



miracum

Medical Informatics in Research and Care in University Medicine

FROM KNOWLEDGE TO ACTION – UNTERSTÜTZUNG MOLEKULARER TUMORBOARDS

Erfahrungen, Erkenntnisse und Berichte 2018 bis 2020

USE CASE

3



Herausgeber

Steering Board des MIRACUM Konsortiums

Artdirection

W.A.S.

Illustrationen

Nina Eggemann

Druck

Pinguin Druck GmbH

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 2021

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 sollen. 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“ entwickeln wir eine Pipeline, die die Analysen von Sequenzierungsdaten erleichtern soll. Dies wird dazu beitragen, dass man schwerkranken Patient:innen immer die neuesten Therapieoptionen anbieten kann. Ganz konkret entwickeln wir dazu zum einen Bash-Skripte und auch Galaxy-basierte Skripte zur Durchführung standardisierter Bioinformatik-Pipelines. Zum anderen arbeiten wir an neuen Modulen der Open Source Software cBioPortal zur Unterstützung der Therapieentscheidungen in einem Molekularen Tumorboard.



Foto: Schilling

Melanie Börries

In dieser Broschüre stellen wir unsere selbst gesetzte Aufgabenstellung, bisher etablierte Konzepte und die derzeitigen Umsetzungsergebnisse vor.

Unsere bisherigen Ergebnisse aus den Entwicklungsarbeiten zu Use Case 3 wurden im Detail bereits in 11 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 drei Jahre sehr engagierter und fruchtvoller 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 dort Forschungsprojekte zur Entscheidungsunterstützung mit Integration von klinischen und molekularbiologischen Daten. In Use Case 3 koordiniert er die technischen Entwicklungen rund um die Software cBioPortal. In 2021 übernahm er die stellvertretende Leitung von Use Case 3 von Herrn Christoph.



Fotos: UK Freiburg, UK Halle, Unberath

Team



Quelle: Börries

Philipp Unberath
Christian Knell
Philipp Büchner
Alex Neugebauer
Christopher Renner
Lukas Mahlmeister
Dennis Kadioglu
Désirée Walther
Michaela Neff
Patrick Metzger
Thomas Pauli
Maria Hess

Lena Illert
Victor Zharavin
Björn Grüning
Wolfgang Maier
Hildegard Dohmen
Attila Nemeth
Daniel Amsel
Denny Schanze
Rüdiger Lehmann
Tim Herrmann
Michael Kloth
Niels Hartmann

Christoph Ritzel
Claudia Paret
Arsenij Ustjanzew
Fabian Siegel
Mate Maros
Frederik Trinkmann
Daniel Nowak
Martin Middeke
Elisabeth Mack
Ina Hohensee
Niklas Reimer
Valerie Kruse



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 durch eine erweiterte molekulare Diagnostik und dem Next-Generation-Sequencing (NGS), dem sich eine Bioinformatikanalyse anschließt, in der Erwartung, dadurch alternative Behandlungsbzw. 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 Erkrank-

kungen 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 ist 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 für ein 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, da sie nicht nur die NGS Daten – z.B. aus Whole Genome Sequenzierung (WGS), Whole Exome Sequenzierung (WES), Gen-Panel- und RNA-Sequenzierung

– oder das Methylom analysiert, sondern gleichzeitig mittels funktioneller Annotation indirekt die Daten interpretiert und Therapiemöglichkeiten aufzeigt. 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 wird in unserem Fall entsprechend berücksichtigt und umgesetzt werden bzw. wurde zum Teil schon umgesetzt. Für die Analysen werden verschiedenste Datenbanken hinzugezogen,

um die Charakteristika der identifizierten genetischen Aberrationen von Patient:innen möglichst genau zu beschreiben, ihre Auswirkungen 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 etabliert. Hier soll nicht nur eine standardisierte Pipeline für WES und Genpanels aufgestellt werden, sondern er stellt 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)

Next Generation Sequencing

Veränderungen im Erbgut von Menschen können über verschiedene Sequenziermethoden 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.

Reproduzierbarkeit, (ii) Dokumentation und (iii) Transparenz. Es zeigt sich in verschiedenen Publikationen und aus Erfahrungen, dass insbesondere die Reproduzierbarkeit 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 Ärzt:innen, 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 und Plattformen wie cBioPortal und OncoKB (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) so wertvoll. Hier fließen die Informationen aus den Studien und individuellen Heilversuchen der Präzisionsmedizin zurück. Zur Forschungsarbeit gehört es auch, die Anmerkung zu möglichen Medikamentenoptionen zu pflegen, ob diese bei bekannten oder auch nicht-bekanntem 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 vorhanden sind, deren 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 wird ebenfalls in der Pipeline des Use Case 3 berücksichtigt und zusammen mit der Firma Averbis, einem führenden europäischen Anbieter für Textanalysen, implementiert werden. 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 Medizin-informatik-Initiative 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 der Medizininformatik-Initiative 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

Für 7:30 Uhr ist das erste Treffen des Molekularen Tumorboards (MTB) 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 leitliniengerechte 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 zahlt 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 Prof. Dr. Lena Illert, ge-

schäftsführende Oberärztin der Klinik für Innere Medizin 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,

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.

