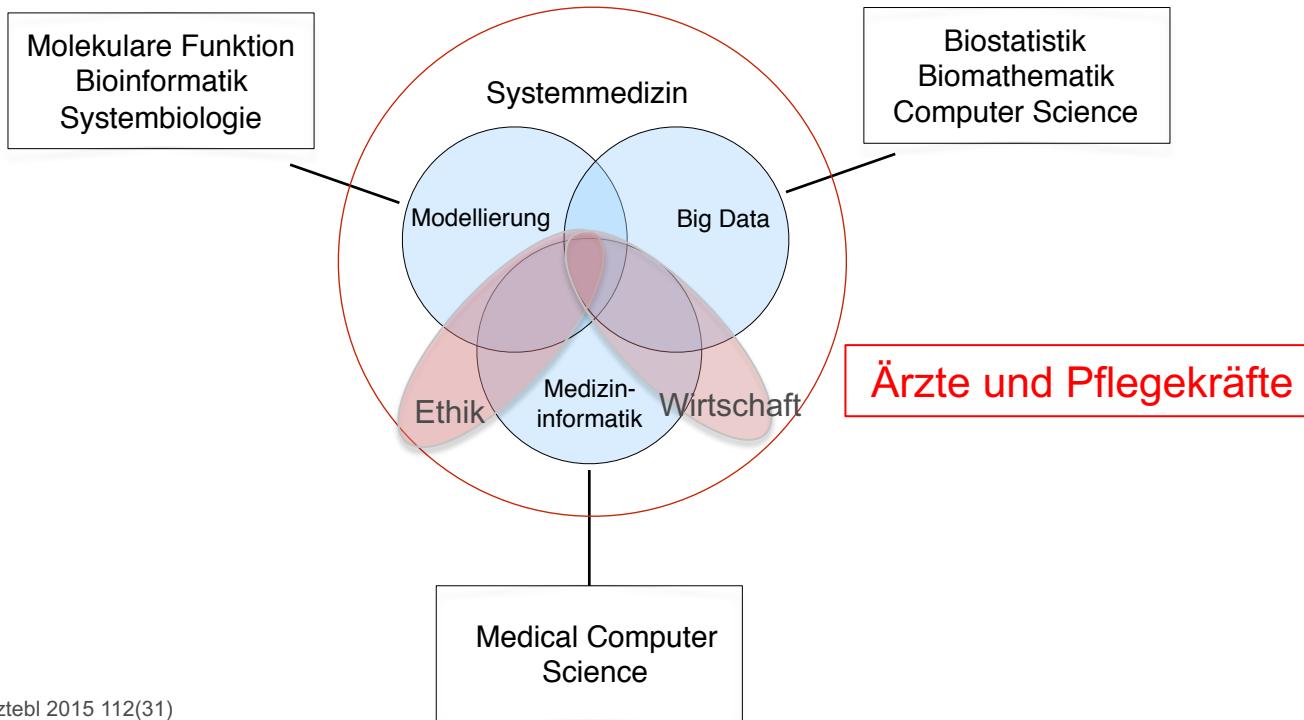


Integration genetischer Daten in Informationssysteme des Gesundheitswesens

MIRACUM / DIFUTURE – Kolloquium

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

Systemmedizin – Personalisierte Medizin



Angepasst vom Dtsch Ärztebl 2015; 112(31)

