



# miracum

Medical Informatics in Research and Care in University Medicine

## FROM KNOWLEDGE TO ACTION – UNTERSTÜTZUNG MOLEKULARER TUMORBOARDS

*Erfahrungen, Erkenntnisse und Berichte 2018 bis 2022*

2. ÜBERARBEITETE AUFLAGE

USE CASE

**3**



**Herausgeber**  
Steering Board des MIRACUM Konsortiums

**Artdirection**  
W.A.S.

**Illustrationen**  
Nina Eggemann

**Druck**  
Druckhaus Sportflieger

Printed in Germany  
Nachdruck, auch auszugsweise, Aufnahme  
in Onlinedienste und Internet sowie  
Vervielfältigungen auf Datenträgern wie  
CD-ROM, DVD-ROM etc. nur nach vorheriger  
schriftlicher Zustimmung der Herausgeber.  
Germany 2022

## Vorwort

Das MIRACUM Konsortium hat für die Aufbau- und Vernetzungsphase der Medizininformatik-Initiative drei Use Cases definiert und darin Anwendungsszenarien beschrieben, die auf den Basiskomponenten der MIRACUM Datenintegrationszentren aufsetzen und deren Nutzen durch ergänzende innovative IT-Lösungen belegen sollten. Die Präzisionsmedizin ist im Kontext der Versorgung von Tumorpatient:innen weit fortgeschritten. Viele Tumore können heute genetisch identifiziert, charakterisiert und gezielt therapiert werden. In interdisziplinären Molekularen Tumorboards laufen alle Informationen zusammen. Im Use Case 3 „From Knowledge to Action - Unterstützung des Molekularen Tumorboards“ wurde zum einen eine Pipeline entwickelt, die die Analysen von Sequenzierungsdaten erleichtert. Dies trägt dazu bei, dass man schwerkranken Patient:innen immer die neuesten Therapieoptionen anbieten kann. Ganz konkret haben wir dazu zum einen Bash-Skripte und auch Galaxy-basierte Skripte zur Durchführung standardisierter Bioinformatik-Pipelines entwickelt. Zum anderen haben wir die Open Source Software cBioPortal zur interaktiven Präsentation der Daten und Unterstützung der Therapieent-



Foto: Schilling

Melanie Börries

scheidungen in einem Molekularen Tumorboard erweitert. In dieser Broschüre stellen wir unsere selbst gesetzte Aufgabenstellung, etablierte Konzepte und die finalen Umsetzungsergebnisse vor.

Unsere Ergebnisse aus den Entwicklungsarbeiten zu Use Case 3 wurden im Detail bereits in 20 internationalen Publikationen veröffentlicht, welche am Ende dieser Broschüre als weiterführende Literatur aufgeführt sind. Bei unserem Use Case 3 Team bedanken wir uns hiermit für die letzten fünf Jahre sehr engagierter und fruchtbarer Zusammenarbeit.

**Prof. Melanie Börries**

UC 3 Koordinatorin

**Prof. Hans-Ulrich Prokosch**

Konsortialleiter MIRACUM

## Verantwortliche

### Prof. Dr. Dr. Melanie Börries

Die 2004 promovierte Medizinerin erwarb 2005 den Doktorgrad in Zellbiologie an der Universität in Basel, während sie gleichzeitig ihre klinische Ausbildung in der Kardiologie am Inselspital in Bern fortsetzte. Anschließend ging sie als Postdoc nach Freiburg in die Pharmakologie/Toxikologie und am FRIAS war sie von 2013-2019 Nachwuchsgruppenleiterin im Rahmen des DKTK mit dem Fokus auf angewandte Methoden in der Bioinformatik für patientenorientierte Forschung. Sie leitet den MIRACUM UC3, ist Sprecherin des Freiburger MTB und seit 2019 W3-Professorin und Direktorin des Instituts für Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin.



### Jun.-Prof. Dr. Jan Christoph

Als Bioinformatiker kam Herr Christoph 2010 an den Lehrstuhl für Medizinische Informatik der Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), wo er 2019 nach einem zweiten M.Sc. in „Medical Process Management“ und Forschungsaufenthalten in den USA im Themenbereich IT-Unterstützung der translationalen Forschung mit molekularbiologischen Daten promovierte. Teilweise an der FAU verbleibend, trat er 2021 die W1-Professur „Biomedical Data Science“ der Universität Halle-Wittenberg an und war bis dahin stellvertretender Leiter von MIRACUM UC3.



### Philipp Unberath

Bereits während seines Studiums der Informatik an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg setzte Herr Unberath seinen Schwerpunkt in Medizininformatik und verfasste seine Masterarbeit über die Plattform cBioPortal. Nach seinem Abschluss im Jahr 2018 kam er an den Lehrstuhl für Medizinische Informatik in Erlangen und betreut seitdem Forschungsprojekte zur Entscheidungsunterstützung mit Integration von klinischen und molekularbiologischen Daten. In Use Case 3 koordiniert er die technischen Entwicklungen rund um die Software cBioPortal. 2021 übernahm er die stellvertretende Leitung von Use Case 3 von Herrn Christoph.



Fotos: UK Freiburg, UK Halle, Unberath

## Team



Quelle: Börries

Daniel Amsel  
Andreas Blaumeiser  
Dominik Böhm  
Melanie Börries  
Philipp Büchner  
Hauke Busch  
Jan Christoph  
Hildegard Dohmen  
Michael French  
Björn Grüning  
Nils Hartmann  
Tim Herrmann  
Maria Hess  
Ina Hohensee  
Lena Illert  
Dennis Kadioglu

Michael Kloth  
Christian Knell  
Valerie Kruse  
Rüdiger Lehmann  
Elisabeth Mack  
Lukas Mahlmeister  
Wolfgang Maier  
Mate Maros  
Patrick Metzger  
Martin Middeke  
Michaela Neff  
Attila Nemeth  
Alex Neugebauer  
Daniel Nowak  
Claudia Paret  
Thomas Pauli

Niklas Reimer  
Christopher Renner  
Stephan Ringshandel  
Christoph Ritzel  
Denny Schanze  
Vincent Schipperges  
Fabian Siegel  
Frederik Trinkmann  
Philipp Unberath  
Arsenij Ustjanzew  
Sebastian Wagner  
Désirée Walther  
Victor Zharavin  
Jochen Zohner



## Strategien und Ziele des UC3 zur Unterstützung von Molekularen Tumorboards

In einem Molekularen Tumorboard (MTB) laufen alle relevanten klinischen Informationen und insbesondere die molekularbiologischen (vor allem genetischen) Untersuchungsergebnisse zur interdisziplinären Entscheidungsfindung zusammen. Die Einführung von Tumorboards, in dem Spezialist:innen verschiedener Disziplinen gemeinsam die Therapie der Patient:innen festlegen, hat die onkologische Patientenversorgung erheblich verbessert.

### Navigation zum Gendefekt

Das Ziel der MTBs ist die Charakterisierung sämtlicher genetischer und transkriptioneller Veränderungen im Tumor. Dies geschieht durch eine erweiterte molekulare Diagnostik und dem Next-Generation-Sequencing (NGS), dem sich eine Bioinformatikanalyse anschließt, in der Erwartung, dadurch alternative Behandlungs- bzw. Therapieoptionen zu erhalten. Denn sorgsam gefiltert und entschlüsselt offenbart die Datenvielfalt mögliche Schwachpunkte des Tumors. Genanalysen erstellen molekulare Profile und finden individuelle Informationen, die bei Krebs

oder seltenen Erkrankungen relevant für Diagnostik und Therapie sind. Sie erklären, was diesen einen Tumor überhaupt zum Tumor macht. Im Ergebnis heißt es dann nicht: „Der Patient hat Nierenkrebs“, sondern: „Der Patient hat einen Krebs mit einem speziellen XY-Profil.“ Die daraus resultierenden Behandlungsempfehlungen sind häufig sogenannte Off-Label Therapien, d.h. das entsprechende Medikament/ Therapeutikum ist eigentlich nicht für die vorliegende Tumorentität zugelassen, dessen Wirksamkeit wurde aber dennoch zuvor in Studien gezeigt.



