

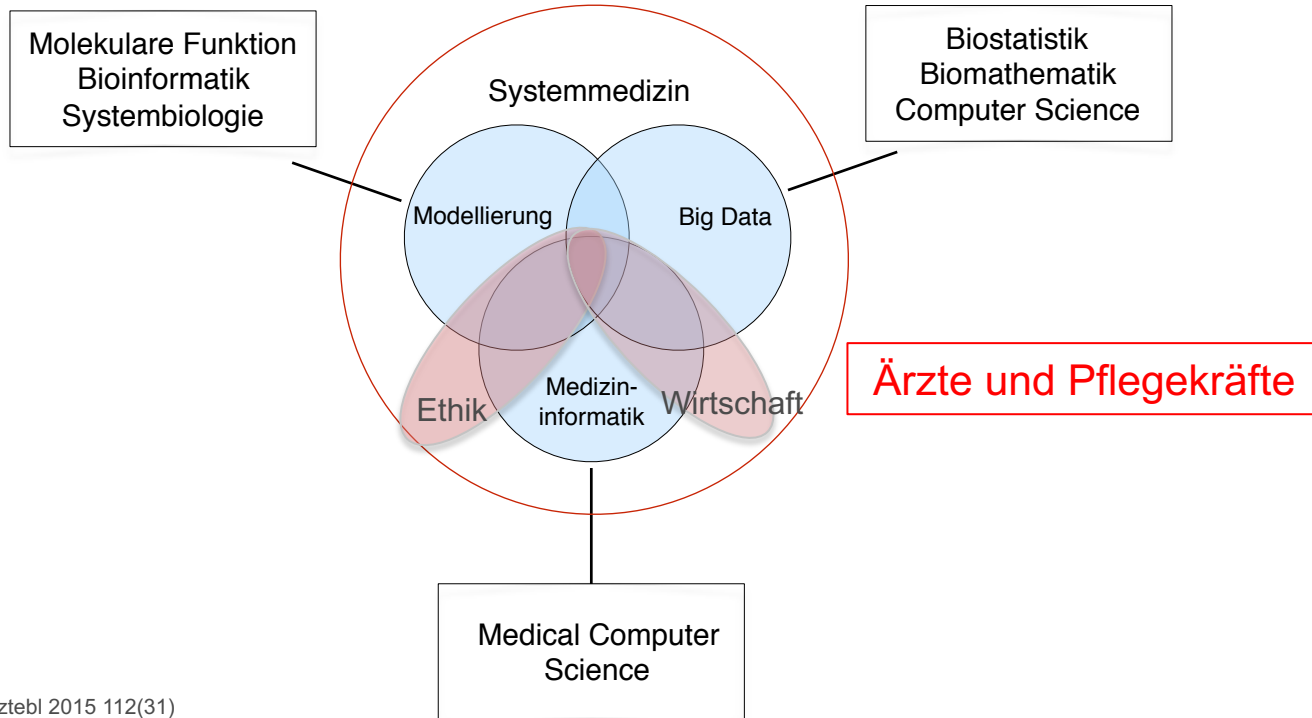


Integration genetischer Daten in Informationssysteme des Gesundheitswesens

MIRACUM / DIFUTURE – Kolloquium

Dr. Patrick Metzger
Institut für Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin
Uniklinikum Freiburg

Systemmedizin – Personalisierte Medizin



Angepasst vom Dtsch Ärztebl 2015 112(31)