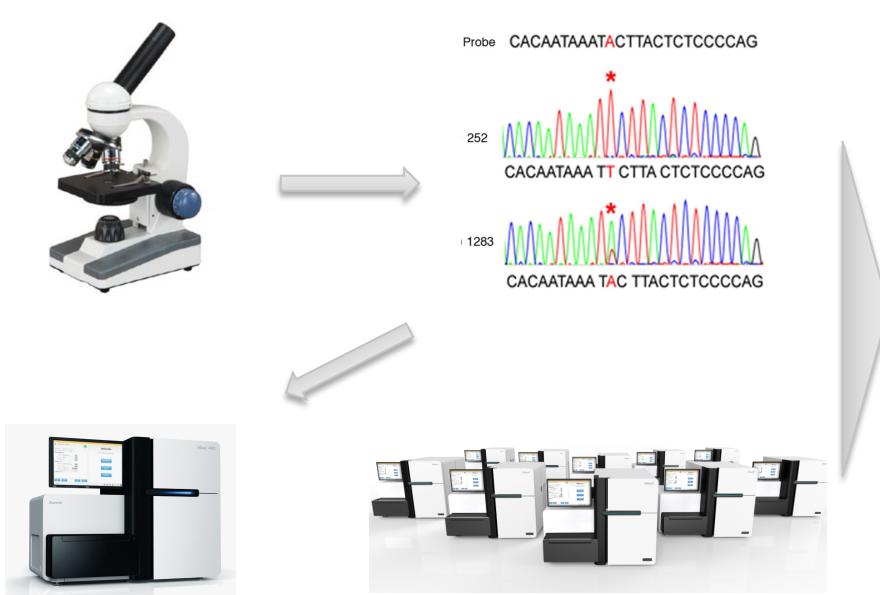
Technologische Veränderung



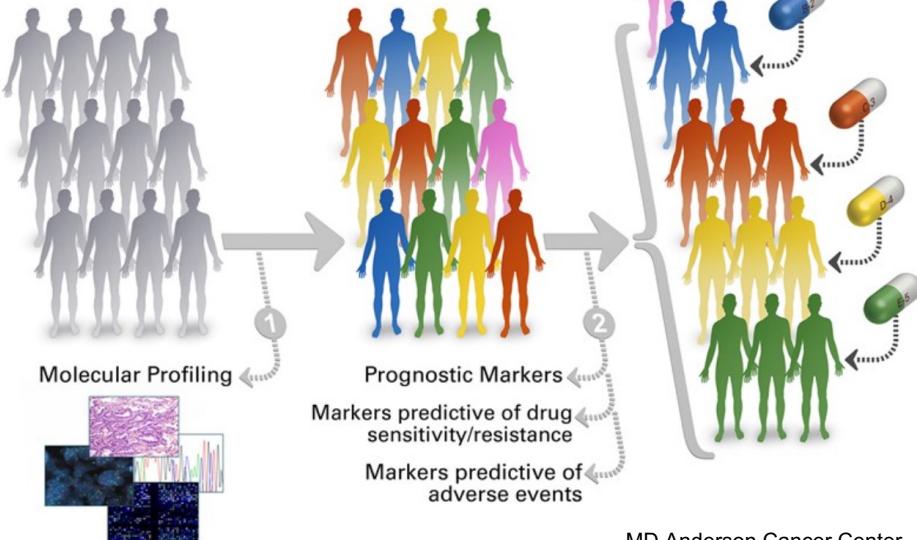
Martin Cooper: Erfinder des Mobiltelefons
Prototyp: Motorola Dynatac 8000X