*» Ziel des Use Case 3 innerhalb des MIRACUM-Konsortiums war es, im Rahmen der Präzisionsmedizin potenziell wirksame Behandlungen für Patient:innen ohne herkömmliche oder erfolgversprechende Therapieoptionen bzw. mit seltenen Tumorerkrankungen zu identifizieren und diesen Patient:innen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen klinischer Studien oder individueller Heilversuche anzubieten. «*

### **Die wissenschaftliche Mischung macht den Unterschied**

Eine Voraussetzung eines MTB ist seine Interdisziplinarität. Seine Mitglieder kommen aus den unterschiedlichsten Fächern, wie der Onkologie, Pathologie, Humangenetik, Pädiatrie, aber auch aus der Molekularen Biologie/Medizin, sowie der Bioinformatik und Systemmedizin. Diese Mischung erlaubt es, neue und wichtige Aspekte zur Beurteilung der molekularen Diagnostik und Analyse der Patient:innen unter Hinzuziehung neuester wissenschaftlicher und klinischer Studienergebnisse zu diskutieren. Gerade die Bioinformatik hat einen wichtigen Stellenwert innerhalb des MTBs. Sie analysiert nicht nur die NGS Daten – z.B. aus Whole Genome Sequenzierung (WGS), Whole Exome Sequenzierung (WES), Gen-Panel- und RNA-Sequenzierung – oder das Methylo-m, son-

dern interpretiert gleichzeitig mittels funktionaler Annotation indirekt die Daten und zeigt Therapiemöglichkeiten auf. Die Schwierigkeit der genetischen Analyse von Tumorgewebe liegt in der Identifizierung und Abgrenzung sogenannter Treiber- von Passenger-Mutationen, seltenen Varianten und Sequenzierfehlern. Behandlungsempfehlungen basieren auf diesen bioinformatischen Analysen und können dramatische Auswirkungen auf die Therapie der Patient:innen haben. Somit ist eine robuste Pipeline, die jederzeit die Rückverfolgbarkeit aller Ergebnisse beinhaltet, von größter Wichtigkeit und wurde in unserem Fall entsprechend berücksichtigt und umgesetzt. Für die Analysen werden verschiedenste Datenbanken hinzugezogen, um die Charakteristika der identifizierten genetischen Aberrationen der Patient:innen möglichst genau zu beschreiben, ihre Auswirkun-

gen auf die Funktionalität bzw. Pathogenität der kodierenden Proteine vorherzusagen, mit transkriptionellen Veränderungen zu korrelieren und letztendlich eine potentielle Therapieoption zu identifizieren. Da diese Analyse relativ komplex und nicht notwendigerweise standardisiert ist, muss sie in ihrem Umfang und Reporting mit den anderen Mitgliedern des MTBs gut abgestimmt und überlegt sein. Aus diesem Grund wurde der Use Case 3 im Rahmen von MIRACUM eingeführt. Hier sollte nicht nur eine standardisierte Pipeline für WES und Genpanels aufgestellt werden, sondern er stellte sich auch der Herausforderung einer klinischen Interpretation identifizierter genetischer Veränderungen. Die ausgewerteten Daten und die darauf basierenden Visualisierungen dienen als Grundlage eines interdisziplinären verständlichen Reports, der den Mitgliedern des MTB zur Entscheidungsunterstützung zur Verfügung gestellt wird.

### **Die Standardisierung der Analysen ist wichtig**

Bei der Analyse der Patientendaten sind folgende Punkte von großer Wichtigkeit: (i) Reproduzierbarkeit, (ii) Dokumentation und (iii) Transparenz. Es zeigt sich in verschiedenen Publikationen und aus Erfahrungen, dass insbesondere die Reproduzierbarkeit

### **Next Generation Sequencing**

Veränderungen im Erbgut von Menschen können über verschiedene Sequenzierungsmethoden sichtbar gemacht werden. Es ist möglich, das gesamte Genom (Whole Genome =WGS), zu analysieren, man kann sich aber auch nur auf das Exom (WES) konzentrieren, oder auch bestimmte Gensammlungen (Gen-Panels) untersuchen, die bereits als Paket angeboten werden. Es kann auch interessant sein, sich seltene Minoritäten in einem Zellgemisch genauer anzusehen, was die Vorhersage von erwartbaren Resistenzen erleichtert.

und Transparenz der Bioinformatik-Analysen häufig ein Problem sind. Wir nutzen daher die Freiburger Galaxy-Plattform, um diese Punkte umzusetzen. Diese hat den großen Vorteil, dass sie die technischen Herausforderungen meistert, die sich durch Größe und Komplexität der umfangreichen klinischen Datensätze ergeben. Diese verlässliche Robustheit und Reproduzierbarkeit der Analysen ist umso wichtiger, wenn man sich den sehr kritischen Zustand der Patient:innen vor Augen führt, deren Daten analysiert werden. Es handelt sich um ein web-basiertes Workflow-Management-System, das es erlaubt, komplexe Analyseworkflows zu erstellen, indem nicht nur alle verwendeten Tools, sondern auch deren Versionen und Einstellungen aufgezeichnet werden, um damit die

Ergebnisse reproduzierbar zu analysieren, zu berichten und zu visualisieren.

### Variantenreiche Mutationen erschweren die Interpretation

Ein wichtiger Teil der bioinformatischen Analyse ist die Annotation der Genvarianten. Diese zielt darauf ab, jede genetische Variation so gut wie möglich in Hinblick auf ihre Pathogenität zu charakterisieren. Mögliche Annotationen reichen von grundlegenden Attributen, welches Gen betroffen ist, ob die Mutation in proteinkodierenden Abschnitten des Genoms liegt, ob sie das Protein verändern wird, ob sie innerhalb bekannter Gene, die den Krebs vorantreiben, auftritt, bis zu ihrer klinischen Signifikanz. Letztere Aussage ist eine wichtige Information für die/den Ärzt:in, da hierbei die Varianten, so möglich, als pathogen, wahrscheinlich pathogen, von unbekannter Signifikanz, wahrscheinlich gutartig oder gutartig kategorisiert werden. Diese Informationen basieren auf Datenbanken, wie z.B. COSMIC oder ClinVar, allerdings sind die Annotationen nicht immer konsistent, bzw. sind bislang relativ wenige Mutationen in Bezug auf klinische Signifikanz bekannt, so dass viele Mutationen medizinisch schwer einzuordnen sind. Dies hat zur Folge, dass weitere Datenbanken zu Rate gezogen werden, um z.B. Informationen über die potentiellen Auswirkungen der Varianten auf die Proteinstruktur und -funktion zu erhalten. Je größer die Annotationsdatenbank, desto eher ist man in der Lage, ein sogenanntes „Ranking“ der Varianten zu erstellen, um

somit eine wahrscheinlichere Aussage zur klinische Relevanz zu erhalten.

### Gemeinsames Füttern der Datenbank

Auch wenn die erweiterten diagnostischen Ergebnisse im MTB weitgehend vielversprechende Einsichten in die molekularen Ursachen des Tumors erlauben, kann man derzeit nicht davon ausgehen, dass es auch immer eine individuelle Therapie für die Patient:innen gibt. Oftmals wissen wir zu wenig über die gefundenen Mutationen oder es existiert noch keine Therapieoption für das entdeckte „Zielgen“. Deswegen ist unsere Zusammenarbeit mit Datenbanken wie cBioPortal und OncoKB (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) so wertvoll. Hier fließen die Informationen aus den Studien und individuellen Heilversuche der Präzisionsmedizin zurück. Zur Forschungsarbeit gehört es auch, die Anmerkung zu möglichen Medikamentenoptionen zu pflegen, ob diese bei bekannten oder auch nicht-bekannten Varianten vorteilhaft bzw. wünschenswert sind, wie sie z.B. in der Datenbank OncoKB hinterlegt sind. Bislang umfasst die Datenbank nur einige 1.000 bekannte Mutationen und gerade für seltene Mutationen und Tumorentitäten stehen bisher kaum Informationen zur Verfügung. Darum ist deren Interpretation der klinischen Relevanz und ihrer Signifikanz oft sehr schwierig und mühsam. In diesem Fall bleibt nur die manuelle Interpretation der Genvarianten übrig. Diese Situation wird erschwert, wenn mehrere nicht-synonyme Mutationen unbekannter Signifikanz vorhan-

den sind, dessen funktionelle und klinische Relevanz unklar ist. Ein aktueller Engpass der klinischen Interpretation der Daten ist somit die effiziente und präzise Annotation von Varianten. Hierbei ist Text-Mining ein vielversprechender Ansatz, um den Prozess der Kuration von Varianten zu verbessern und zu beschleunigen, und zugleich auch Hinweise auf Wechselwirkungen zwischen Wirkstoffen und Genen sowie der Wirkung von Wirkstoffkombinationen in der Literatur zu finden. Dieser wichtige Ansatz wurde ebenfalls in der Pipeline des Use Case 3 berücksichtigt und zusammen mit der Firma Averbis, einem führenden europäischen Anbieter für Textanalyse, implementiert. Ein weiterer Schritt hin zu einer gemeinsamen Sprache. Schließlich sollen nicht nur die einzelnen Partner von MIRACUM bei der Einrichtung eines MTBs unterstützt werden. Das Ziel der bundesweiten Medizininformatik-Initiative (MII) ist es, sich gemeinsam, standort- und konsortiumsübergreifend, den Anforderungen der personalisierten Medizin zu stellen. Durch Austausch über Therapieerfolge und auch Misserfolge werden alle universitären Einrichtungen profitieren und die bioinformatischen Analysen verbessert werden, um schlussendlich potenzielle wirksame Behandlungen zu identifizieren.

