiting x
United States x
Select age...
All
Select patient location...
 Set maximum distance in km
Search

1 of 1 patients < < > >>

Status	Matching Criteria	Study Title	Conditions	Interventions	Eligibility Criteria	Locations
Recruiting	<ul style="list-style-type: none">Age is matchingGender is matchingCondition is matchingFound keywords: KRAS	Clinical Validation of the Role of microRNA Binding Site Mutations in Cancer Risk, Prevention and Treatment	<ul style="list-style-type: none">Cancer	<ul style="list-style-type: none">KRAS-variant and microRNA binding site mutation testing	Inclusion Criteria: Personal or family history of cancer Personal history of endometriosis, or autoimmunity Exclusion Criteria: Younger than 18 Non-english speaking and unable to understand and sign the consent Show: <input checked="" type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none">Los Angeles: MiraKind: California
Recruiting	<ul style="list-style-type: none">Age is matchingGender is matchingCondition is matchingFound keywords: KRAS	A Phase Ia/Ib Dose-Escalation and Dose-Expansion Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-6036 as a Single Agent and in Combination With Other Anti-cancer Therapies in	<ul style="list-style-type: none">Non-Small Cell Lung CancerColorectal CancerAdvanced Solid Tumors	<ul style="list-style-type: none">GDC-6036AtezolizumabCetuximabBevacizumabErlotinib	Inclusion Criteria: Histologically documented advanced or metastatic solid tumor with KRAS G12C mutation. Women of childbearing potential must agree to remain abstinent or use contraception, and agree to refrain from donating eggs during the	<ul style="list-style-type: none">Duarte: City of Hope Comprehensive Cancer Center: CaliforniaLa Jolla: UCSD Moores Cancer Center: CaliforniaSan Francisco: Univ of Calif, San Francisco; Breast

Vorbereitung einer Therapieempfehlung für den Patienten (vom Mockup zur evaluierbaren Komponente)