Smart Phone

Personalisierte Medizin – Präzisionsmedizin

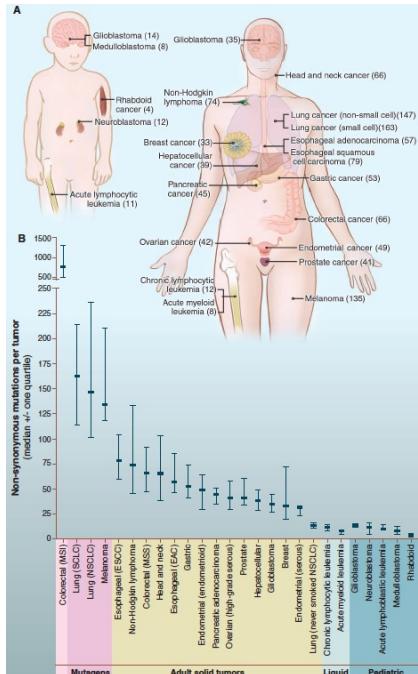


Personalized Cancer Therapy



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

Vogelstein et al. Science 2013

Molekulares Tumorboard Freiburg des CCCF

Interdisziplinäre Plattform für individuelle Patientenversorgung

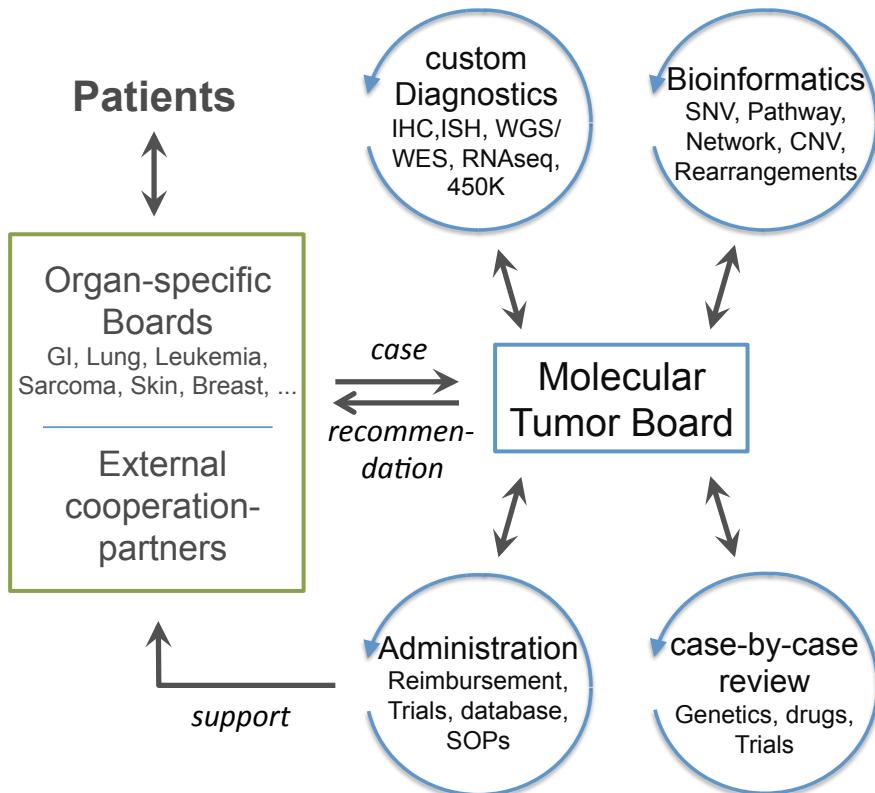


Sprecherteam:
Onkologie, Pathologie und
Systemmedizin/Bioinformatik

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