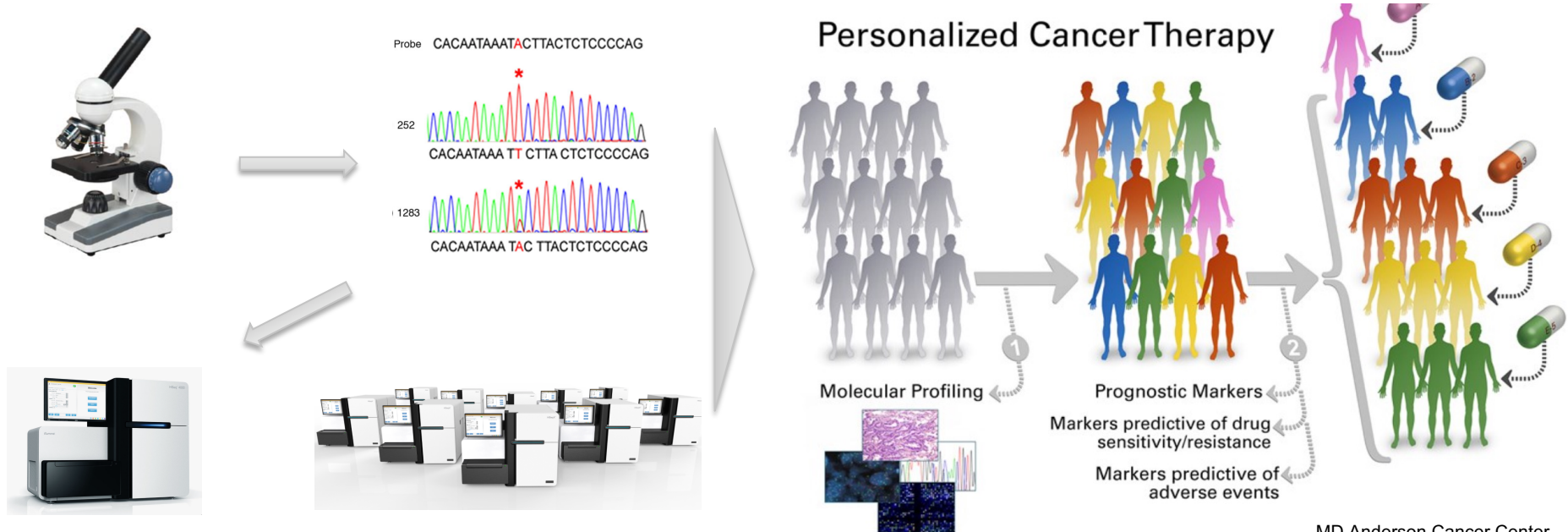
Technologische Veränderung



Martin Cooper: Erfinder des Mobiltelefons
Prototyp: Motorola Dynatac 8000X

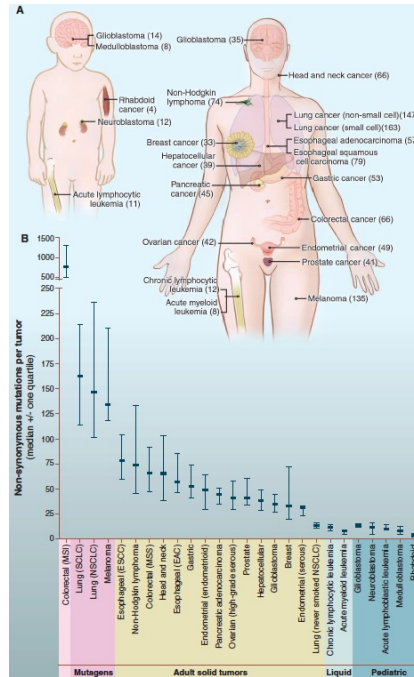
Smart Phone

Personalisierte Medizin – Präzisionsmedizin



MD Anderson Cancer Center

Personalisierte Medizin – Onkologie



Ziel:

- Tumormutationen, Strukturelle Veränderungen
- Zielgerichtete Medikamente

Aber:

- Mutationen unklarer Signifikanz
- Identifizierung von Treibermutationen
- Identifizierung Klinischer Studien

Zunehmende Komplexität:

- Molekulares Tumorboard: Patienten-individuelle Anpassung der Therapie an genetischen Daten