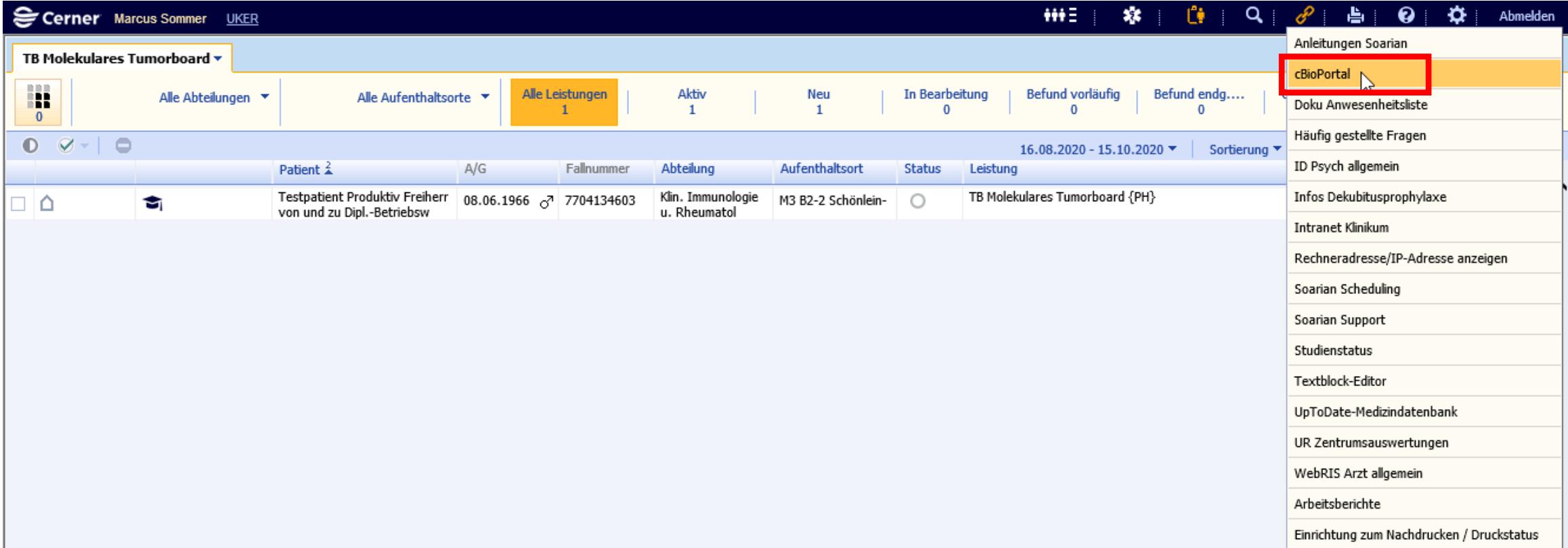


miracum

The screenshot shows the cBioPortal interface for cancer genomics. A modal window titled "Edit therapy recommendation" is open over the main dashboard. The dashboard displays patient information: Testpatient, Breast Carcinoma, LIVING (12 months), Recurred/Pro. It also shows samples: Testpatient_01, MSI-H, TMB-H; and Testpatient_02, MSI-H, TMB-H. Navigation tabs include Summary, Pathways, Clinical Data, MTB (selected), and ClinicalTrialsGov. On the left, the "MTB Sessions" section is visible, with a red box highlighting the "+ Add MTB" button. The main area shows "Therapy Recommendations" with columns for Prio and Reasoning. A specific recommendation is being edited, listing KRAS G12C as a genomic alteration, Afatinib as a drug, and m1B as the evidence level. The reference 32289276: Targeting the MAPK Pathway in KRAS-Driven Tumors is noted. Buttons for Dismiss and Save Changes are at the bottom of the modal.

cBioPortal für die Forschung mit eigenen Patienten: MTB als „Studie“

Aus der Leistungsstellenübersicht direkt über den am PC gewohnten Login zu cBioPortal...



The screenshot shows a Cerner software interface with the following details:

- User Information:** Cerner, Marcus Sommer, UKER
- Dashboard Title:** TB Molekulares Tumorboard
- Filter Options:** Alle Abteilungen (0), Alle Aufenthaltsorte, Alle Leistungen (1)
- Leistung Status:** Aktiv 1, Neu 1, In Bearbeitung 0, Befund vorläufig 0, Befund endg.... 0
- Date Range:** 16.08.2020 - 15.10.2020
- Sortierung:** Sortierung ▾
- Patient Data:** Testpatient Produktiv Freiherr von und zu Dipl.-Betriebsw., A/G: 08.06.1966, Fallnummer: 7704134603, Abteilung: Klin. Immunologie u. Rheumatol, Aufenthaltsort: M3 B2-2 Schönlein-, Status: TB Molekulares Tumorboard {PH}
- Right Panel (Menu):**
 - Anleitungen Soarian
 - cBioPortal** (highlighted with a red box)
 - Doku Anwesenheitsliste
 - Häufig gestellte Fragen
 - ID Psych allgemein
 - Infos Dekubitusprophylaxe
 - Intranet Klinikum
 - Rechneradresse/IP-Adresse anzeigen
 - Soarian Scheduling
 - Soarian Support
 - Studienstatus
 - Textblock-Editor
 - UpToDate-Medizindatenbank
 - UR Zentrumsauswertungen
 - WebRIS Arzt allgemein
 - Arbeitsberichte
 - Einrichtung zum Nachdrucken / Druckstatus

cBioPortal mit eigenen Patienten: MTB als „Studie“

Aus der Leistungsstellenübersicht direkt über den am PC gewohnten Login zu cBioPortal in die MTB-Studie...

Screenshot of the cBioPortal interface showing the MTB study. The interface includes a navigation bar with links to Data Sets, Web API, R/MATLAB, Tutorials/Webinars, FAQ, News, Visualize Your Data, and About. A user is logged in as jan.christoph@uk-erlangen.de. The main content area displays various data tables and charts.