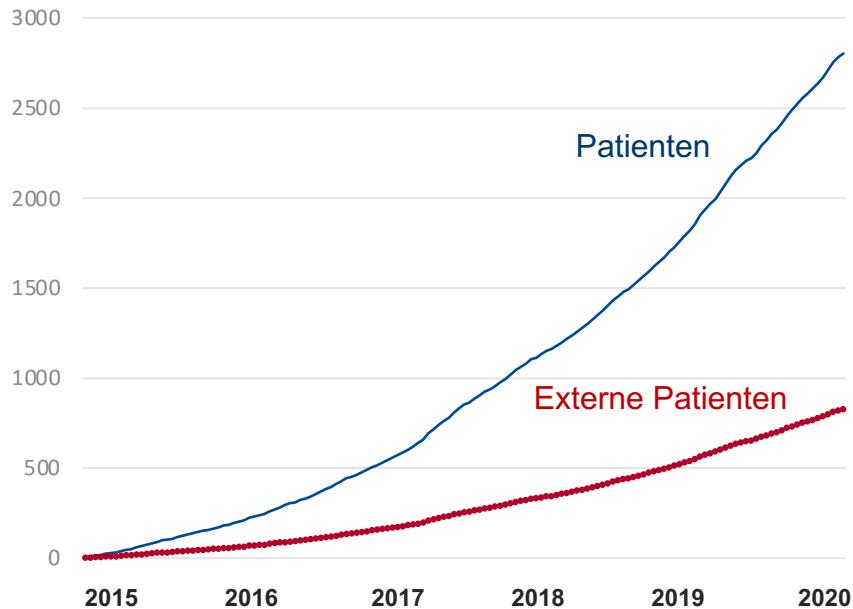
Resistenz nach zielgerichteter Therapie

„Surprise responder“

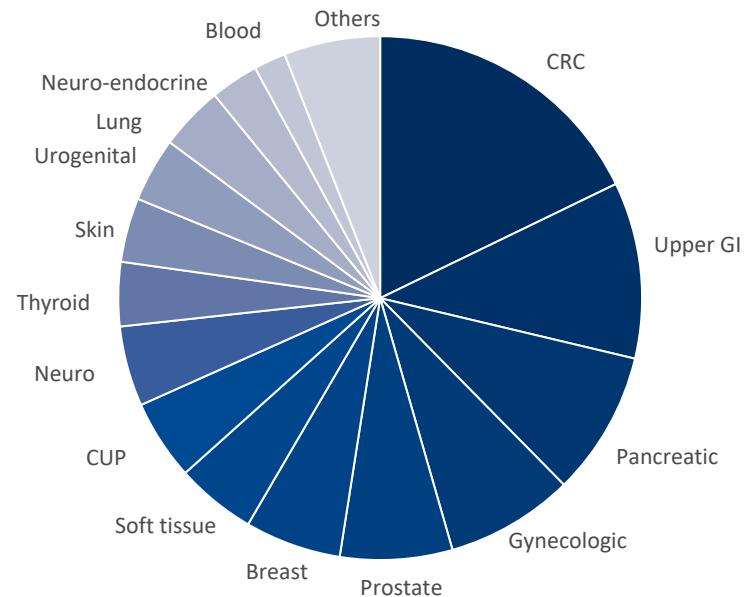
MTB Freiburg – Übersicht

MTB-FR Registerstudie 2015 - 2020

Vorstellungen



Tumorentitäten

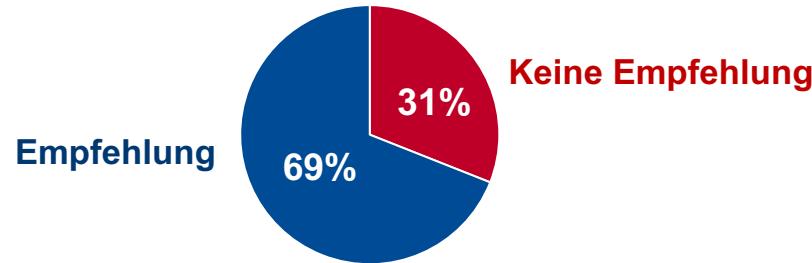


Höfflin et al., JCO PO 2018; Höfflin et al., Cancers 2021

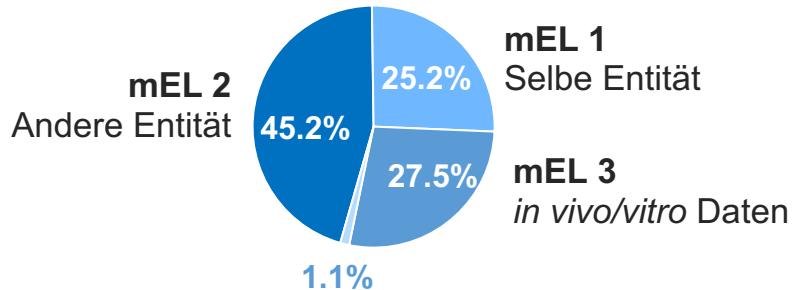
MTB – Empfehlungsrate

Ergebnisanalyse MTB Freiburg 2015-2020

Therapieempfehlungen (1.300 Fallbesprechungen)

