



Molekulares Tumorboard

Ein Schlüssel zum Erfolg moderner onkologischer Therapien?

Prof. Dr. med. Wolf-K. Hofmann
Universitätsmedizin Mannheim



Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim





Molekulares Tumorboard – der heilige Gral?

Personalisierte Medizin

Omics

Liquid Biopsy

Präzisionsmedizin



Machine Learning

Künstliche Intelligenz

Big Data

Next Generation Sequencing

Molekulares Tumor Board

Molekular getriebene Therapie





2000

humanes Genomprojekt
12 Jahre
3 Milliarden US \$



2022

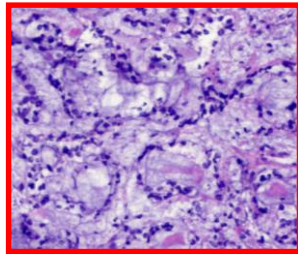
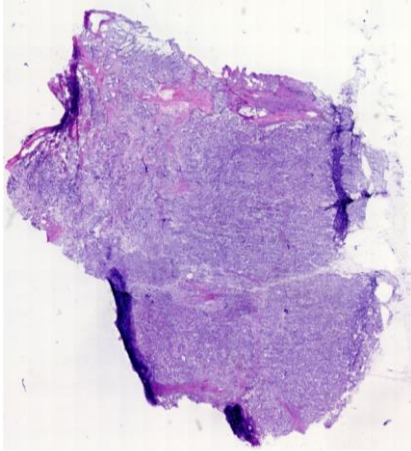
Heutzutage kann ein gesamtes
menschliches Genom
oder Tumorgenom
an 1 Tag sequenziert werden
Kosten ca. 1000 Euro



“Given the explosive growth of NGS-based tests in the clinic, it is of the utmost importance that medical practitioners have a fundamental understanding of the newest NGS methodologies”