Adeno Karzinom des Magens, kleinzelliges Nierenzellkarzinom, 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 Kno-

chenpunktion 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,

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

Lena Illert

sie ist schwierig und lehnt jegliche Diagnostik und Therapie ab“, kommentiert die 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/n Patient:in für den Einschluss ins MTB vorgeschlägt. 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 auf elektronischem Weg 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 durchge-

führt 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 so beflissentlich 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 Behandlungs-



empfehlungen 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 MIT

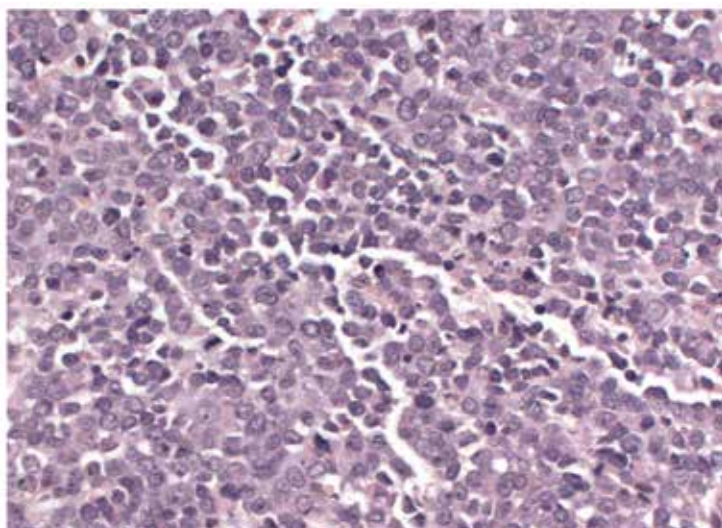
Prof. Dr. Lena Illert und Prof. Dr. Melanie Börries (beide Universitätsklinikum Freiburg)
geführt von Cornelia Wels-Maug



Wie eigentlich läuft eine Sitzung des MTBs ab? Lena Illert und Melanie Börries widmen ihr professionelles Leben der Bekämpfung von Tumoren.

12.5x

400x



Immunohistochemische 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 (Hämatoxylin-Eosin) gefärbt

Welche Vorbereitungen gehen einer Sitzung des MTB voraus?

Illert: Wir beginnen grob eine Woche vorher mit den inhaltlichen Vorbereitungen. Prinzipiell kann jede/r 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/r Ärzt:in seine eigenen Fälle klinisch vorstellt. Die Ansicht und Beurteilung der molekularen Befunde erfolgt dann durch die jeweilig zuständigen Entitäten-Spezialist:innen. Donnerstagabend verschicken wir die „Fall-Liste“ des

anstehenden Boards, bei dem die Board-Teilnehmer:innen die für sie relevanten Fälle erhält. Von 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 Therapieoption auch noch umgesetzt werden könnte. Im Schnitt besprechen wir ca. 40 Patient:innen pro Sitzung.

Börries: Für das Board überprüfen die Expert:innen Literatur und verfügbare klinische Studien; parallel untersuchen die

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

Melanie Börries

Molekularpathologen die individuelle Tumorphatologie und bei durchgeführten Sequenzierungen werden diese von der Medizinischen Bioinformatik und Systemmedizin analysiert und die Ergebnisse in Form einer Präsentation vorgestellt. Pro Patient:innen 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 Organboarde mit dem MTB zusammen?

Börries: Die Organtumorboarde, die am Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF) angesiedelt sind, behandeln Patient:innen leitliniengerecht entsprechend der Tumorerkrankung. Über diesen 22 Organboarde 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 Krebsforschung (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 Tumor-entitäten 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 Lungenkrebspatienten erfolgreich behandelt werden konnte, dieselbe molekulare Therapie erhält. Hierfür fehlt aber eine Zulassung, so dass der Großteil

unserer Therapieempfehlungen „Off-Label“ Therapie-Empfehlungen 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 bisher erreicht und was ist der nächste Schritt für den Use Case 3?

Börries: Die MIRACUM-Pipe konnte an alle Standorte verteilt und zur WES Analyse genutzt werden, jeder Standort hat sein eigenes cBioPortal und ebenso eines, das für die klinische Anwendung für das MTB bereitgestellt werden soll. 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. Außerdem müssen bei der Softwareentwicklung die Anforderungen der neuen europäischen Medizinprodukteverordnung berücksichtigt werden, denn auch solche Softwarelösungen werden als Medizinprodukt eingestuft, wenn sie die Diagnostik und Therapie von Patient:innen unterstützen.