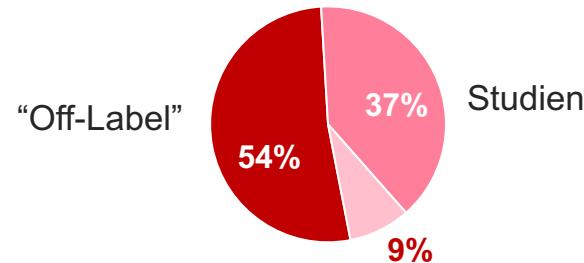


Molekulares Evidenzlevel



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

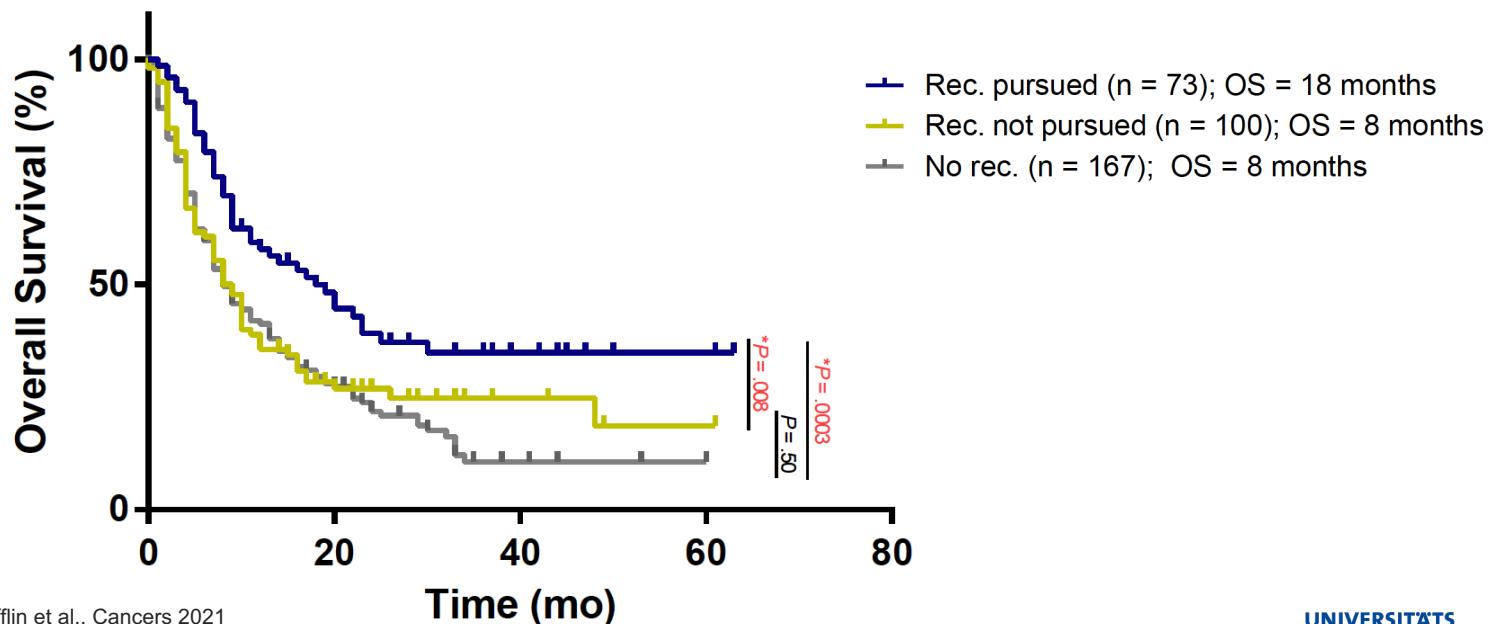
Therapieempfehlungen



MTB Freiburg – Ergebnisanalyse

Analyse der Adhärenz und des Gesamtüberlebens 2015-2018

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



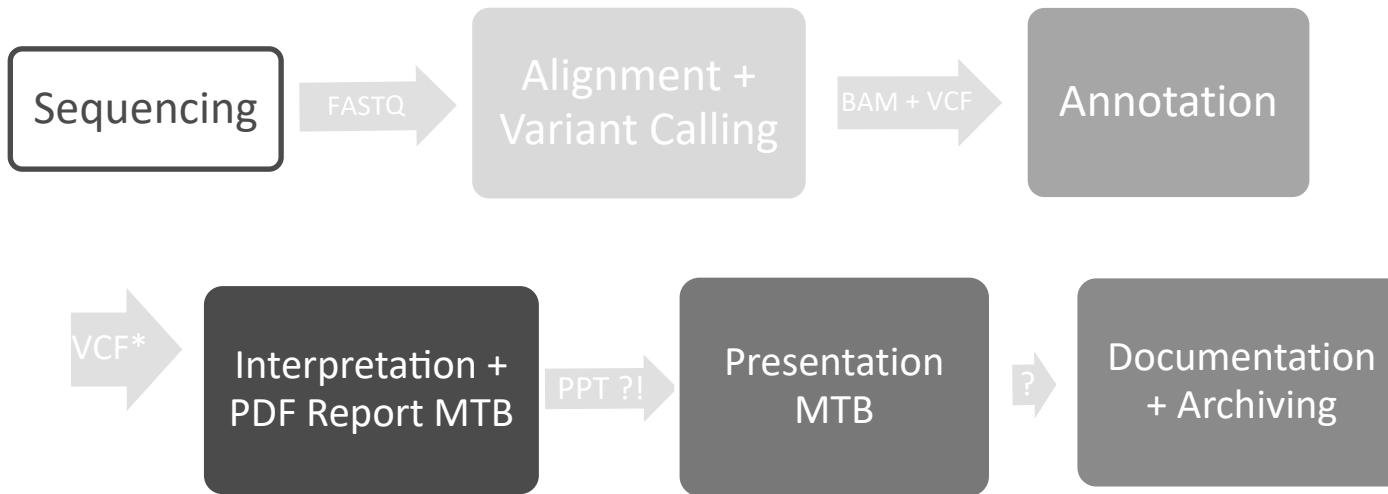
Höfflin et al., JCO PO 2018; Höfflin et al., Cancers 2021

Was benötigen wir um dieses zu erreichen?