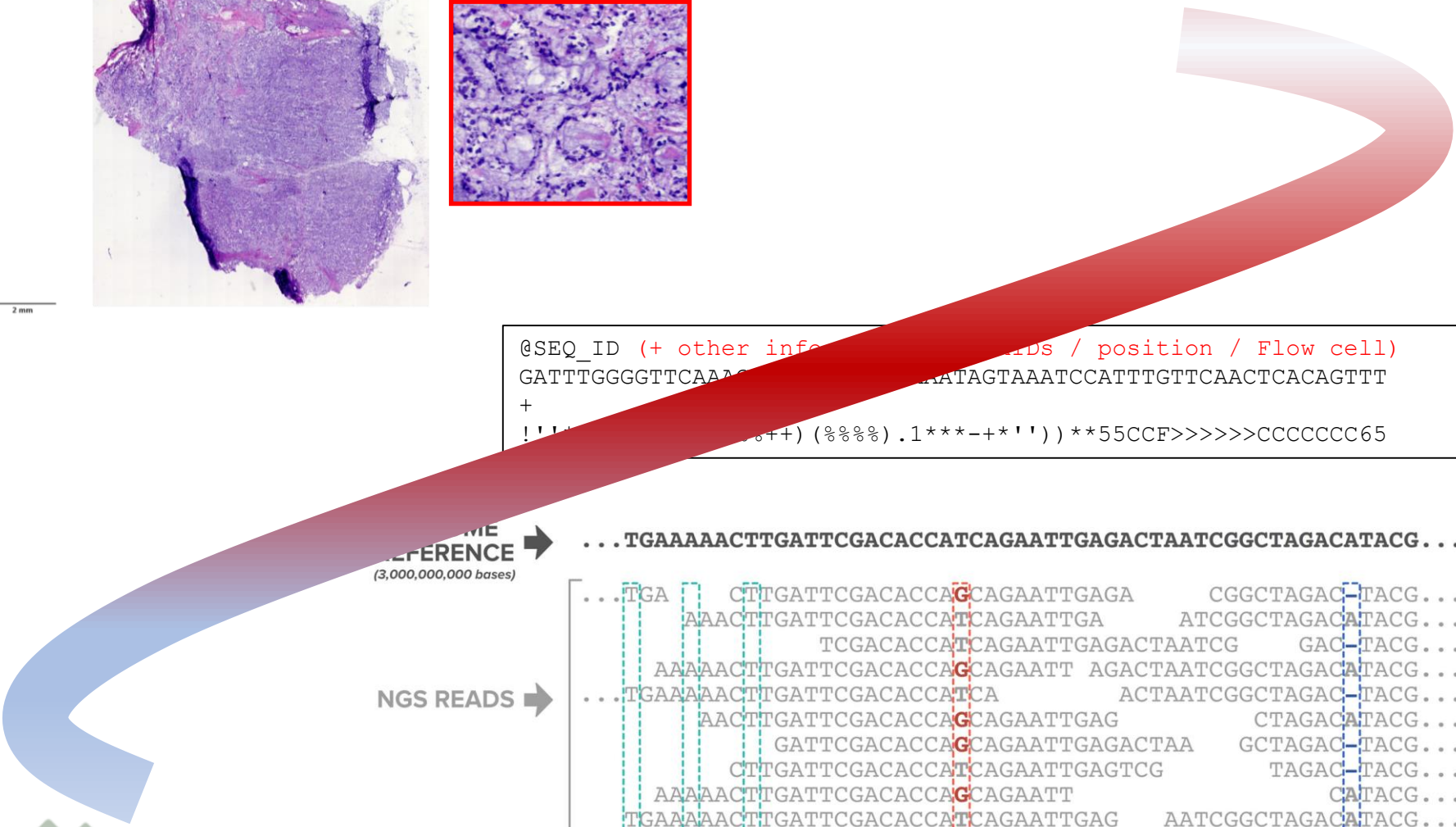
Muzzey D et al. Curr Genet Med Rep 2015





2 mm

```
@SEQ_ID (+ other info) (reads / position / Flow cell)
GATTTGGGGTTCAAAG...ATAGTAAATCCATTTGTTCAACTCACAGTTT
+
!!!...%++) (%%%) .1***-+*') **55CCF>>>>>CCCCCCC65
```



REFERENCE
(3,000,000,000 bases)

...TGAAAACTTGATTTCGACACCATCAGAATTGAGACTAATCGGCTAGACATACG...

NGS READS

```
...TGA CTTGATTTCGACACCATCAGAATTGAGA CGGCTAGAC TACG...
AAACTTGATTTCGACACCATCAGAATTGA ATCGGCTAGACATACG...
TCGACACCATCAGAATTGAGACTAATCG GAC TACG...
AAAAACTTGATTTCGACACCATCAGAATT AGACTAATCGGCTAGACATACG...
...TGAAAACTTGATTTCGACACCATCA ACTAATCGGCTAGAC TACG...
AACTTGATTTCGACACCATCAGAATTGAG CTAGACATACG...
GATTTCGACACCATCAGAATTGAGACTAA GCTAGAC TACG...
CTTGATTTCGACACCATCAGAATTGAGTCG TAGAC TACG...
AAAAACTTGATTTCGACACCATCAGAATT CATACG...
TGAAAACTTGATTTCGACACCATCAGAATTGAG AATCGGCTAGACATACG...
```

3x 5x 8x
DEPTH

SNP

INDEL





MTB Empfehlungen sollten klar in einem Report dargestellt werden, der u. a. folgende Dinge enthält:

- „Treibermutationen“ / erworbene Mutationen / „copy number“ Variationen / Fusionsgene / Methylierungsprofile / Genexpressionsdaten / Mutationssignaturen
- „druggable targets“ (z. B. Her2, EGFR, ALK, BRAF, PD1 / PDL-1, etc.)
- Molekulare Läsionen, die Resistenz oder erhöhte Toxizität anzeigen / Pharmakogenomik
- Keimbahnmutationen
- Mikrosatelliteninstabilität / genomische Instabilität
- Tumorlast / Mutationslast
- Mögliche klinische Studien
- Interpretation der Ergebnisse und Empfehlung





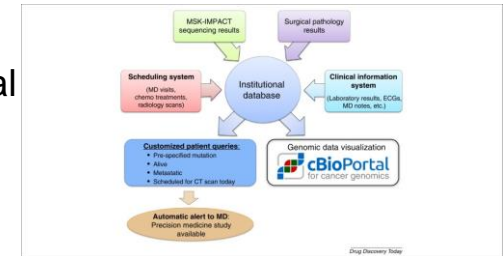
Metastudie zu „Molecular Tumorboards in Clinical Practice“