Molekulares Tumorboard Freiburg des CCCF

Interdisziplinäre Plattform für individuelle Patientenversorgung

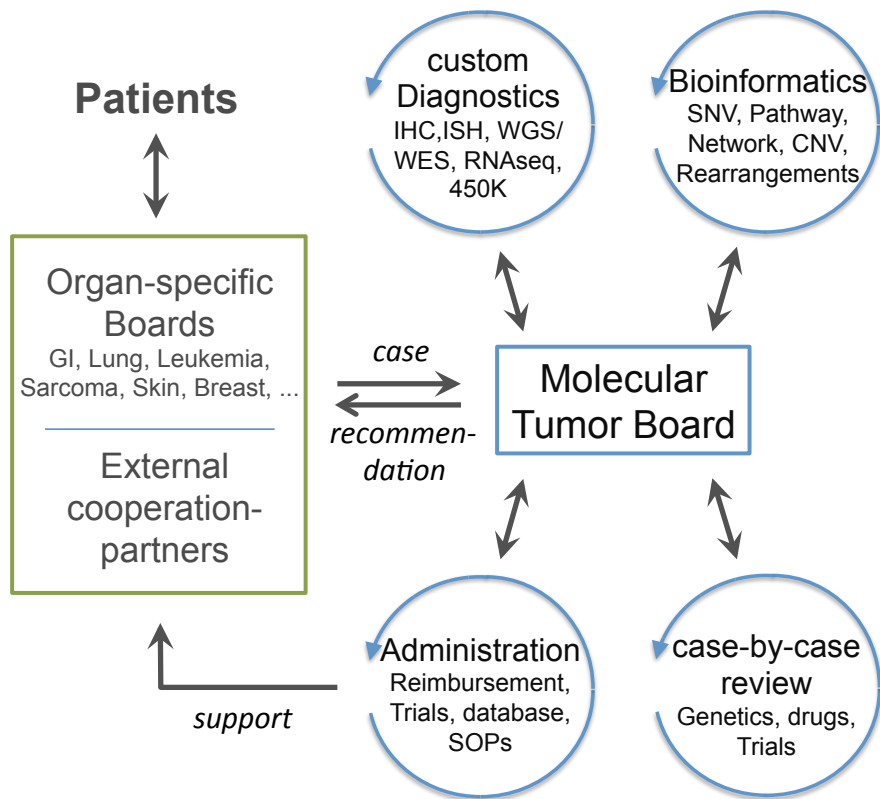


Sprecherteam:
Onkologie, Pathologie und
Systemmedizin/Bioinformatik

Teilnehmende Disziplinen

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

Workflow MTB Freiburg



Vorstellung MTB

Progression nach
Standardtherapie

Seltener Tumor

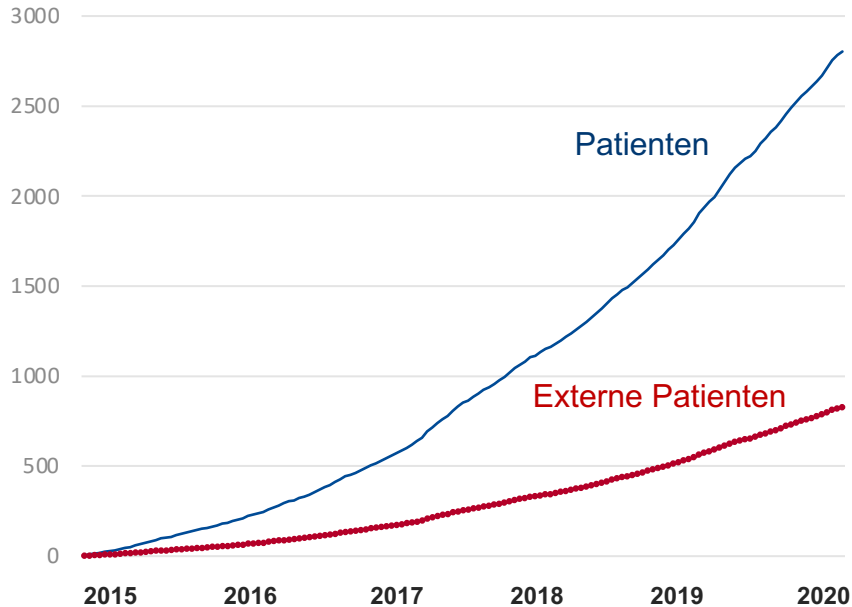
Resistenz nach zielgerichteter
Therapie

„Surprise responder“

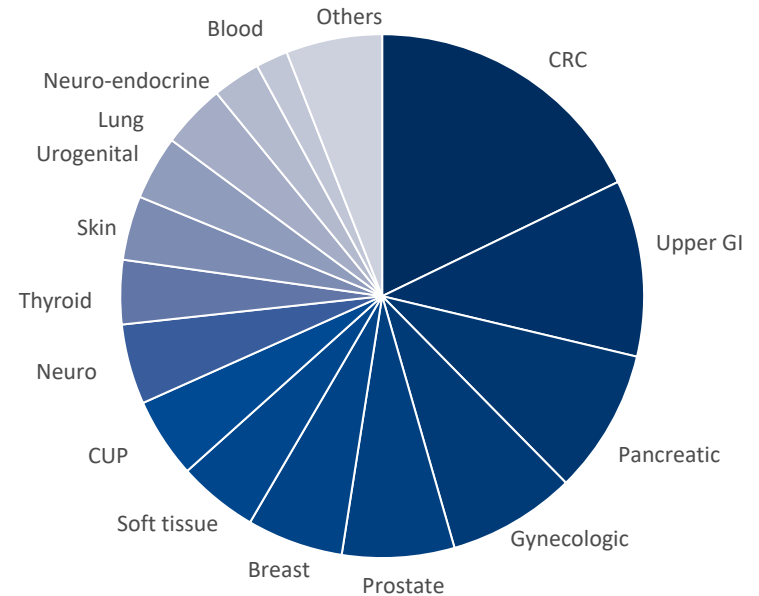
MTB Freiburg – Übersicht

MTB-FR Registerstudie 2015 - 2020