... oder

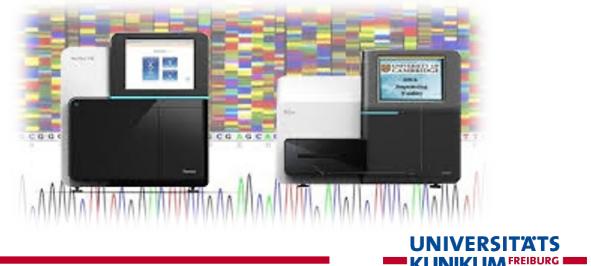


Prozesse des MTBs

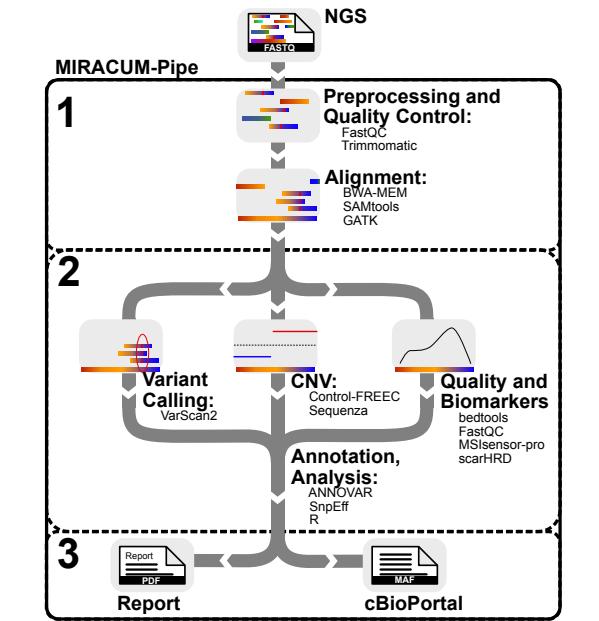


Data Input:

- tNGS, WES, WGS, RNA-Seq, Methyom



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

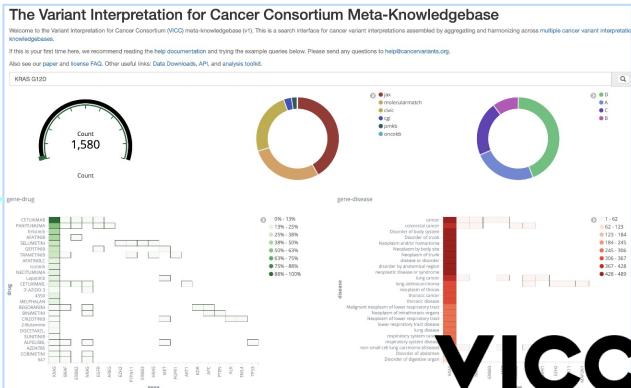
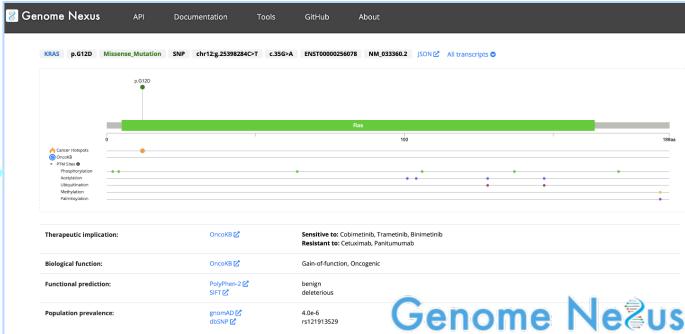
Analyse-Ergebnisse auf einen Blick

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	Soratram: negativ JDQ443A: negativ	TopArt: BRCA negativ.	-/-

Mutationen mit ACMG Klassifizierungen

Kategorie	InterVar / ClinVar	REVEL	Gen	n-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.G53S	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



VICC

UNIVERSITÄTS
KLINIKUM FREIBURG

Klinische Daten

Tumordokumentation – KKR

The screenshot shows the ONKOSTAR software interface for tumor documentation. The main window displays a detailed record for a patient named Maus, Mickey, born on 05.05.1945. The record is for a tumor diagnosis dated 21.02.2019, code C18.2, Bösartige Neubildung: Colon ascendens - Diagnose.

Diagnose:

- Diagnosedatum: 21.02.2019
- Diagnosestatus: Bestätigt
- Diagnoseanlass:
- Diagnosesicherheit: Histologisch
- Diagnoseveränderung: Nein
- Diagnose ICD-10: C18.2
- Bösartige Neubildung: Colon ascendens
- 8140/3 Adenokarzinom o.n.A.

Ort der Diagnosestellung: Meine Einrichtung
Durchführende Fachabteilung: Universitätsklinikum Freiburg, Onkologie

Tumorlocalisation und Histologie:

- ICD-03 Lokalisation: C18.2 Colon ascendens
- ICD-03 Histologie: 8140/3 Adenokarzinom o.n.A.