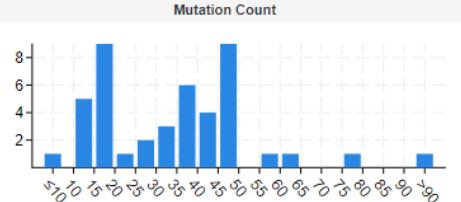
CancerType

CancerType	#	Freq
Lung Adenocarcinoma	9	20.5%
Lung Squamous Cell Carcinoma	4	9.1%
Colon Adenocarcinoma	2	4.5%
Glioblastoma	2	4.5%
Rectal Adenocarcinoma	2	4.5%
Anaplastic Oligoastrocytoma	1	2.3%
Angiosarcoma	1	2.3%
Bladder Urothelial Carcinoma	1	2.3%
Cholangiocarcinoma	1	2.3%
Cutaneous Squamous Cell Car...	1	2.3%
Endometrial Carcinoma	1	2.3%

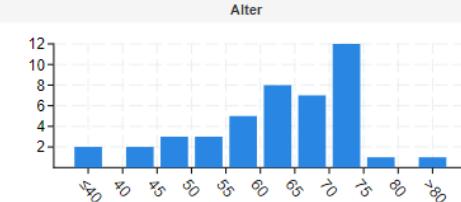
Mutated Genes (44 profiled samples)

Gene	# Mut	#	Freq
CHEK2	56	37	84.1%
ATR	50	33	75.0%
AR	31	25	56.8%
MLLT3	32	24	54.5%
TP53	25	24	54.5%
MN1	36	23	52.3%
ARID1B	30	23	52.3%
ELMSAN1	21	21	47.7%
TET2	20	19	43.2%
NOTCH3	24	18	40.9%
BRCA1	22	17	38.6%

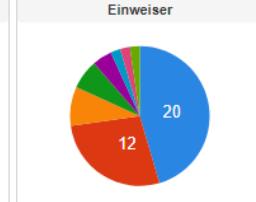
Mutation Count



Alter

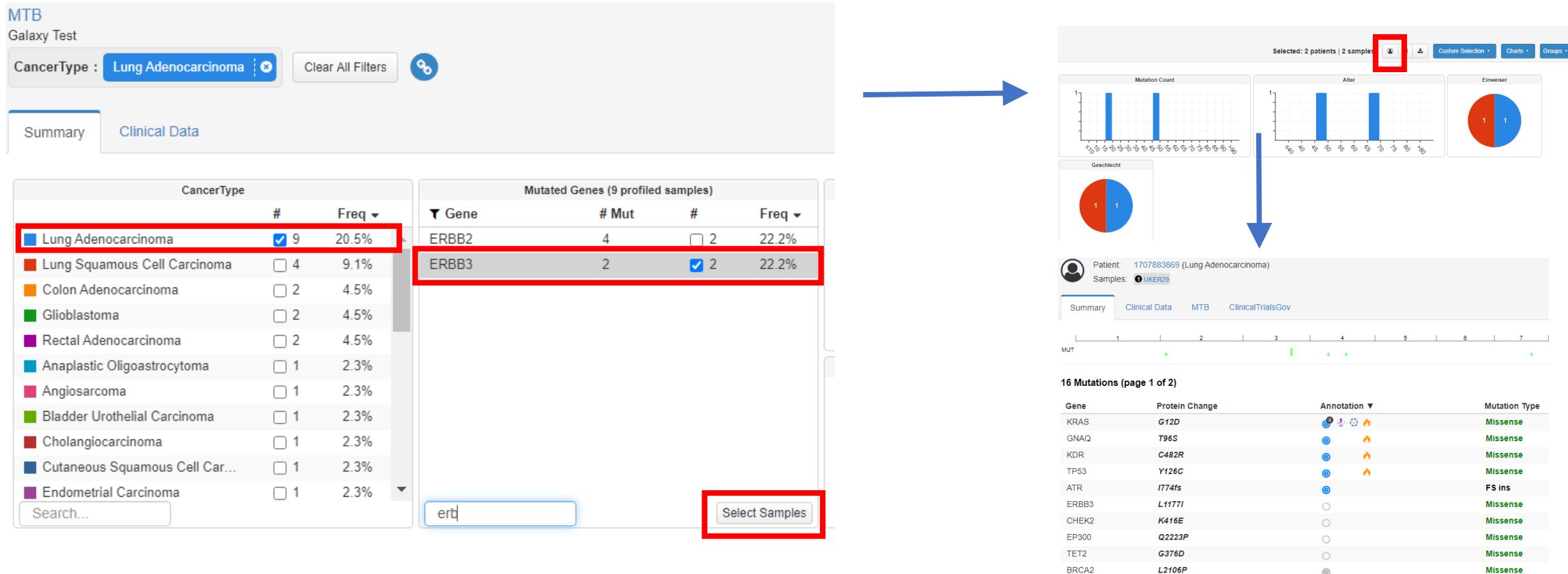


Einweiser



MTB als „Studie“ explorieren

Lungenkarzinom-Patienten mit ERB3-Mutation selektieren und als Kohorte sowie individuell ansehen