Vorstellungen



Tumorentitäten

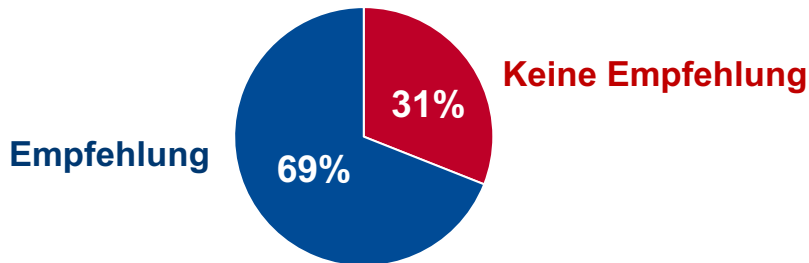


Höflin et al., JCO PO 2018; Höflin et al., Cancers 2021

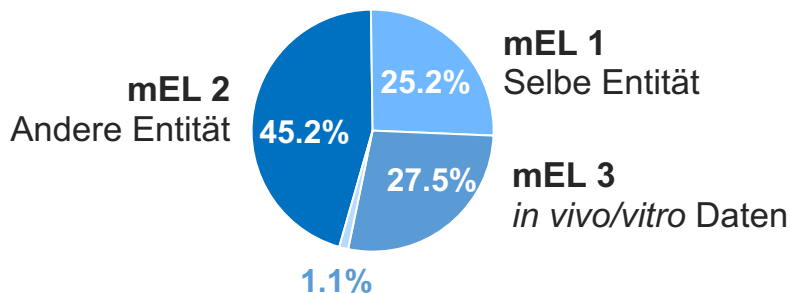
MTB – Empfehlungsrate

Ergebnisanalyse MTB Freiburg 2015-2020

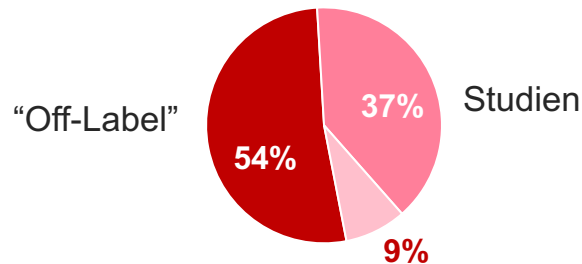
Therapieempfehlungen
(1.300 Fallbesprechungen)



Molekulares Evidenzlevel



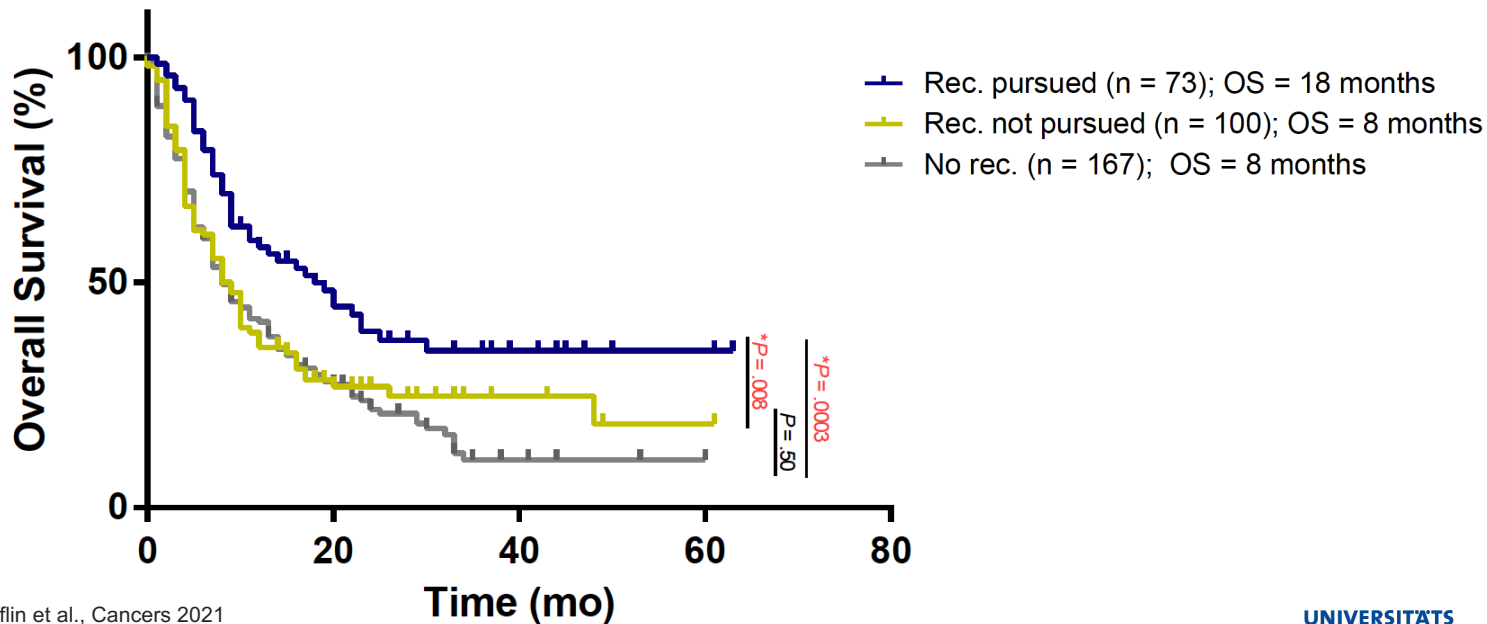
Therapieempfehlungen



MTB Freiburg – Ergebnisanalyse

Analyse der Adhärenz und des Gesamtüberlebens 2015-2018

- 29% der Therapieempfehlungen wurden umgesetzt
- 18% erhielten Therapieempfehlungen für die Zukunft