Fernmetastasen nachgewiesen: Nein

Zuordnung für die Zertifizierung der DKG:

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

Timeline (Left Sidebar):

- 20.01.2021 Meldebegründung: Informiert
- 21.02.2019 Diagnose (PF) C18.2, Bösartige Neubildung: Colon ascendens 8140/3, Adenokarzinom o.n.A.
- 21.02.2019 Prätherapeutische Tumorkonferenz onkologische Hemicolectomie rechts
- 21.02.2019 Anamnese
- 21.02.2019 Stadium/Staging Klinisch cT3 N1a M0 Definitiv pT3 N1a M0 Stadium IIA (UICC)
- 21.02.2019 DKG Darm Follow-Up
- 22.02.2019 Pathologieberuf Andere Biopsie 8140/3 Adenokarzinom o.n.A. G2 (Maßig differenziert)
- ~ 01/03/2019 Beratung Sozialdienst
- 19.03.2019 DKG Darmkrebs
- 19.03.2019 Operation S-455,45 R-Lokal R0
- 19.03.2019 Pathologieberuf Resektat 9140/3 Adenokarzinom

Status (Right Sidebar):

- Gültig
- Abgeschlossen

Aufgabenlisten: (Empty)

Ausfüllhinweise: (Empty)

Anmerkungen: (Empty)

Visualisierung cBioPortal

KRAS G12C

Oncogenic Gain-of-function

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

SUMMARY PATHWAYS CLINICAL DATA MTB ClinicalTrialsGov

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.

Biochemical 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

5 Mutations (page 1 of 1)

Samples	Gene	Protein Change
①	KRAS	G12C
① ②	IDH1	R132H
①	BRAF	V600E
②	MTOR	S2215F
②	TP53	R248

Annotation: 1 R1 2 3 4

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

Dokumentation der Empfehlung in cBioPortal

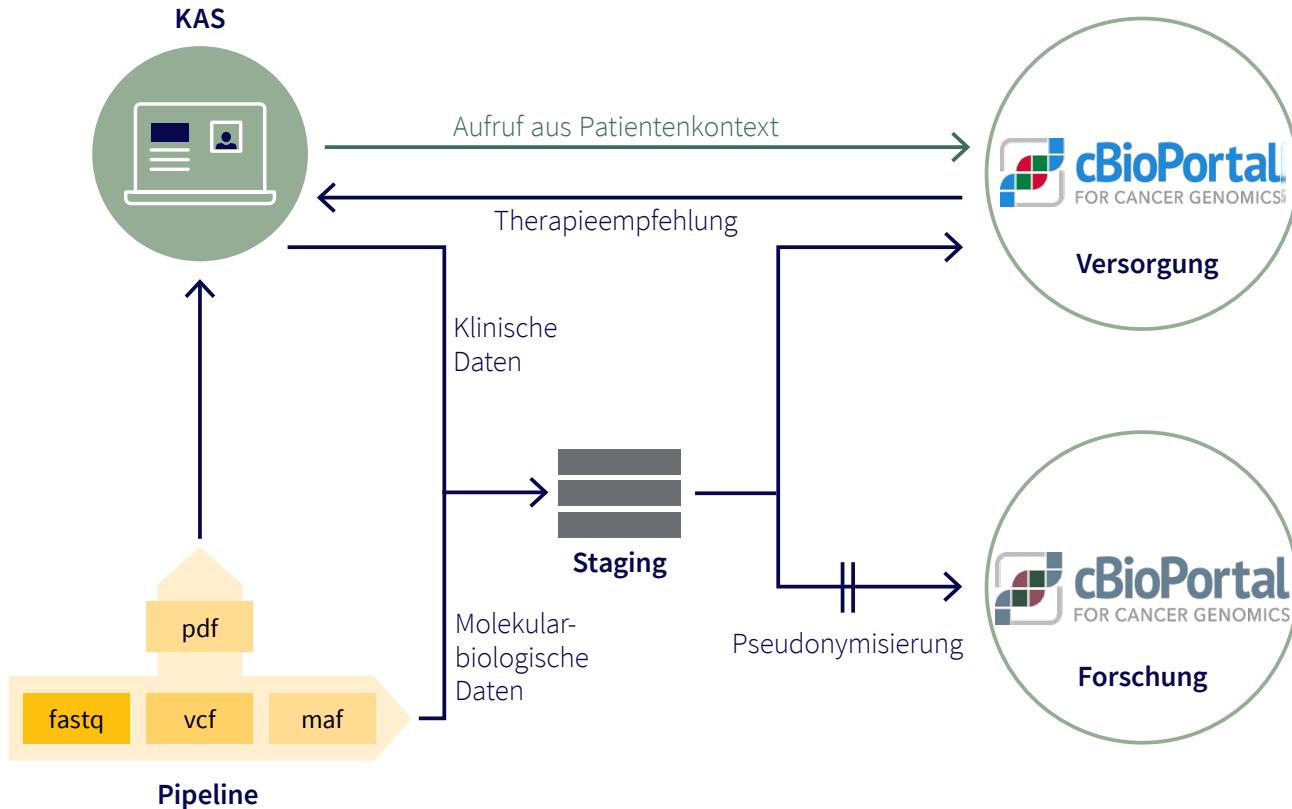
The screenshot shows the cBioPortal interface for cancer genomics. A modal window titled "Edit therapy recommendation" is open over the main dashboard. The dashboard displays patient information ("Patient: Testpatient, Breast Carcinoma, LIVING (12 months), Recurred/Pro"), sample details ("Samples: 1 Testpatient_01, MSI-H, TMB-H; 2 Testpatient_02, MSI-H, TMB-H"), and navigation tabs for Summary, Pathways, Clinical Data, MTB (selected), and ClinicalTrialsGov.