The figure illustrates the workflow for exploring mutations in Lung Adenocarcinoma patients with ERB3 mutations.

Initial Selection: In the "CancerType" dropdown, "Lung Adenocarcinoma" is selected. A search for "erb" is performed, and the "Select Samples" button is clicked. The "Mutated Genes (9 profiled samples)" table shows ERBB2 and ERBB3 mutations. ERBB3 is highlighted with a red box.

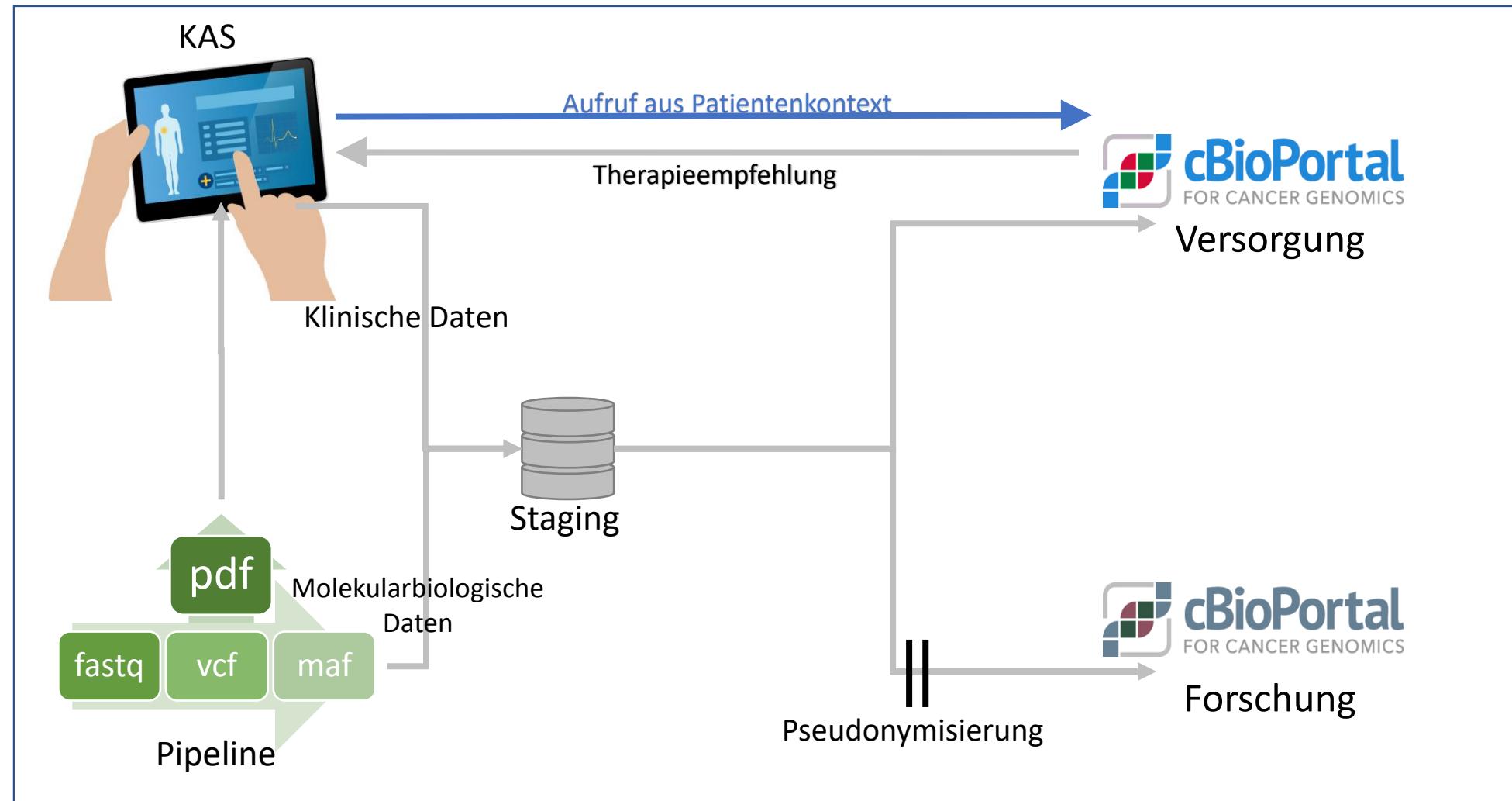
Summary View: An arrow points to a summary page showing mutation counts, age distribution, and gender. The "Selected: 2 patients | 2 samples" button is highlighted with a red box.