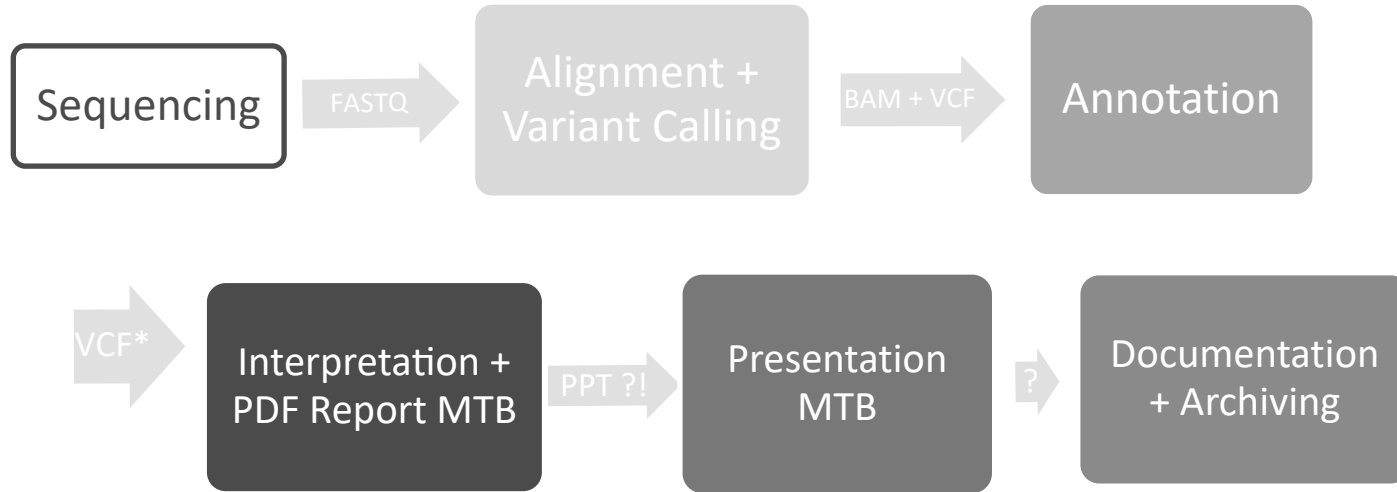


Was benötigen wir um dieses
zu erreichen?

... oder



Prozesse des MTBs

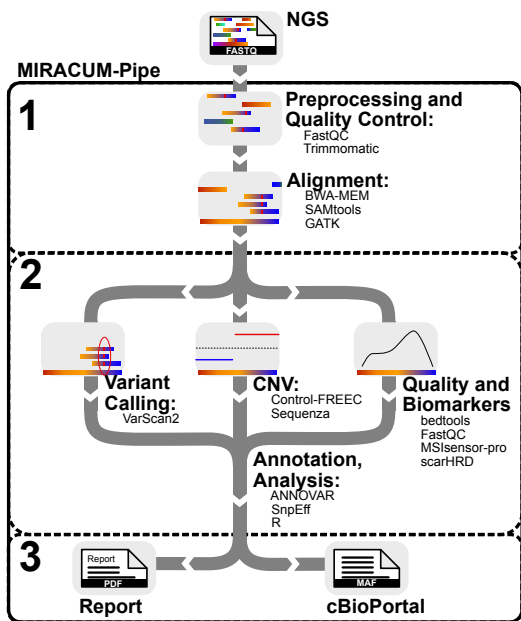


Data Input:

- tNGS, WES, WGS, RNA-Seq, Methylom



Entwicklung einer NGS-Pipeline für das MTB



Unterstützung zur klinischen Entscheidungsfindung

- ▶ Research-Use Only
- ▶ Aufbereitung und Visualisierung der genetischen Sequenzierungsdaten
- ▶ Implementiert als voll automatisierter Workflow
- ▶ **Erforderlicher Input**
 - ▶ .fastq files (Tumor / Normal Paar)
 - ▶ Geschlecht
- ▶ **Output**
 - ▶ Annotierte SNVs, InDels, LoH, CNVs
 - ▶ Interaktiver PDF Bericht
 - ▶ Export zu cBioPortal
- ▶ Ständige Weiterentwicklung / Implementierung neuer Datenbanken
- ▶ MIRACUM-Pipe zertifiziert vom Bund Deutscher Humangenetiker (BVDH)



Interaktiver PDF Report

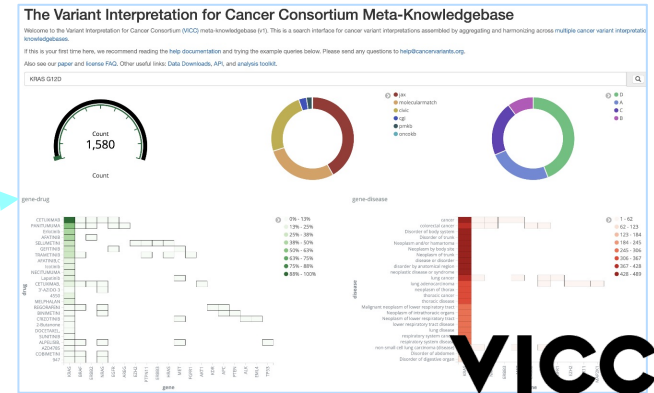
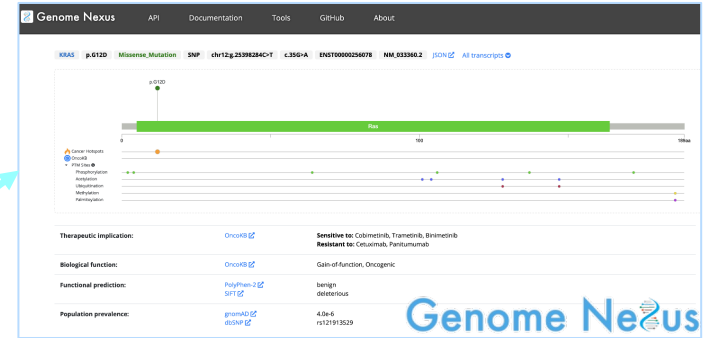
Analyse-Ergebnisse auf einen Blick

Tabelle 1: Schlüsselergebnisse der Analyse

Eigenschaften	Wert (VAF > 10%)	Wert (VAF > 5%)	Einordnung
Mutationslast	1.31/Mb	2.36/Mb	-
Mittlere TMB der Entität	CESC	3.32 (2-6.07)	-
Anzahl somatischer Mutationen	29	52	-
BRCAness	< 1.0%	-	-
Anzahl CNV- Regionen	191 Regionen	-	+
Anzahl seltener Keimbahnmutationen	188	194	o
Studiencheck	Soratrnam: negativ JDQ443A: negativ	TopArt: BRCA negativ.	-/-

Mutationen mit ACMG Klassifizierungen

Kategorie	InterVar ClinVar	REVEL	Gen	↗ Austausch	VAF [%]	Cancergene	VarSome
Pathogen	5 5	D (0.9)	KRAS	p.G12D	10.7	OG	Link
Wahrsch. Pathogen	3 4*	D (0.9)	RET	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



Klinische Daten

Tumordokumentation – KKR

ONKOSTAR (Universitätsklinikum Freiburg, Tumordokumentation)

Übersicht Dokumentation Auswertung Datenaustausch Konfiguration

zurück Suche Maus, Mickey Tumor 1/1: 21.02.2019, C18.2, Bösartige Neubildung: Colon ascendens - Diagnose

(46913) ♂ Maus, Mickey, *05.05.1945 mehr...

Tumor 1/1: 21.02.2019, C18.2, Bösartige Neubildung: Colon ascendens - Diagnose
Dokumentierende Fachabteilung: Universitätsklinikum Freiburg, Tumordokumentation

Diagnose

Diagnosedatum: 21.02.2019
Diagnosestatus: Bestätigt
Diagnoseanlass:
Diagnosesicherheit: Histologisch
Diagnoseveränderung: Nein
Diagnose ICD-10: C18.2
Bösartige Neubildung: Colon ascendens
Ort der Diagnosestellung: Meine Einrichtung
Durchführende Fachabteilung: Universitätsklinikum Freiburg, Onkologie

Tumorlokalisation und Histologie

ICD-O3 Lokalisation: C18.2
Colon ascendens
ICD-O3 Histologie: 8140/3
Adenokarzinom o.n.A.
Fernmetastasen nachgewiesen: Nein

Zuordnung für die Zertifizierung der DKG

DKG Zentrumsfall: Ja
Status der Zuordnung: geprüft
Entvorstellung/Behandlung im koordin. Zentrum: 21.02.2019
DKG Zuordnung ONKOSTAR: Universitätsklinikum Freiburg, Darmzentrum
DKG Primärfall: Ja
Fallart: operativer Primärfall
Synchrone Behandlung von Primärtumoren: Nein

Status
✓ Gültig
Abgeschlossen

Aufgabenlisten

Ausfüllhinweise

Anmerkungen

20.01.2021 Meldebegründung: Informiert

Tumor 1/1: C18.2, Bösartige Neubildung: Colon ascendens 8140/3, Adenokarzinom o.n.A.

21.02.2019 Diagnose (Pf)
C18.2
Bösartige Neubildung: Colon ascendens
8140/3 Adenokarzinom o.n.A.

15.02.2019 Prätherapeutische Tumorkonferenz onkologische Hemicolektomie rechts

21.02.2019 Anamnese

21.02.2019 Stadium/Staging
Klinisch cT3 cN1a cM0
Definitiv pT3 pN1a cM0
Stadium IIIA (UICC)

21.02.2019 DKG Darm Follow-Up

22.02.2019 Pathologiebefund
Andere Biopsie
8140/3 Adenokarzinom o.n.A.
G2 (Mäßig differenziert)

01/03/2019 Beratung Sozialdienst


19.03.2019 DKG Darmkrebs

19.03.2019 Operation
S-455.45
R-lokal R0


19.03.2019 Pathologiebefund
Resektat
01.6173 Adenokarzinom

Zurück Aufschließen

Visualisierung cBioPortal



[Data Sets](#) [Web API](#) [R/MATLAB](#) [Tutorials/Webinars](#)



Patient: [Testpatient](#), (Mary Jane), Female, 60 years old, Breast Carcinoma, [LIV1](#)
Samples: [1 Testpatient_01](#), Primary, MSI-H [1](#), TMB-H [1](#) [2 Testpatient_02](#), Metastasis, MSI

[Summary](#) [Pathways](#) [Clinical Data](#) [MTB](#) [ClinicalTrialsGov](#)

SPECIMEN

SURGERY

STATUS

LABTEST

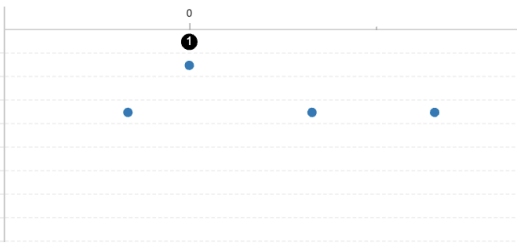
TREATMENT

Medical Therapy

Chemotherapy

Other

Radiation Therapy



5 Mutations (page 1 of 1)

Samples	Gene	Protein Change	Annotation
1	KRAS	G12C	

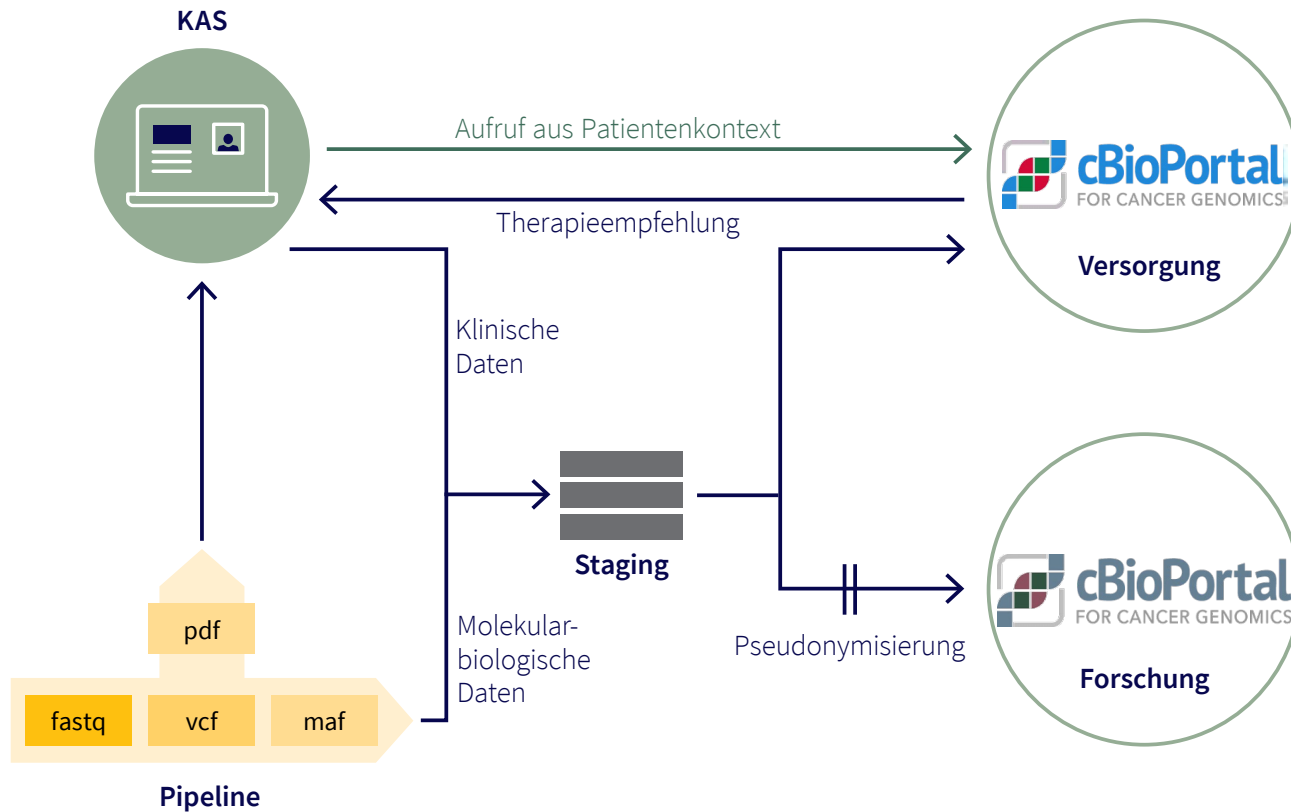
Dokumentation der Empfehlung in cBioPortal

The screenshot displays the cBioPortal interface for a patient named 'Testpatient, Breast Carcinoma, LIVING (12 months), Recurred/Pro'. The 'MTB Sessions' section is visible, with a '+Add MTB' button highlighted by a red box. The 'Therapy Recommendations' section shows a table with columns 'Prio' and 'Reasoning'. A modal window titled 'Edit therapy recommendation' is open, showing the following fields:

- Reasoning:**
 - Genomic alterations: KRAS G12C (highlighted by a red box)
 - Clinical data / molecular diagnostics: Select...
- Drug(s):** Afatinib
- Comment:** Select...
- Evidence Level:** m1B
- Reference(s):** 32289276: Targeting the MAPK Pathway in KRAS-Driven Tumors.

The modal window has 'Dismiss' and 'Save Changes' buttons at the bottom right.

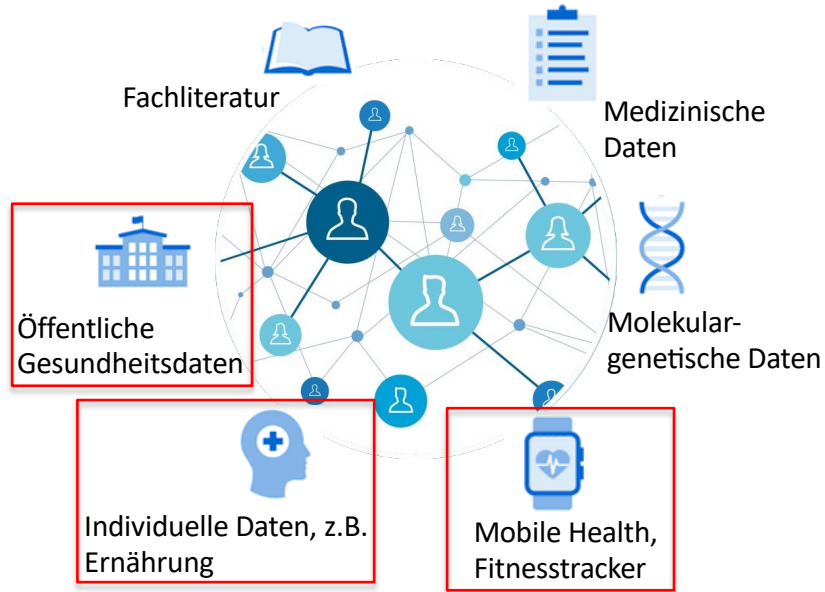
Schnittstelle zum Endanwender



Zusammenfassung

- Molekular-basierte Präzisionsonkologie ist durchführbar
- Voraussetzung: Interdisziplinarität
- Wissen zusammenführen
- Zusammenarbeit mit dem
 - Klinischen Krebsregister
 - Klinikrechenzentrum – Zentrum für Informationsstechnologie und Digitalisierung
 - Datenintegrationszentrum
- Wissen für neue Therapien generieren
- Wissen und Pipelines teilen
- Standards gemeinsam setzen und nutzen (MII – PM⁴Onco)

Ausblick



- Verfügbarkeit von Daten



- Entwicklung von innovativen Datenanalysewerkzeugen
- Therapieempfehlungen
- Verbesserung der Diagnose und Prognose - Biomarker
- Identifizierung von Risikofaktoren und Prädispositionen

Danksagung

IBSM Team

Melanie Börries

Geoffroy Andrieux

Bismark Appiah

Geritt Batt

Andreas Blaumeiser

Brian Borutta

Sajib Chakraborty

Eyleen Corrales

Tonmoy Das

Tom Deak

Jonas Gassenschmidt

Sylvia Herter

Maria Hess

Anselm Hoppmann

Sabine Jäger

Rhena Klar

Georg Kohnke

Silke Kowar

Christopher Krolla

Ariane Lehmann

Patrick Metzger

Ralf Mertes

Katharina Moos

Thomas Pauli

Senthilkumar Ramamoorthy

Vincent Schipperges

Aranza Senz

Miriam von Scheibner

Frederik Voigt

Mira Wyndorps

Ella Levit-Zerdoun



CCC Freiburg

Prof. J. Duyster, Prof. Fichtner-Feigl, Prof. C. Peters

MTB Team and Spokespersons of the MTB Freiburg

Prof. H. Becker, Prof. M. Börries, Prof. S. Lassmann, Dr. C. Miething und alle Beteiligten

MIRACUM Team, Erlangen

Prof. U. Prokosch, Dr. J. Christoph, Philipp Unberath

MIRACUM Team UC3, Freiburg

Prof. M. Börries, M. Hess, Dr. P. Metzger, Dr. T. Pauli und das gesamte MIRACUM UC3 Team

MIRACUM UC3 Team

Erlangen, Frankfurt, Freiburg, Gießen, Lübeck, Magdeburg, Mainz, Mannheim, Marburg

DKTK Master

Prof. S. Fröhling, Prof. H. Glimm, Dr. D. Richter, Katja Beck, alle DKTK Partner Sites

DKTK

Prof. M. Baumann, K. Engelmann, A. Hernandez, Dr. P. Gebhardt, Prof. C. Peters

ZPM Freiburg

Prof. M. Börries, Prof. Dr. L. Illert, Prof. S. Lassmann, Dr. C. Miething, J. Falkenstein, H. Bertemes, Dr. A. Blaumeiser, Dr. P. Metzger, M. Hess, G. Kohnke, R. Mertes, Dr. T. Pauli, Dr. V. Schipperges, F. Voigt,

ZPM

Prof. N. Malek, Prof. P. Schirmacher, Prof. T. Seufferlein, Prof. R. Thimme/Prof. Duyster und alle ZPM Partner Sites

Genomics & Proteomics Core Facility, DKFZ Heidelberg

Dr. M. Bewerunge-Hudler, Dr. S. Wolf, Angela Schulz