The "Edit therapy recommendation" dialog contains the following fields:

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

At the bottom of the dialog are "Dismiss" and "Save Changes" buttons.

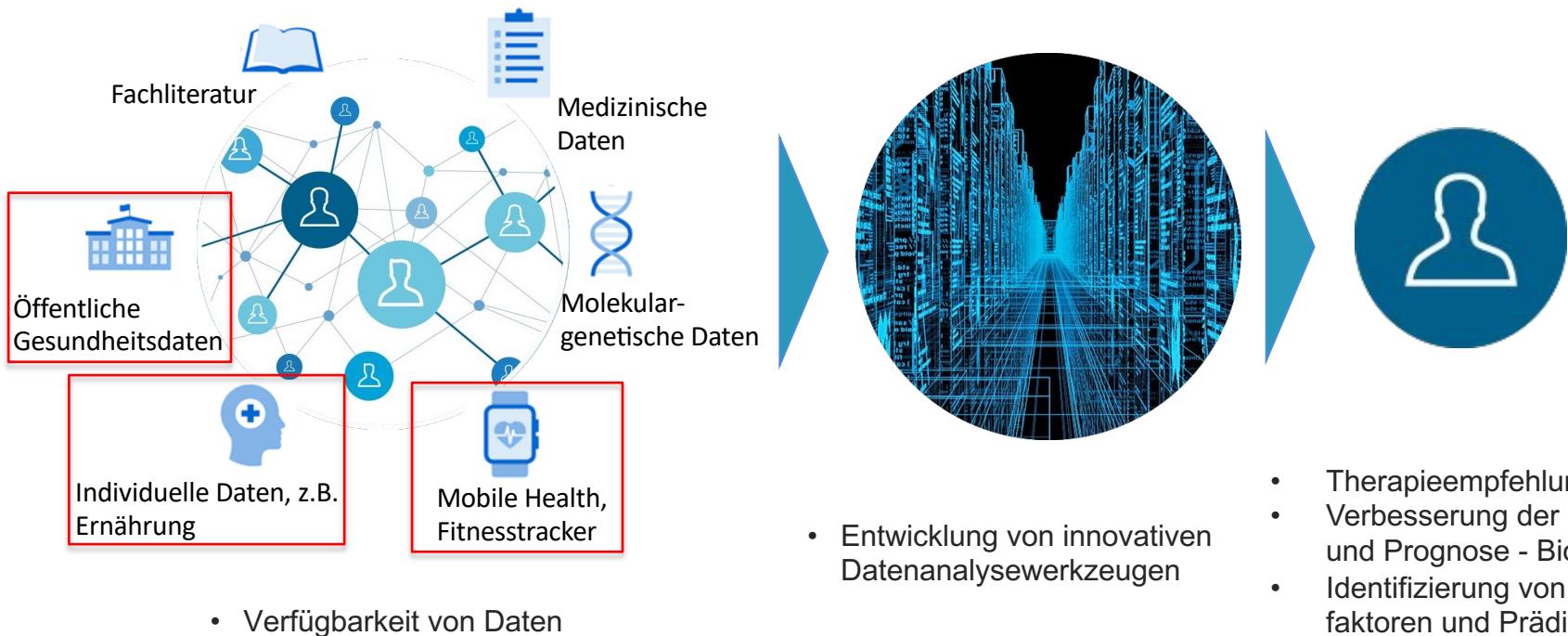
Schnittstelle zum Endanwender



Zusammenfassung

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

Ausblick



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 Wyndrops

Ella Levit-Zerdoun