### Eine ganze Galaxie des Wissens

Der Freiburger Galaxy Server ist mit mehr als 600 Nutzern einer der größten Server Europas und umfasst mittlerweile mehr als 800 Tools für die bioinformatische Auswertung. Damit sind die Wissenschaftler:innen der MII in der Lage, effizient eine standardisierte Pipeline für WES zu erstellen, die für alle Partnerstandorte und deren MTBs genutzt werden kann, um so eine neue Transparenz und Reproduzierbarkeit der Analyse zu garantieren.



Foto: iStock (Ridofranz)



## An Bord des Freiburger Tumorboards

Hoffnung und Aussichtslosigkeit – an wenigen Orten treffen diese gegensätzlichen Pole so eindrücklich aufeinander, wie in der Medizin. Im MTB des Universitätsklinikums Freiburg ringen Ärzt:innen um neue Therapieoptionen für Patient:innen, die als austherapiert gelten.

**TEXT** Cornelia Wels-Maug

**F**ür 7:30 Uhr ist das erste Treffen des MTB im Jahr 2020 angesetzt. Die 27 teilnehmenden Wissenschaftler:innen begrüßen sich im herzlichen Ton, Hände werden geschüttelt und man wünscht sich ein frohes neues Jahr. Durch die Fenster fällt die Dunkelheit. Patient:innen sind nie zugegen. Das MTB ist eine interdisziplinäre, organübergreifende Konferenz, in der die klinisch-pathologischen Daten und molekularen Befunde von ausgesuchten Patient:innen mit Krebs besprochen werden. Das Freiburger MTB richtet sich vor allem an Patient:innen, bei denen alle leitliniengerechten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft wurden oder diese von vornherein keinen Erfolg versprechen. Das Board bietet aber auch Hilfe für Menschen, die unter einer seltenen Tumorerkrankung leiden und für die leitlinien-

gerechte Therapieoptionen bislang fehlen. Den im zweiwöchigen Turnus stattfindenden MTBs in Freiburg gehen molekularpathologische Untersuchungen, einschließlich Genomikanalysen, ebenso wie auf individuellen Biomarkern beruhende Diagnostikverfahren der in der jeweiligen Sitzung vorzustellenden Patient:innen voraus. Die daraus resultierenden Erkenntnisse werden fächerübergreifend unter den behandelnden Ärzt:innen und den hinzugezogenen Entitätenexpert:innen sowie Naturwissenschaftler:innen erörtert, um eine auf die Patient:innen zugeschnittene, durch Studien und weitere wissenschaftliche Evidenz gestützte, personalisierte Therapieempfehlung auszusprechen. Diese kann aus einem individuellen Heilversuch oder der Teilnahme an einer Studie bestehen. Obwohl sich sowohl die Anzahl als auch die





jeweilige Expertise der zurate gezogenen Teilnehmer:innen von einer MTB-Konferenz zur anderen, je nach dem Profil der zu behandelnden Patient:innen, ändern, so sind in der Regel die Disziplinen Hämatologie, Onkologie, Pathologie, Biologie und Bioinformatik/Systemmedizin, vertreten.

#### **Detaillierte Vorbereitung zählt sich aus**

Eine Liste mit den Namen der 33 Patient:innen, die in dieser Sitzung besprochen werden, ihrem Alter und der Diagnose wird an die Wand projiziert. Pünktlich ergreift die MTB-Sprecherin PD Dr. Lena Illert, geschäftsführende Oberärztin der Klinik für Innere Me-

dizin I am Universitätsklinikum Freiburg, das Wort, um die Sitzung zu eröffnen. In den nun folgenden 112 Minuten werden Diagnosen, therapeutische Maßnahmen, Resultate von Genomanalysen der einzelnen Patient:innen im Takt von nur wenigen Minuten von den anwesenden Expert:innen besprochen. Das geht nur deshalb in dem engen zeitlichen Rahmen, da jeder Fall vorab äußerst gut vorbereitet wurde. Die diagnostizierten Tumore erstrecken sich über den gesamten Körper: Bronchialkarzinom, Adenokarzinom des Appendix, Schilddrüsenkarzinom, Adenokarzinom der Prostata, Adenokarzinom des Magens, kleinzelliges Nierenzellkarzinom,

#### **Molekulares Tumorboard = interdisziplinär und organübergreifend**

Das Freiburger Tumorboard richtet sich vor allem an Patient:innen, bei denen alle leitliniengerechten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft wurden oder diese von vornherein keinen Erfolg versprechen.

Ovarkarzinom. Die Anwesenden studieren immer wieder die vor ihnen liegende, detaillierte Dokumentation der Untersuchungsergebnisse eines jeden Falles. Illert hakt beständig nach, um sicherzustellen, dass keine Einsicht verloren geht und sich alle ein möglichst umfassendes Bild des jeweiligen Falles machen können: „Gibt es ein Genpanel?“, „Wurde eine Knochenpunktierung vorgenommen?“, „Gibt es neueres Material?“,

will sie wissen. Aber manchmal wird nach Begutachtung aller Untersuchungsergebnisse mit Bedauern konstatiert: „Wir haben nichts Greifbares gefunden!“ Die Anwesenden wirken interessiert und konzentriert, auch zur frühen Stunde. Sie berücksichtigen bei der Therapieempfehlung auch die Persönlichkeit der Patient:innen: „Wir kennen die Patientin gut, sie ist schwierig und lehnt jegliche Diagnostik und Therapie ab“, kommentiert die



## » Gibt es ein Genpanel? Wurde eine Knochenpunktion vorgenommen? Gibt es neueres Material? «

Lena Illert

behandelnde Ärztin. Diese Vertrautheit mit den Patient:innen ist in der Regel nur dann möglich, wenn einer der am Universitätsklinikum Freiburg arbeitenden Ärzt:innen eine Patientin/einen Patienten für den Einschluss ins MTB vorschlägt. In 70 Prozent der diskutierten Fälle handelt es sich um sogenannte klinikinterne Anmeldungen, die durch die behandelnden Ärzt:innen in Absprache mit den Patient:innen online erfolgen. Bei den verbleibenden 30 Prozent handelt es sich um Patient:innen, die von anderen Institutionen über das Internetportal des MTB angemeldet wurden. Dies können über ganz Deutschland verteilte Krankenhäuser, niedergelassene onkologische Praxen oder medizinische Zentren sein. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, dass ein externer Behandler per Videokonferenzschaltung an der MTB-Sitzung teilnehmen kann. Sofern eine erweiterte molekulare Analyse wie Exom, Genom oder Transkriptom durchgeführt werden soll, müssen die Patient:innen bei der Anmeldung dazu einwilligen.

### Therapieempfehlung notwendig

Jeder Fall muss noch während der Sitzung des MTBs mit einer Therapieempfehlung abgeschlossen werden. Das ist nicht immer einfach und die Anwesenden arbeiten konzentriert und einvernehmlich miteinander und behalten dabei die Zeit im Auge. Jede Information, die den Entscheidungsprozess weiterbringt, ist gefragt. Illert, die sich zuvor mit jedem der vorgestellten Patient:innen und den möglicherweise helfenden Therapien auseinandergesetzt hat, fragt gerne noch einmal in die Runde: „Habt Ihr noch eine Idee? Ergänzungen?“ Oder sie liest die abschließende Therapieempfehlung vor: „Nächste Linie Chemotherapie, 19 nNGM-Panel aus dem Resektat, gegebenenfalls Eskalation der immuntherapeutischen Maßnahmen. Passt das so für alle?“ Aber es kommt auch vor, dass keine Empfehlung mehr gegeben werden kann: „Vernünftig haltbar ist da nichts zu machen“. Dies ist kein Beschluss, der leichtfertig von den Anwesenden gefällt wird. Mehr als einmal entfährt ihnen eine

mitfühlende Äußerung, wie „Er ist noch so jung“. Und manche Patient:innen, über die man noch in der letzten Sitzung sprach, sind in der Zwischenzeit verstorben. Und gerade um das zu verhindern, arbeiten die Teilnehmer:innen des MTBs ja so beflissen an erfolgversprechenden, alternativen Therapieansätzen.

### Evidenz generieren

Eine erste Untersuchung über die Erfahrungen des Freiburger MTBs mit diesem neuen Ansatz der Krebstherapie liegt vor. In dem im Jahre 2018 veröffentlichten Artikel „Personalized Clinical Decision Making Through Implementation of a Molecular Tumor Board: A German Single-Center Experience“, werten die Autor:innen die Behandlung von allen 198 Patient:innen aus, die im Zeitraum von März 2015 bis Februar 2018 dem MTB im Laufe seiner 49 Sitzungen vorgestellt worden sind. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass „eine personalisierte, erweiterte molekulargeleitete Patientenversorgung wirksam für einen kleinen, aber klinisch bedeutsamen Teil von Patient:innen in schwierigen klinischen Situationen ist. Der begrenzte Zugang zu zielgerichteten Medikamenten, fehlende Studien und die Anmeldung in einem späten Krankheitsstadium verhindern eine breitere Anwendbarkeit“. Die Autor:innen belegen einen signifikanten Überlebensvorteil für Patient:innen, bei denen die Behandlungsempfehlungen des MTB umgesetzt wurden gegenüber solchen, bei denen diese Empfehlungen nicht befolgt wurden sowie für



Patient:innen ohne Behandlungsempfehlung. Diese Ergebnisse sind in vielerlei Hinsicht beachtenswert. Ohne Frage sind sie ein immenses Geschenk für die Betroffenen und deren Familien, aber auch für das MTB ist es eine Bestätigung für die Richtigkeit des gewählten Ansatzes und ein Ansporn, weiter zu forschen. Auf Basis der nachgewiesenen Evidenz dieses neuartigen Behandlungsansatzes wird es auch einfacher werden, Krankenkassen dafür zu gewinnen, die Kosten zu übernehmen. Dazu ist bislang ein hoher Zeitaufwand erforderlich; Zeit, die die Beteiligten lieber mit Patient:innen und Forschung verbringen würden.