Fotos: Börries; Weis-Maun



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 Tumorzellen. 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, 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 seine 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, um die Ergebnisse zu visualisieren und im Kontext anderer Fälle zu betrachten.

Visualisierung der Ergebnisse für den Anwender

Auf diesen Entwicklungen aufbauend wird 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 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 sollen die Daten per standardisierter Schnittstellen, wie FHIR, zurück an das Klinische Arbeitsplatzsystem fließen. Weitere Anforderungen der Stakeholder werden 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 soll auch der Secondary Use gefördert

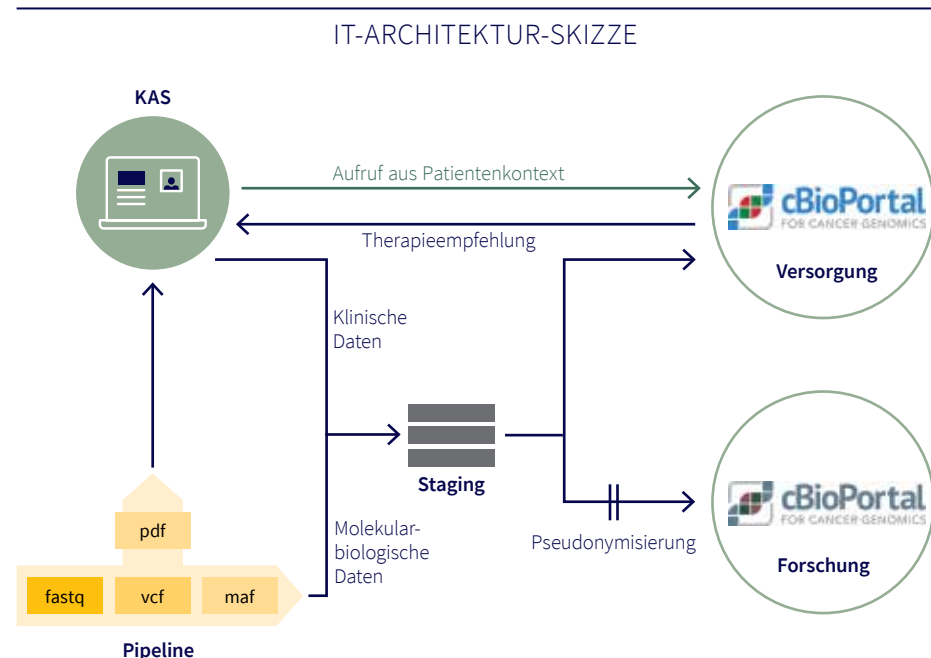
Bioinformatische Analyse-Pipeline

Die Annotation genetischer Varianten ist ein wichtiges Element jeder bioinformatischen Pipeline zur Analyse von Hochdurchsatz-Sequenzierdaten von Tumorzellen. 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.

werden. Im 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 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 Infor-



mationen zusammenfasst. 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 wird die Integration der Daten in die MIRACUM cBioPortal Version angestrebt, um den Zulassungsstatus der Medikamente für den europäischen Markt gemeinsam mit der zulässigen Indikation bereitzustellen. Eine Verknüpfung zum Internetportal kann mittels einer Verlinkung aus cBioPortal oder unter Anbindung einer Schnittstelle erfolgen.

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.



Ausblick

In 2021/2022 sollen die bislang entwickelten Komponenten an allen an diesem Use Case teilnehmenden MIRACUM-Standorten etabliert und evaluiert werden. Auch ein Einsatz jenseits von MIRACUM ist mit Standorten des Bayerischen Zentrums für Krebsforschung (BZKF), des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK), mit dem Joint Funding Projekt „Molekulare Tumorboard Allianz“ (MTBA), sowie mit einzelnen Standorten von DIFUTURE, HiGHmed und SMITH geplant.

Die oben genannten Werkzeuge bewähren sich aktuell vor allem noch als Forschungsprojekt, sollen aber prospektivisch im Rahmen der Versorgung eingesetzt werden und fallen dann unter die Medizinprodukteverordnung (MDR). In Vorgriff dessen wurden bereits Workshops mit der Firma infoteam durchgeführt, die in diesem Bereich ausgewiesen ist, um entsprechende Strategien zu erarbeiten. Zusätzlich wurde innerhalb einer Masterarbeit ein MDR-konformer Software-Entwicklungsprozess für Medizinprodukte entwickelt. Diese Arbeiten werden nun fortgesetzt. Geplant sind u.a. Studien zur Analyse der Akzeptanz und Nachweis der Erfüllung der Zweckbestimmung bzw. eine summative Usability-Evaluation aller Erweiterungen, ebenso wie ein auf Validierung abzielendes Quantitatives Qualitätsassessment.

Zum Weiterlesen ...

Publikation, 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
- 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;258:46-50.
- 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. 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS). Dortmund, 08.-11.09.2019. eGMS; 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/genes11091076
- 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

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



MEDIZIN
INFORMATIK
INITIATIVE

MITGLIED DER