Individual Patient View: A detailed view for Patient 1707883869 (Lung Adenocarcinoma) is shown, including clinical data, MTB results, and a list of 16 mutations across various genes.

Gene	# Mut	#	Freq
ERBB2	4	2	22.2%
ERBB3	2	2	22.2%

Gene	Protein Change	Annotation	Mutation Type
KRAS	G12D	● ○ ○ 🔥	Missense
GNAQ	T96S	● 🔥	Missense
KDR	C482R	● ○ 🔥	Missense
TP53	Y126C	● ○ 🔥	Missense
ATR	I774fs	●	FS Ins
ERBB3	L1177I	○	Missense
CHEK2	K416E	○	Missense
EP300	Q2223P	○	Missense
TET2	G376D	○	Missense
BRCA2	L2106P	○	Missense

Schnittstelle zum Endanwender

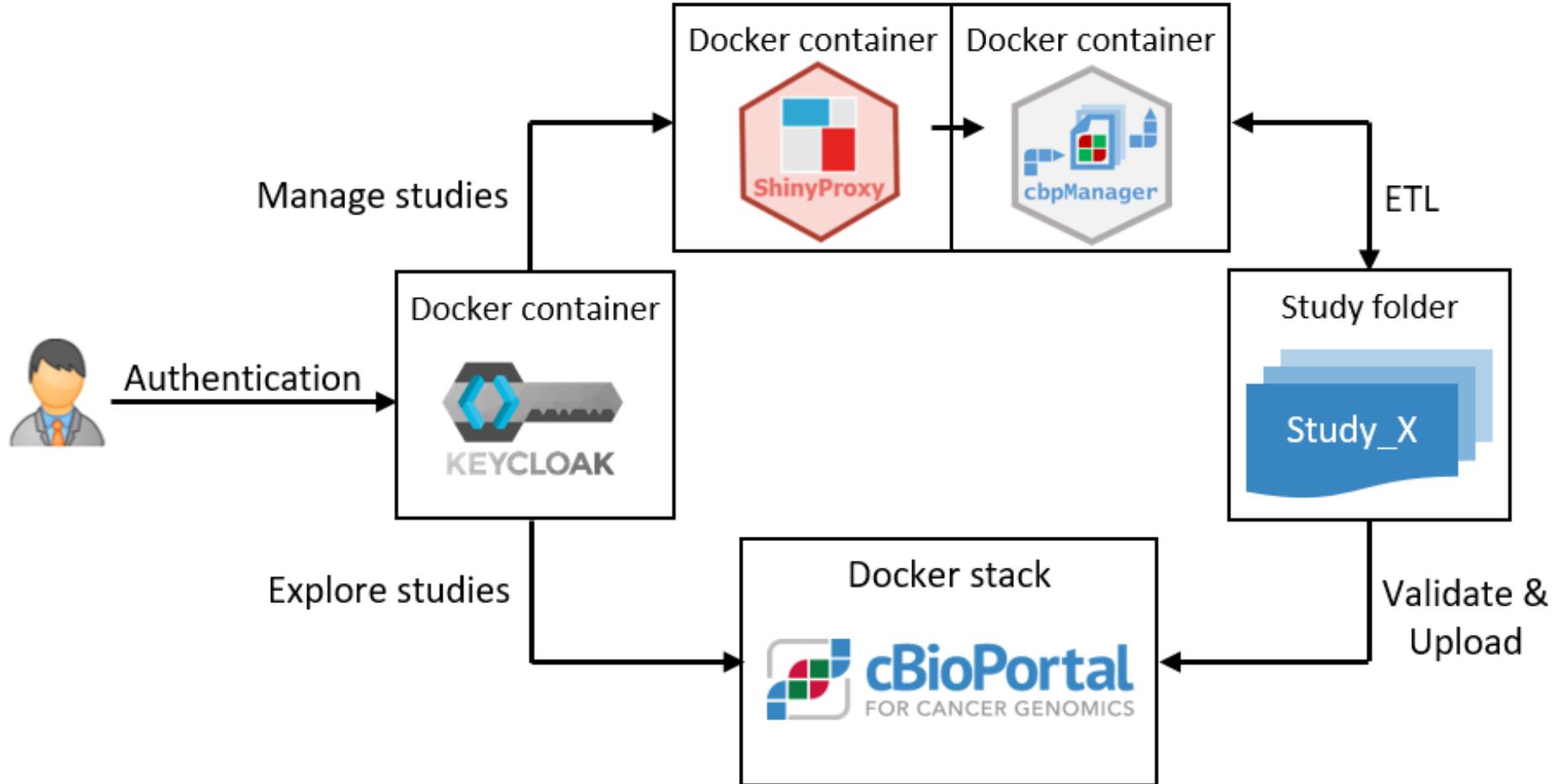


cbpManager workflow

- Cbp Manager ist eine interactive R Shiny Web Applikation
⇒ generiert, editiert und validiert die Daten und Metadaten für den Import in cBioportal
- Study folder dient als Link zwischen **cbpManager** und der lokalen **cBioPortal** Instanz
- cbpManager liest, generiert and modifiziert Dokumente vom Study folder
- Das Hochladen/Upload von Daten in cBioPortal ist ein **unabhängiger** Prozeß vom cbpManager
- <https://bioconductor.org/packages/cbpManager/>



Integration in die IT-Infrastruktur



Status Quo

- Bereitstellung der Tools (Pipeline – PDF Report, cBioPortal) an den Standorten (R/Bash und Galaxy)
- Anforderungsanalyse durchgeführt und publiziert (Buechner et al. 2020)
- Schnittstellen zu den Primärsystemen begonnen
- Cbp Manager eingeführt