## Das Ringen um Therapieoptionen

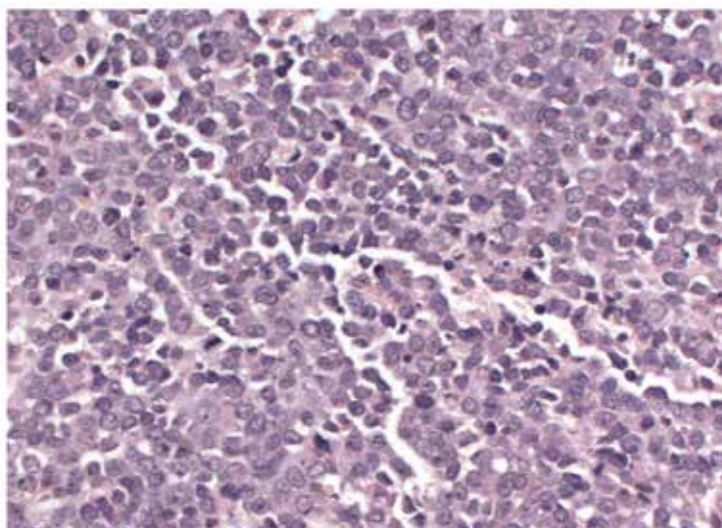
Das Freiburger MTB ist für viele Patient:innen die letzte Hoffnung. Die Ärztinnen und Wissenschaftlerinnen Lena Illert und Melanie Börries leiten zusammen mit Silke Lassmann die 14-tägigen Sitzungen und erklären Vorbereitung, Prozedere und Anspruch des MTB.

INTERVIEW AUS DEM MIRACUM JOURNAL 2020 MIT

PD Dr. Lena Illert und Prof. Dr. Melanie Börries (beide Universitätsklinikum Freiburg)  
geführt von Cornelia Wels-Maug

12.5x

400x



**Immunhistochemische Bilder von einem T-Zell-Lymphom (NPM-ALK positiv, Maus).**

Links: Lymphknoten, Vergrößerung 12,5x, rechts: 400-fache Vergrößerung. Das Gewebe wurde mit H&E (Hämatoxilin-Eosin) gefärbt



### Wie läuft eine Sitzung des MTBs ab?

Lena Illert und Melanie Börries widmen ihr professionelles Leben der Bekämpfung von Tumoren.

### Welche Vorbereitungen gehen einer Sitzung des MTB voraus?

**Illert:** Wir beginnen grob eine Woche vorher mit den inhaltlichen Vorbereitungen. Prinzipiell kann jede/jeder hausinterne Ärzt:in seine Patient:innen im MTB anmelden. Das Board selber wird von behandelnden Ärzt:innen und sogenannten Entitäten-Spezialist:innen mitgestaltet, wobei jede/jeder Ärzt:in seine eigenen Fälle klinisch vorstellt. Die Ansicht und Beurteilung der molekularen Befunde erfolgt dann durch die jeweilig zuständigen Entitäten-Spezia-

list:innen. Donnerstagabend verschicken wir die „Fall-Liste“ des anstehenden Boards, bei dem die Board-Teilnehmer:innen die für sie relevanten Fälle erhält. Extern angemeldete Patient:innen werden unter uns Kolleg:innen – Ärzt:innen und Entitäten-Spezialist:innen – aufgeteilt. Bei lang dauernder Diagnostik klären wir selbstverständlich auch den klinischen Zustand der Patient:innen ab, damit eine etwaige Therapie-Option auch noch umgesetzt werden könnte. Im Schnitt besprechen wir ca. 40 Patient:innen pro Sitzung.

## » Die Therapieempfehlungen basieren auf Evidenzleveln – es wurde bisher immer ein Konsens gefunden – auch nach Diskussionen. «

Melanie Börries

**Börries:** Für das Board überprüfen die Expert:innen Literatur und verfügbare klinische Studien; parallel untersuchen die Molekularpatholog:innen die individuelle Tumorphathologie und bei durchgeführten Sequenzierungen werden diese von der Medizinischen Bioinformatik und Systemmedizin analysiert und die Ergebnisse in Form einer Präsentation vorgestellt. Pro Patient:in gibt es einen standardisierten ca. 15-seitigen PDF-Report. Die Therapieempfehlungen basieren auf Evidenzleveln – es wurde bisher immer ein Konsens gefunden – auch nach Diskussionen.

### Wie arbeiten die Organboards mit dem MTB zusammen?

**Börries:** Die Organboards, die am Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF) angesiedelt sind, behandeln Patient:innen leitliniengerecht entsprechend der Tumorerkrankung. Über diesen 22 Organboards sitzt das MTB, an das Patient:innen überwiesen

werden, wenn sie auf die leitliniengerechte Therapie nicht mehr ansprechen oder, wenn es sich um eine seltene Tumorerkrankung handelt. Nach der Bestimmung der genetischen Eigenschaften der Tumorzellen und einem Abgleich mit internationalen Datenbanken, insbesondere der des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers, überprüfen wir gezielt die therapeutische Wertigkeit und weitere Wirkstoff-Optionen.

### Woher kommt das MTB und wie wurde es zum Use Case 3?

**Börries:** Das CCCF gründete das MTB 2015, um den Bereich der personalisierten Medizin zu stärken. In der ersten Sitzung hatten wir vier Patient:innen, 2018 wurden bereits 500 Patient:innen vorgestellt und 2019 verdoppelte es sich auf 1.000 Fälle. Wir sind also auch gezwungen, Prozesse zu vereinfachen und zu standardisieren. Innerhalb des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebs-

forschung (DKTK) mit seinen Standorten hatte Freiburg als erstes ein eigenständiges MTB. Wir setzen unter anderem das Whole Exome Sequenzierung ein und haben dafür eine spezielle Bioinformatik-Pipeline, die sogenannte MIRACUM-Pipe, entwickelt, um die Anforderungen an die Datenanalyse des Genoms und die klinische Annotation abzudecken. Diese wurde kürzlich auch vom Berufsverband Deutscher Humangenetiker im Rahmen eines NGS-Ringversuches zertifiziert. Seit 2017 beschäftigen wir uns im Rahmen des Use Case 3 mit der Fragestellung, welche Anpassungen notwendig sind, um die aus der MIRACUM-Pipe resultierenden Ergebnisse im cBioPortal auch als Visualisierungs- und diagnostisches Tool einsetzen zu können, damit es bei der Interpretation des Tumors und der Formulierung der Therapieempfehlung hilft.

### Vor welchen Herausforderungen steht die molekulare Onkologie aus pharmakologischer Sicht und welche Chancen sehen Sie für sie?

**Illert:** Historisch erfolgt die Zulassung von Medikamenten nur in bestimmten Tumorentitäten und muss für jede einzelne zusätzliche Entität neu beantragt werden. Dieser Ansatz ist konträr zu der molekularen Onkologie, die den Tumor nicht nach seiner Herkunft, sondern nach seinen molekularen Aberrationen einteilt. Insofern empfehlen wir im MTB, dass z.B. eine Mamma-CA Patientin, deren Tumor die gleiche molekulare Aberration beinhaltet, die bei

z.B. einem Lungenkrebspatient erfolgreich behandelt werden konnte, dieselbe molekulare Therapie erhält. Hierfür fehlt aber eine Zulassung, so dass der Großteil unsere Therapieempfehlung „Off-Label“ Therapieempfehlungen sind. Die Zulassungsstrategie für molekulare Medikamente ist jedoch gerade im Wandel: 2019 wurde erstmals ein entitätenübergreifendes molekulares Medikament zugelassen.

**Börries:** Eine Konsequenz der „Off-Label“ Verordnung ist, dass sich Krankenkassen nur in gut begründeten Ausnahmefällen zu einer Kostenübernahme bereit erklären. Die zusätzlichen Anträge bedeuten für uns einen enormen Zusatzaufwand.

### Was haben Sie in den letzten Monaten erreicht und was ist der nächste Schritt für den Use Case 3?

**Börries:** Die MIRACUM-Pipe konnte an alle Standorte verteilt und zur WES genutzt werden, jeder Standort hat sein eigenes cBioPortal und für Kliniker:innen wird eins vorbereitet. Es soll ihnen zur Vorbereitung eines MTBs dienen und Auskunft über klinische Studien und Medikationen geben. Gleichzeitig eröffnet ein offenes Schreibfenster, Therapieempfehlungen einzugeben. Als Nächstes steht die Qualitätsprüfung auf unserer Agenda. Wir entwickeln einen Standard, um die generierten Ergebnisse an allen Standorten vergleichbar zu machen. Zudem müssen wir klären, ob es sich bei der MIRACUM-Pipe und dem Nutzen von cBioPortal um Medizinprodukte handelt.



## Auf dem Weg zu Standards für das Molekulare Tumorboard

Die zunehmende Nachfrage und Nutzung von Hochdurchsatzdaten in der medizinischen Versorgung fordert die Entwicklung bioinformatischer Werkzeuge für deren standardisierte Handhabung, Analyse und Interpretation. Zusätzlich fordert der Austausch dieser Daten in bspw. multizentrischen Studien eine standardisierte Harmonisierung und Integration, um somit ein größtmögliches gemeinsames Verständnis von Krankheiten zu erlangen. Die MIRACUM-Pipe ist ein solches Instrument und Basis für darauf aufbauende Plattformen wie cBioPortal zur graphischen Darstellung.

Die Annotation genetischer Varianten ist ein wichtiges Element jeder bioinformatischen Pipeline zur Analyse von Hochdurchsatz-Sequenzierdaten von Tumorproben. Durch sie werden den Varianten weitere Informationen aus verschiedenen Datenbanken zugeordnet, die helfen können, die funktionelle Relevanz der Varianten einzuschätzen und Hinweise auf zielgerichtete Therapieansätze zu geben. Im Rahmen des Use Case 3 zur Verbesserung des MTB wurde eine sogenannte Pipeline zur Analyse von Hochdurchsatz-Sequenzierdaten entwickelt, die das Alignment der Reads, das Calling und die Annotation der Varianten sowie die Reportgenerierung umfasst.

### MIRACUM-Pipeline = eine für alle

Um die Einheitlichkeit der Prozesse im MIRACUM Konsortium zu fördern, wurde ein gemeinsamer bioinformatischer Prozess für die Analyse von Whole-Exome Sequenzierung entwickelt – die MIRACUM-Pipe, die automatisiert aus einem „One-Click-Workflow“ dann zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse liefert. Damit sowohl der Aufwand für die Installation der MIRACUM-Pipe als auch deren Ausführung für die Partnerstandorte so gering wie möglich ausfällt, wurde sie zum einen als Docker Container mit der R/bash-Version und zum anderen gedockert für die Galaxy-Plattform entwickelt, um eine „benutzerfreundliche“ Oberfläche anzubieten. Die Pipeline wurde

im zweiten Halbjahr 2019 erfolgreich an alle MIRACUM-Standorte verteilt und dort installiert. Beide Versionen (R/bash-Version und Galaxy-Version) werden mit einem bestimmten Satz an Einstellungen geliefert, die sich in vielen Anwendungsszenarien bewährten. Klares Ziel: die Anwender:innen zu unterstützen, brauchbare und verlässliche Ergebnisse zu produzieren. Zugleich ist es den bioinformatisch versierten Anwender:innen möglich, jeden einzelnen Parameter an ihre Bedürfnisse bzw. Datensituation anzupassen. Dabei liefert die MIRACUM-Pipe vollautomatisch einen Bericht, welcher als Grundlage der generierten Therapieempfehlungen dient. Der Bericht enthält alle Analyseergebnisse zu identifizierten Punktmutationen, kleinen Insertionen und Deletionen, Kopienzahlveränderungen und weiteren statistischen Analysen. Zusätzlich wird eine Datei erzeugt, welche in cBioPortal integriert werden kann, um die Ergebnisse zu visualisieren und im Kontext anderer Fälle zu betrachten.

### Visualisierung der Ergebnisse für die Anwender:innen

Auf diesen Entwicklungen aufbauend wurde in Use Case 3 eine weitere Komponente implementiert: die Schnittstelle zum klinischen Endanwender, den Mitgliedern des MTB. Auch wenn der PDF Report aus der Pipe schon für sich eine solide Basis für die Vorbereitung des MTBs darstellt, ist das



Ziel eine Gesamtlösung, die durch intuitive Benutzbarkeit geprägt ist und an jedem Standort möglichst einfach eingesetzt werden kann. Aus diesem Grund haben wir uns schon frühzeitig auf die Software-Plattform „cBioPortal“ des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers konzentriert, da wir hier die Möglichkeit haben, die Resultate der MIRACUM-Pipe einzubinden.

Mit cBioPortal können wir die klinischen und molekularbiologischen Daten von einzelnen Patient:innen zusammenführen und zugleich auf das Wesentliche reduziert präsentieren, um somit die Interpretation der Daten zu erleichtern. Nach einer detaillierten Anforderungsanalyse mit den Stakeholdern (siehe Büchner et al., 2020), wurden ausgewählte Erweiterungen in cBioPortal implementiert, um die Plattform für den diagnostischen Einsatz vorzubereiten. Die Vorbereitung der Therapieempfehlung ist dabei eine essenzielle Erweiterung. Im erstellten Prototyp kann die Therapieempfehlung, z.B. basierend auf bestimmten Mutationen, strukturiert direkt in cBioPortal erfasst werden. Von dort können die Daten per standardisierter Schnittstellen, wie FHIR, zurück an das Klinische Arbeitssystem (KAS) fließen. Weitere Anforderungen der Stakeholder wurden ebenfalls implementiert; z.B. die einfache Suche nach Studien für Patient:innen in der cBioPortal-Oberfläche, anhand der speziellen Mutationen. Außerhalb dieser Entwicklungen zur Unterstützung der Versorgung wird auch der Secondary Use gefördert werden. Im

### Bioinformatische Analyse-Pipeline

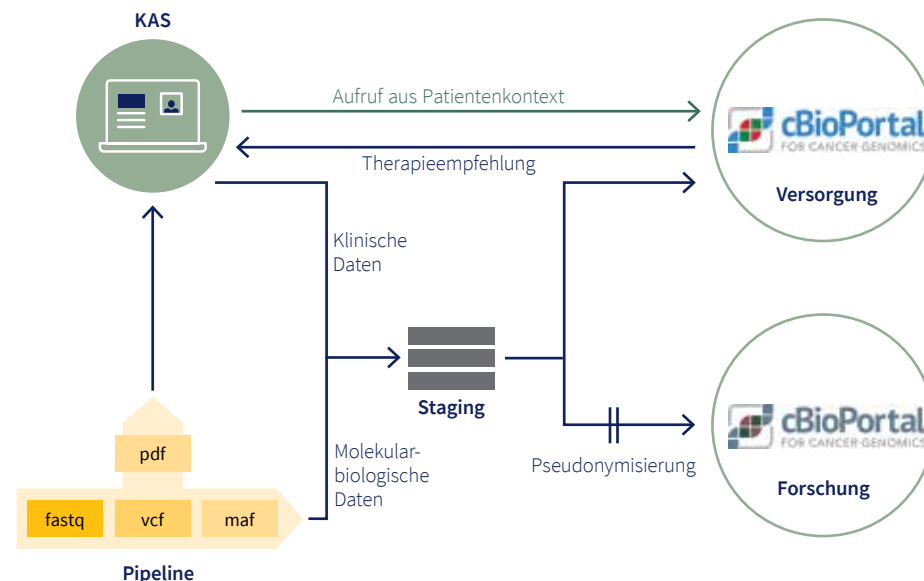
Die Annotation genetischer Varianten ist ein wichtiges Element jeder bioinformatischen Pipeline zur Analyse von Hochdurchsatz-Sequenzierdaten von Tumorkernen. Durch sie werden den Varianten weitere Informationen aus verschiedenen Datenbanken zugeordnet, die helfen können, die funktionelle Relevanz der Varianten einzuschätzen und Hinweise auf zielgerichtete Therapieansätze geben.

Rahmen der Standardinstallation gibt es eine zweite cBioPortal-Instanz, in der die Patientendaten pseudonymisiert abgelegt werden, um für weitere Analysen zur Verfügung zu stehen.

### Zulassungsstatus angezeigter Wirkstoffe

Neben der Visualisierung identifizierter Gen-Varianten kann das cBioPortal zielgerichtet Medikamente anzeigen, deren Wirkweise durch die Gen-Variante beeinflusst wird. Die Daten für diese Funktion stammen aus öffentlich verfügbaren Datenbanken (CIVIC/OncoKB) und enthalten Wirkstoffe, die gegebenenfalls nicht für den europäischen Markt zugelassen sind. Im Kontext des MTB spielt der Zulassungsstatus sowie die Verfügbarkeit der Medikamente in der EU eine wesentliche Rolle. Deshalb wurde eine Datenbank entwickelt, die relevante Informationen zu-

### IT-ARCHITEKTUR-SKIZZE



sammenfasst. Die Datenbank beinhaltet den Markennamen, Hersteller, Zulassungsdatum und die Indikationen für die das Medikament in der EU zugelassen wurde. Eine webbasierte Plattform ermöglicht das Durchsuchen und Anzeigen der Datensätze. Zusätzlich wurden die Daten in die MIRACUM cBioPortal Version integriert, um den Zulassungsstatus der Medikamente für den europäischen Markt gemeinsam mit der zulässigen Indikation bereitzustellen. Die Verknüpfung erfolgt unter Anbindung einer Schnittstelle und mittels einer Verlinkung des Internetportals aus cBioPortal.

Für die detaillierte Visualisierung werden die molekularbiologischen Daten der Patient:innen des MTB zuerst mit klinischen Daten aus dem KAS ergänzt und im Stagingbereich zusammengeführt. Von dort werden sowohl die Versorgungs- als auch die Forschungsinstanz (inklusive Pseudonymisierung) befüllt. Funktionen aus der Versorgungsinstanz, wie die Therapieempfehlung – können anschließend aus dem KAS aufgerufen werden.



## Interprofessionelle Zusammenarbeit macht den Unterschied

Für kaum eine Patientengruppe sind die Veränderungen in der Behandlung so unmittelbar mit der MII verbunden wie für die onkologischen Patient:innen durch den Aufbau eines molekularen Tumorboards. Die Interdisziplinarität und die Möglichkeiten der gemeinsamen Datenauswertung haben einen großen Einfluss auf verbesserte Therapiemöglichkeiten. Was das Team des Use Case 3 noch vor hat und worauf es besonders stolz ist, erzählt hier Frau Prof. Dr. Dr. Melanie Börries, Professorin für Medizinische Bioinformatik am Universitätsklinikum Freiburg, stellvertretend für ihr ganzes Team.

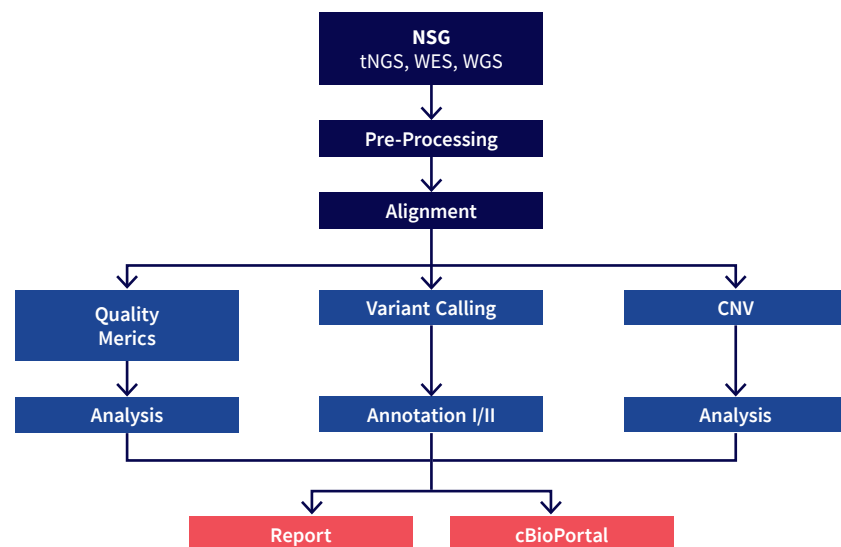
**INTERVIEW AUS MIRACUM JOURNAL 2022 MIT** Prof. Dr. Dr. Melanie Börries  
**TEXT** Claudia Dirks

*Sie mussten für den Antrag des kommenden Förderzeitraums auch noch mal die Ergebnisse der vergangenen Jahre Revue passieren lassen. Was sind Ihre drei wichtigsten Meilensteine aus dieser Zeit?*

Der erste wichtige Meilenstein ist für mich die hohe Interdisziplinarität unseres Use Case 3. Wir haben es geschafft, aus den verschiedensten Disziplinen gemeinsam in diesem Use Case zu arbeiten. Das bedeutet, wir haben die sprachlichen Hürden zwischen den unterschiedlichen Fachbereiche überwunden, uns ein gemeinsames

Verständnis über die Ziele erarbeitet und gemeinsam deren Umsetzung im Use Case vorangetrieben. Dabei haben wir immer die Verbesserung der Versorgung und Versorgungsforschung vor Augen gehabt. Das macht mich besonders stolz. Der zweite wichtige Meilenstein ist die Umsetzung und das Ausrollen der Tools an allen Standorten. Wir haben uns viele Gedanken darüber gemacht, wie die MIRACUM-Pipe „aussehen“ bzw. funktionieren soll und ebenso wie die Anwendung cBioPortal optimal die Arbeitsabläufe unterstützen wird.

## SCHEMATISCHER AUFBAU DER MIRACUM-PIPE



Wir haben viele Interviews geführt und uns eng mit den Kliniker:innen ausgetauscht und abgestimmt. Es war und ist uns sehr wichtig, dass wir hier Tools zur Verfügung stellen, die auch genutzt werden. Das haben wir mit beiden Werkzeugen geschafft.

Der dritte wichtige Meilenstein ist die Anwendung und Nutzung der Tools. Es freut mich und uns, wenn diese schlussendlich an den anderen Standorten so im Einsatz sind, wie wir uns das gedacht haben.

**Wie sehr hat sich Ihre Arbeit überhaupt in den vergangenen Jahren verändert?**

Das ist eine gute Frage. Mit dem Use Case 3 haben sich so viele neue Kooperationen und

Interaktionen deutschlandweit aufgetan, dass wir nicht nur die Möglichkeit haben, unsere Werkzeuge anzubieten, sondern auch Ideen auszutauschen und weitere Konzepte zu erarbeiten. Parallel dazu ist die Personalisierte Medizin in der Medizin und Wissenschaft immer mehr in den Fokus gerückt, so dass „unser“ Use Case automatisch in den Vordergrund gekommen ist. Dies hatte zur Folge, dass wir in anderen Konsortien oder Arbeitsgruppen ebenfalls gefragte Partner für Interaktionen waren oder zur Mitarbeit eingeladen wurden.

**Was hat sich für Ihre Kooperationspartner durch die neugeschaffenen Strukturen der MII verändert und ja, verbessert?**

Die MII hat es geschafft, eine Brücke zwischen der Medizininformatik und der Versorgung zu bauen. Sowohl die klinischen Disziplinen als auch die Medizininformatik mussten hier einen großen Schritt aufeinander zugehen. Die klinischen Disziplinen mussten verstehen, worin die Notwendigkeit besteht, Daten strukturiert zu erfassen und im Gegenzug musste sich die Medizininformatik mit dem klinischen Alltag und Bedürfnissen hinsichtlich der Nutzbarkeit der Tools auseinandersetzen bzw. hinterfragen. Wir sind uns hier Dank der MII deutlich nähergekommen.

**Welche Veränderungen haben Ihnen und Ihrem Team am meisten Arbeit gemacht oder auch das größte Ungemach in den Prozessen mit sich gebracht?**

Die größte Herausforderung in den Prozessen ist die Bereitstellung der Daten. Es ist ein großer technischer und oftmals auch manueller Aufwand, die nötigen Daten für das entsprechende Projekt bereitzustellen. Leider haben wir eine sehr heterogene Landschaft klinischer Informationssystemen (KIS) innerhalb und auch über die Universitätskliniken hinweg. Oftmals sind diese Systeme dann nicht gut erreichbar und es fehlen die entsprechenden Schnittstellen. Dies geht mit einem oftmals unvorhersehbaren zusätzlichen Zeitaufwand einher, um an die Daten zu kommen.

**Was von Ihrer Forschung kommt direkt bei Ihren Patient:innen an und ist heute grund-**

**sätzlich anders gegenüber ihrer vorherigen Behandlung?**

Aufgrund der Bereitstellung der MIRACUM-Pipe und der Visualisierung der Ergebnisse in cBioPortal haben wir es geschafft, den Kliniker:innen die Daten für das Molekulare Tumorboard für den individuellen Fall aufzubereiten und somit in der Entscheidung für eine Therapieempfehlung im Board zu unterstützen.

**Überall ist von Fachkräftemangel die Rede, auch die MII kämpft sehr um den eigenen Nachwuchs – inwiefern ist Ihre Arbeit heute noch interessanter für den Nachwuchs geworden? In welchen Bereichen gab es die größten Veränderungen?**

Da wir den Nachwuchs sicherlich nicht mit finanziellen Mitteln locken können – die Löhne sind in der Industrie einfach weitaus höher –, können wir sie nur mit interessanten und praxisnahen Themen locken. Ich bin überzeugt, wenn man sieht und miterleben kann, welche Relevanz die eigenen Entwicklungen oder Anwendungen schlussendlich für die Patient:innen haben und wie ich zugleich auch noch die Forschung unterstützen kann, dann hat man größere Chancen Nachwuchs zu begeistern. An unseren Standorten nehmen alle Bioinformatiker:innen am Molekularen Tumorboard teil, da es wichtig ist, frühzeitig eine Integration der Disziplinen zu erzielen. Nur so ist der Mehrwert für alle Teilnehmenden und schlussendlich für die Patient:innen am größten.

**» Die MII hat es geschafft, eine Brücke zwischen der Medizininformatik und der Versorgung zu bauen. Sowohl die klinischen Disziplinen als auch die Medizininformatik mussten hier einen großen Schritt aufeinander zugehen. «**

**Inwiefern zeichnet die MII verantwortlich für diese ganzen Veränderungen und Fortschritte oder wäre das alles auch ohne sie denkbar gewesen?**

Die MII hat den Weg für die Zusammenführung klinischer Versorgung und Versorgungsforschung mit der Medizininformatik geebnet. Einige wenige Interaktionen gab es sicherlich auch vorher schon an den verschiedensten Stellen, aber durch die MII konnte dieses flächendeckend in Deutschland geschehen.

**Wie sehr wird sich von heute an die Behandlung derer, die eigentlich als atherapiert gelten, verändern?**

Dies hat sich tatsächlich drastisch geändert. Aufgrund der neuen Technologien und der gleichzeitigen Interaktionen und Kooperationen zwischen den Disziplinen, konnten neue Wege für die Onkologie (als Vorreiter) beschritten werden. Mit der Entstehung Molekularer Tumorboards an mittlerweile allen onkologi-

schen Spitzenzentren in Deutschland, wurde die Möglichkeit geschaffen, Patient:innen, die bereits mit ihren Leitlinien atherapiert sind, Therapieoptionen durch erweiterte molekulare Diagnostik (wie z.B. das Whole Exome Sequenzierung) zu ermöglichen.

**Welche kommenden Schritte würden Sie mit Ihrem Team gerne angehen, um noch weitere Fortschritte für Ihre Patient:innen zu erringen?**

Ein großer Fortschritt wäre für uns, wenn wir wirklich alle Daten von Patient:innen zum Molekularen Tumorboard bereitstellen können. D.h. nicht nur die aktuell klinischen und molekulargenetischen Daten, sondern auch Informationen und Daten, die die Patient:in außerhalb des Klinikums quasi durch sich selbst einbringen kann. Hier sind nicht nur die Informationen der Hausärzt:innen oder anderer Kliniken/Rehabilitationskliniken gemeint, sondern auch die individuellen Daten der Patient:innen,

wie bspw. Schlaf-, Sport- und Essgewohnheiten. All diese Daten sind für eine personalisierte Medizin sehr wichtig. Zusätzlich wäre für die Evidenzgenerierung unserer Therapieempfehlung der Patientenverlauf von großer Bedeutung. Diese Informationen werden aktuell mit erheblichem Mehraufwand manuell eingeholt. Hier wäre die Interaktion mit den Landes- und klinischen Krebsregistern von großem Mehrwert. Und ganz besonders wünschenswert wäre es, wenn alle Daten im Datenintegrationszentrum (DIZ) vorliegen würden.

**Welche Möglichkeiten sehen Sie hier, auch Patient:innen und Bürger:innen noch mehr mit einzubeziehen? Wie kommt man überhaupt an diese Zielgruppe heran?**

Dieses sollte zum einen durch eine gute Öffentlichkeitsarbeit passieren. D.h. durch regelmäßige (1-2 mal im Jahr) Workshops oder an abwechselnden Universitätskliniken einen „Tag der offenen Tür“ einführen. Es ist wichtig, die Patient:innen und Bürger:innen über unsere Arbeit und Vorgehensweise zu informieren. Ihnen zu zeigen, wofür wir ihre Daten benutzen und auch teilen und welchen Mehrwert es nicht nur für die einzelnen Betroffenen hat, sondern das zugleich auch andere Betroffene davon profitieren. Ebenso können die Daten aber durch die Identifizierung von Biomarkern neue Möglichkeiten der Prävention bieten, so dass auch nicht-Betroffene davon profitieren können. Auch Patientenvertreter:innen sollten mehr mit einbezogen werden.

Es ist wichtig, frühzeitig deren Sichtweise und Perspektive mitzunehmen.

**Welche neuen Interaktionen und Kooperationen konnten durch den Use Case angestoßen werden, die jetzt für das kommende Modul 3 der nächsten Förderphase der Medizininformatik-Initiative sicherlich hilfreich sein werden?**

Aufgrund der großen Interaktionen und den neuen Kooperationen (z.B. BZKF – Bayerisches Zentrum für Krebsforschung, DKTK – Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung oder dem DNPM – Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin) an den verschiedensten Standorten in Deutschland mit unserem Use Case 3 hatten wir die Möglichkeit, für die neue Förderperiode in dem Modul 3, den klinischen Use Case Personalisierte Medizin für Onkologie (PM4Onco) zu stellen und einzureichen. Das Schöne an dem Antrag ist zum einen, dass wir hier gemeinsam mit allen vier Konsortien der MII zusammenarbeiten können und, da freue ich mich besonders darauf, dass ich dieses mit Benedikt Brors von HIGHmed/DKFZ und Oliver Kohlbacher von DIFUTURE/Tübingen gemeinsam bei positiver Bewertung umsetzen kann. Zum anderen haben wir in diesem Antrag die fehlenden Aspekte und Themen, die ich oben bereits genannt habe, aufgenommen. PM4Onco wäre somit nicht nur ein Mehrgewinn für die vier Konsortien, sondern vor allem auch für die Patient:innen.

PM4Onco wurde zur Förderung empfohlen und wird voraussichtlich zum 1. Mai 2023 starten.





## Mit Volldampf in die Zukunft

Im MIRACUM Use Case 3 dreht sich alles um IT-Support für Molekulare Tumorboards. In den fünf Förderjahren konnte beeindruckend gezeigt werden, wie die MIRACUM-Pipe und die Visualisierung von Sequenzierungsergebnissen die Arbeit innerhalb von Molekularen Tumorboards unterstützen können. Mit der neuen Förderung des darauf aufbauenden Use Cases PM4Onco wird die Erfolgsgeschichte ab Mitte 2023 weitergeschrieben.

**A**ufgrund der zunehmenden Bedeutung der Personalisierten Medizin bei gleichzeitigem starken Anstieg der zur Verfügung stehenden (molekularbiologischen) Daten, erhöht sich der Bedarf an innovativen Tools für deren Aufbereitung und Visualisierung. Deshalb setzte sich

der Use Case 3 „IT-Support für Molekulare Tumorboards“ zur Aufgabe, unter Berücksichtigung der kompletten Prozesskette eines MTBs sowohl konkrete Werkzeuge zur Analyse von Whole-Exome- und RNA-Sequenzierung als auch zur Visualisierung und Weiterverarbeitung der Ergebnisse zu ent-

wickeln und bereitzustellen. Dieses Projekt war nur durch eine hohe Interdisziplinarität und Kommunikation innerhalb des Use Cases als auch durch die sehr gute Zusammenarbeit mit den Kliniker:innen an den einzelnen MIRACUM-Standorten umsetzbar. So wurden in den letzten fünf Jahren ein gemeinsamer bioinformatischer Prozess für die Analyse von Whole-Exome-Sequenzierungen entwickelt – die MIRACUM-Pipe, die automatisiert mit einem „One-Click-Workflow“ zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse liefert, u.a. in Form eines interaktiven Berichts, der als Grundlage für die Diskussion einer möglichen Therapieempfehlung genutzt wird. Diese Pipeline wurde an allen MIRACUM-Standorten installiert und seit den letzten 3 Jahren erfolgreich bei dem NGS Ringversuch durch den Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. zertifiziert. Ebenso haben wir die MIRACUM-Pipe innerhalb der MIRACUM-Standorte einer Qualitätsprüfung unterzogen, indem wir anhand eines eigens entwickelten Standards, die Ergebnisse an allen Standorten vergleichbar machten.

Zugleich können die Daten in die Software-Plattform „cBioPortal“ des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers importiert werden. cBioPortal führt die klinischen und molekulargenetischen Daten (z.B. aus der MIRACUM-Pipe) der Patient:innen des MTBs zusammen, wobei die wesentlichen Fakten kompakt visualisiert werden, um klinischen Anwender:innen die Interpretation zu erleichtern. Dieses Tool wurde mittels Anforderungsanalysen durch das Use Case 3 Team und den entsprechenden Stakeholdern durch weitere Komponenten, wie z.B. Dokumentation von Therapieempfehlungen, Anzeige des Zulassungsstatus von Wirkstoffen oder die integrierte Suche nach klinischen Studien anhand spezifischer Mutationen erweitert. Ebenso wurde Schnittstellen der Tools erweitert, wie z.B. eine standardisierte FHIR-Schnittstelle, die dokumentierte Daten aus cBioPortal an das Klinische Arbeitsplatzsystem (KAS) weiterleitet, um die Ergebnisse allen Stakeholdern in der Klinik verfügbar zu machen. Das Zusammenspiel von MIRACUM-Pipe und cBioPortal konnte an den Standorten bereits mit über 700 MTB-Fällen erfolgreich getestet werden.

Somit blicken wir gemeinsam auf einen erfolgreichen Use Case zurück, der vor allem das Ziel hat, die klinische Entscheidungsprozesse durch die Bereitstellung von notwendigen Analyse- und Visualisierungstools und einer entsprechenden Infrastruktur für eine bestmögliche Therapieoption zu unterstützen.

## Zum Weiterlesen ...

## Publikationen, die im Use Case 3 entstanden sind:

- Hinderer M, Boeker M, Wagner SA, Lablans M, Neue S, Hülsemann JL, Neumaier M, Binder H, Renz H, Acker T, Prokosch HU, Sedlmayr M; Integrating clinical decision support systems for pharmacogenomic testing into clinical routine - a scoping review of designs of user-system
- interactions in recent system development; BMC Med Inform Decis Mak. 2017 Jun 6;17(1):81. doi: 10.1186/s12911-017-0480-y. PMID: 28587608
- Hinderer M, Boerries M, Haller F, Wagner S, Sollfrank S, Acker T, Prokosch HU, Christoph J.; Supporting Molecular Tumor Boards in Molecular-guided Decision-making - the Current Status of Five German University Hospitals; Stud Health Technol Inform. 2017;236:48-54. doi: 10.3233/978-1-61499-759-7-48. PMID: 28508778
- Hinderer M, Boerries M, Boeker M, Neumaier M, Loubal FP, Acker T, Brunner M, Prokosch HU, Christoph J; Implementing Pharmacogenomic Clinical Decision Support into German Hospitals; Stud Health Technol Inform. 2018;247:870-874. Doi: 10.3233/978-1-61499-852-5-870
- Hoefflin R, Geißler AL, Fritsch R, Claus R, Wehrle J, Metzger P, Reiser M, Mehmed L, Fauth L, Heiland DH, Erbes T, Stock F, Csanadi A, Miething C, Weddeling B, Meiss F, von Bubnoff D, Dierks C, Ge I, Brass V, Heeg S, Schäfer H, Boeker M, Rawluk J, Botzenhart EM, Kayser G, Hettmer S, Busch H, Peters C, Werner M, Duyster J, Brummer T, Boerries M, Lassmann S, von Bubnoff N. Personalized Clinical Decision Making Through Implementation of a Molecular Tumor Board: A German Single-Center Experience. JCO Precis Oncol. 2018 Aug 16;2:PO.18.00105. doi: 10.1200/PO.18.00105
- Unberath P, Knell C, Prokosch HU, Christoph J; Developing New Analysis Functions for a Translational Research Platform: Extending the cBioPortal for Cancer Genomics; Stud Health Technol Inform. 2019;258:46-505
- Buechner P, Hinderer M, Unberath P, Metzger P, Boeker M, Acker T, Haller F, Mack E, Nowak D, Paret C, Schanze D, von Bubnoff N, Wagner S, Busch H, Boerries M, Christoph J.; Requirements Analysis and Specification for a Molecular Tumor Board Platform Based on cBioPortal; Diagnostics 2020, 10, 93; doi:10.3390/diagnostics10020093
- Walther D, Paret C, Ritzel C, Büchner P, Unberath P, Maier W, Metzger P, Christoph J, Storf H, Boerries M, Wagner S; Definition of an annotation pipeline for a molecular tumor board focused on the processing of the result and oncological drugs in terms of usability and approval status; Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS). Dortmund, 08.-11.09.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. DocAbstr. 283. doi: 10.3205/19gmds179
- Fuchs M, Kreutzer FP, Kapsner L.A, Mitzka S, Just A, Perbellini F, Terracciano CM, Xiao K, Geffers R, Bogdan C, Prokosch, HU, Fiedler J, Thum T, Kunz M; Integrative Bioinformatic Analyses of Global Transcriptome Data Decipher Novel Molecular Insights into Cardiac Anti-Fibrotic Therapies; Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4727; doi: 10.3390/ijms21134727
- Jaravine V, Balmford J, Metzger P, Boerries M, Binder H, Boeker M; Annotation of Human Exome Gene Variants with Consensus Pathogenicity; Genes 11 (9), 1076 (2020); doi: 10.3390/genes110910769
- Gruendner J, Wolf N, Tögel L, Haller F, Prokosch HU, Christoph J; Integrating Genomics and Clinical Data for Statistical Analysis by Using GENome MINing (GEMINI) and Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR): System Design and Implementation; JMIR 2020;22:e19879; doi: 10.2196/19879
- Pugliese P, Knell C, Christoph J; Exchange of Clinical and Omics Data According to FAIR Principles: A Review of Open Source Solutions; Methods Inf Med. 2020;59(S 01):e13-e20; doi: 10.1055/s-0040-1712968
- Reimer N, Unberath P, Busch H, Ingenerf J; FhirSpark – Implementing a Mediation Layer to Bring FHIR to the cBioPortal for Cancer Genomics; Stud Health Technol Inform 2021; 281: 303-307
- Hoefflin R, Lazarou A, Hess ME, Reiser M, Wehrle J, Metzger P, Frey AV, Becker H, Aumann K, Berner K, Boeker M, Buettner N, Dierks C, Duque-Afonso J, Eisenblaetter M, Erbes T, Fritsch R, Ge IX, Geißler AL, Grabbert M, Heeg S, Heiland DH, Hettmer S, Kayser G, Keller A, Kleiber A, Kutilina A, Mehmed L, Meiss F, Foxleitner P, Rawluk J, Ruf J, Schäfer H, Scherer F, Shoumariyeh K, Tzschach A, Peters C, Brummer T, Werner M, Duyster J, Lassmann S, Miething C, Boerries M, Illert AL, von Bubnoff N. Transitioning the Molecular Tumor Board from Proof of Concept to Clinical Routine: A German Single-Center Analysis. Cancers (Basel). 2021 Mar 8;13(5):1151. doi: 10.3390/cancers13051151
- Reimer N, Unberath P, Busch H, Börries M, Metzger P, Ustjanzew A, Renner C, Prokosch HU, Christoph J. Challenges and Experiences Extending the cBioPortal for Cancer Genomics to a Molecular Tumor Board Platform. Stud Health Technol Inform. 2021 Nov 18;287:139-143. doi: 10.3233/SHTI210833. PMID: 34795098
- Reimer N, Ulrich H, Busch H, Kock-Schoppenhauer AK, Ingenerf J. openEHR Mapper - A Tool to Fuse Clinical and Genomic Data Using the openEHR Standard. Stud Health Technol Inform. 2021 May 24;278:86-93. doi: 10.3233/SHTI210055. PMID: 34042880
- Ustjanzew A, Desuki A, Ritzel C, Dolezilek AC, Wagner DC, Christoph J, Unberath P, Kindler T, Faber J, Marini F, Panholzer T, Paret C. cbpManager: a web application to streamline the integration of clinical and genomic data in cBioPortal to support the Molecular Tumor Board. BMC Med Inform Decis Mak. 2021 Dec 20;21(1):358. doi: 10.1186/s12911-021-01719-z
- Grünwald BT, Devisme A, Andrieux G, Vyas F, Aliar K, McCloskey CW, Macklin A, Jang GH, Denroche R, Romero JM, Bavi P, Bronsert P, Notta F, O'Kane G, Wilson J, Knox J, Tambllyn L, Udaskin M, Radulovich N, Fischer SE, Boerries M, Gallinger S, Kislinger T, Khokha R. Spatially confined sub-tumor microenvironments in pancreatic cancer. Cell. 2021 Oct 28;184(22):5577-5592.e18. doi: 10.1016/j.cell.2021.09.022
- Unberath P, Mahlmeister L, Reimer N, Busch H, Boerries M, Christoph J. Searching of Clinical Trials Made Easier in cBioPortal Using Patients' Genetic and Clinical Profiles. Appl Clin Inform. 2022 Mar;13(2):363-369. doi: 10.1055/s-0042-1743560
- Spohr C, Poggio T, Andrieux G, Schönberger K, Cabezas-Wallscheid N, Boerries M, Halbach S, Illert AL, Brummer T. Gab2 deficiency prevents Flt3-ITD driven acute myeloid leukemia in vivo. Leukemia. 2022 Apr;36(4):970-982. doi: 10.1038/s41375-021-01490-0
- Devane J, Ott E, Olinger EG, Epting D, Decker E, Friedrich A, Bachmann N, Renschler G, Eisenberger T, Briem-Richter A, Grabhorn EF, Powell L, Wilson IJ, Rice SJ, Miles CG, Wood K; Genomics England Research Consortium, Trivedi P, Hirschfield G, Pietrobattista A, Wohler E, Mezina A, Sobreira N, Agolini E, Maggiore G, Dahmer-Heath M, Yilmaz A, Boerries M, Metzger P, Schell C, Grünwald I, Konrad M, König J, Schlevogt B, Sayer JA, Bergmann C. Progressive liver, kidney, and heart degeneration in children and adults affected by TULP3 mutations. Am J Hum Genet. 2022 May 5;109(5):928-943. doi: 10.1016/j.ajhg.2022.03.015



GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



MITGLIED DER