Zusammenfassung von 40 meistzitierten MTB-Publikationen – insgesamt 6303 Fälle

60 unterschiedliche Typen molekularer Methoden

- 57,4% NGS mit gezielten Gen-Panels
- 16,4% NGS Ganzexomsequenzierung
- 13,1% NGS RNA Sequenzierung
- 4,9% Array CgH
- 3,3% Sanger-Sequenzierung
- 1,6% mRNA / real-time PCR

„akademische institutionelle Eigenlösungen“
 Beispiel Memorial Sloan Kettering:
 MSK Impact



Kommerzielle Sequenzierkits



Kommerzielle Komplettlösungen





Konsensuspapier der Deutschen Krebshilfe Arbeitsgruppe für Molekulare Diagnostik und Therapie



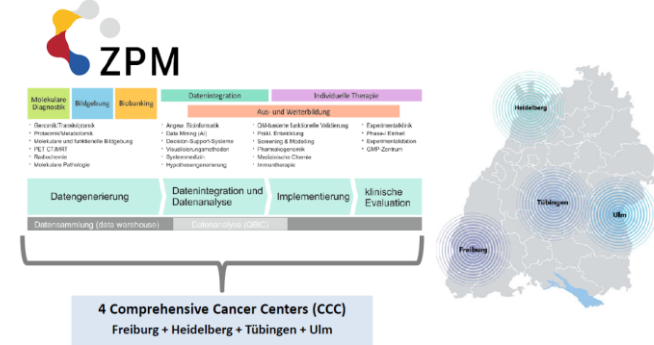
NATIONALES ZENTRUM FÜR TUMORERKRANKUNGEN HEIDELBERG
 getragen von:
 Deutsches Krebsforschungszentrum
 Universitätsklinikum Heidelberg
 Thoraxklinik Heidelberg
 Deutsche Krebshilfe

NCT / DKTK MASTER Programm



- Molekulare Tumorboards in Deutschland sind v. a. an großen Universitäten Zentren / CCCs etabliert.
- Finanzierung wird in B-W z.B. über die Initiative der Zentren für personalisierte Medizin in Aussicht gestellt.

Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM) Baden-Württemberg – Umsetzung der Personalisierten Onkologie





Mannheimer Molekulares Tumorboard

Leitung: Prof. Dr. D. Nowak (III. Med. Klinik)
Prof. Dr. Dr. S. Loges (DKFZ-Hector Krebsinstitut)

MCC:

Prof. Dr. W.-K. Hofmann

II. Med.:

Prof. Dr. M. Ebert

Prof. Dr. R.-D. Hofheinz
Dr. S. Weingärtner
Dr. A. Streuer
Dr. T. Zhan

Bioinformatik:

Prof. Dr. Dr. A. Teufel

T. Itzel

Pathologie:

Prof. Dr. C.
Brochhausen-Delius

Dr. C. Sauer

IKC/NGS:

Prof. Dr. M Neumaier

PD Dr. V. Haselmann
Dr. V. Ast

Med. Informatik/

MIRACUM:
Dr. F. Siegel

J. Franssen

Weitere designierte Spezialisten für die unterschiedlichen Tumorerkrankungen



Urologie:

Prof. Dr. P. Erben
PD Dr. T. Worst



Gynäkologie:

Prof. Dr. F. Marmé
Dr. L. Berger



HNO:

Prof. Dr. A. Affolter



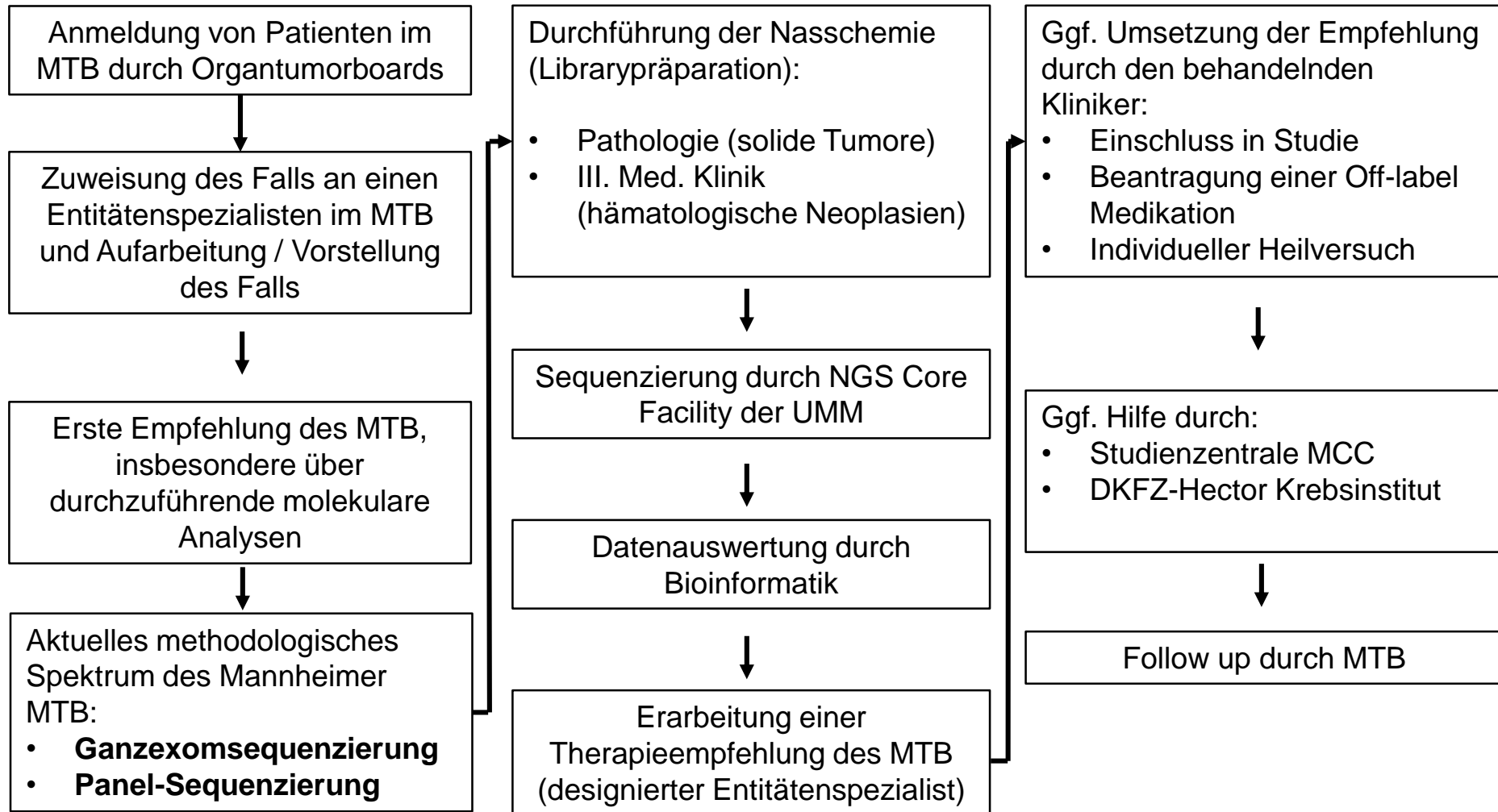
Dermatologie

Prof. Dr. J. Utikal





Ablauf eines MTB am Mannheimer Beispiel





- Molekulare Tumorboards (MTB) werden aktuell flächendeckend an Universitätskliniken etabliert.
- Ziel ist es, moderne molekulare Hochdurchsatzmethoden zu nutzen, um eine personalisierte Präzisionsmedizin für Krebspatienten zu ermöglichen.
- MTB sind aktuell noch „experimentell“, werden aber benötigt, um die neuen Möglichkeiten von NGS Techniken für die Kliniken zu etablieren.

• **„...Identifikation und Diskussion aller potentiellen Therapiestrategien basierend auf molekularen Analysen für Patienten, die nicht auf eine Standard- oder Leitlinientherapie ansprechen...“**

• **„...sollte interdisziplinär sein...“**

• **„...sollte nicht nur spezifische molekulare Alterationen einschließen, sondern alle Merkmale der Patienten...“**





University Hospital Mannheim

D. Nowak	M. Abba
T. Boch	E. Altrock
L. Steiner	V. Ryabov
A. Fabarius	A. Streuer
N. Schmitt	G. Metzgeroth
S. Kreil	S. A. Klein
C. Schumann	V. Nowak
I. Palme	J. Obländer
N. Weimer	Q. Xu

Berlin Institute of Health

S. Haas

Munich Leukemia Laboratory (MLL)

T. Haferlach
C. Haferlach

University of California Los Angeles

S. deVos

Yale School of Medicine

M. Müschen

German Cancer Research Center Heidelberg

A. Trumpp

University of California San Francisco

M. L. Loh

D-MDS Study-Group

U. Platzbecker
U. Germing