- Interaktion mit weiteren Konsortien:
 - DKTK-MTBA: Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung mit dem Joint Funding Projekt "Molekulare Tumorboard Allianz" (MTBA)
 - BZKF: Bayerisches Zentrum für Krebsforschung (BZKF)
 - Weitere MI-I Konsortien: SMITH, DIFUTURE, HiGHmed

Nächsten Schritte

- Studie zum Nachweis der Erfüllung der Zweckbestimmungen für MIRACUM-Pipe und cBioPortal-Plattform mit Unterstützung entsprechend kompetenter Firmen
- Etablierung und Implementierung der RNA-Seq Pipeline
- Quantitatives Qualitätsassessment
- Schnittstellen-Anbindung der MIRACUM-Pipe sowie der cBioPortal-Instanzen mit KAS&Co

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



@miracum_de



Danksagung:

MIRACUM Team, insbesondere UC3-Team

Freiburg (Patrick Metzger, Maria Hess, Wolfgang Maier, Björn Grüning, Victor Zharavin)

Erlangen (Jan Christoph (Halle), Philipp Unberath, Alex Neugebauer, Christopher Renner)

Lübeck (Niklas Reimer, Hauke Busch)

Frankfurt (Sebastian Wagner, Désirée Walther)

Gießen (Daniel Amsel)

Mainz (Claudia Paret, Arsenij Ustjanzew)

MIRACUM-Konsortialleiter: Hans-Ulrich Prokosch und **MIRACUM Koordinationsstelle**

sowie das

MTB Freiburg (Sprecher: Melanie Börries Lena Illert , Silke Lassmann, Cornelius Miething)

MTB Erlangen (Florian Haller, Norbert Meidenbauer, Lars Tögel)

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung