

Daten im Krebsregister zu molekulargenetischen Markern

Herbstsitzung 2023 der AG Tumordokumentation

Dr. med. Soo-Zin Kim-Wanner, Landesauswertungsstelle des Hessischen Krebsregisters

Frankfurt, 23.11.2023

Themenübersicht

1. bisherige Dokumentation von molekularen Aberrationen
2. Informationen aus Pathologiemeldungen
3. Nutzung der Angaben
4. Ausblick

Bisherige Dokumentation von molekularen Aberrationen

Bisherige Dokumentation von molekularen Aberrationen

- Organspezifische Module
 - Mammakarzinom
 - Kolonkarzinom

- Weitere Klassifikation

Organspezifische Module

 **BUNDESEINHEITLICHER
ONKOLOGISCHER
BASISDATENSATZ**



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz

www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 26. November 2015

BAnz AT 26.11.2015 B1

Seite 1 von 10

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
Module zur Dokumentation
des Brust- und Darmkrebses in Ergänzung
des aktualisierten einheitlichen onkologischen Datensatzes
der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)
und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister
in Deutschland e.V. (GEKID)**

Vom 28. Oktober 2015

Modul: Kolorektales Karzinom

Kolorektales Karzinom

KR1 Rektum: Abstand des Tumorunterrandes zur Anokutanlinie

KR2 Rektum: Minimaler Abstand vom aboralen Resektionsrand

KR3 Rektum: Abstand zur circumferentiellen Resektionsebene

KR4 Rektum: Qualität des TME-Präparats

KR5 Rektum: MRT oder Dünnschicht-CT durchgeführt mit Angabe Abstand mesorektale Faszie

KR6 Art des Eingriffs

KR7 Rektum: Präoperative Anzeichnung der Stomaposition

KR8 Rektumkarzinom: Anastomoseninsuffizienz

KR9 ASA-Klassifikation

KR10 Mutation K-ras-Onkogen

KR11 Datum des Sozialdienstkontaktes

KR12 Studienteilnahme

Modul: Kolorektales Karzinom

Kolorektales Karzinom

KR1 Rektum: Abstand des Tumorunterrandes zur Anokutanlinie
KR2 Rektum: Minimaler Abstand vom aboralen Resektionsrand
KR3 Rektum: Abstand zur circumferentiellen Resektionsebene
KR4 Rektum: Qualität des TME-Präparats
KR5 Rektum: MRT oder Dünnschicht-CT durchgeführt mit Angabe Abstand mesorektale Faszie
KR6 Art des Eingriffs
KR7 Rektum: Präoperative Anzeichnung der Stomaposition
KR8 Rektumkarzinom: Anastomoseninsuffizienz
KR9 ASA-Klassifikation
KR10 Mutation K-ras-Onkogen
KR11 Datum des Sozialdienstkontaktes
KR12 Studienteilnahme

Nr	KR10
Feldbezeichnung	Mutation K-ras-Onkogen
EDV/Bezeichnung/xml-Tag	RASMutation
Definition	Vorliegen einer Mutation im K-ras-Onkogen
Ausprägungen	W = Wildtyp M = Mutation U = unbekannt N = nicht untersucht
Begründung	Wesentlicher Aspekt zur Therapieplanung und Prognose
Literatur	Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, AWMF-Register-Nummer: 021/007OL, Stand: August 2014 http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_KRK_Langfassung_1.1.pdf

Modul: Mammakarzinom

Mammakarzinom

M1 Prätherapeutischer Menopausenstatus

M2 HormonrezeptorStatus: Östrogen

M3 HormonrezeptorStatus: Progesteron

M4 Her2neu Status

M5 Präoperative Drahtmarkierung durch Bildgebung gesteuert

M6 Intraoperatives Präparatröntgen/Sonografie

M7 Tumorgröße Invasives Karzinom

M8 Tumorgröße DCIS

M9 Datum des Sozialdienstkontaktes

M10 Datum der Studienrekrutierung

Modul: Mammakarzinom

Mammakarzinom

- M1 Prätherapeutischer Menopausenstatus
- M2 HormonrezeptorStatus: Östrogen
- M3 HormonrezeptorStatus: Progesteron
- M4 Her2neu Status
- M5 Präoperative Drahtmarkierung durch Bildgebung gesteuert
- M6 Intraoperatives Präparatröntgen/Sonografie
- M7 Tumorgroße Invasives Karzinom
- M8 Tumorgroße DCIS
- M9 Datum des Sozialdienstkontaktes
- M10 Datum der Studienrekrutierung

Nr	M4
Feldbezeichnung	Her2neu Status
EDV/Bezeichnung/xml-Tag	Her2neuStatus
Definition	Rezeptorstatus Positiv/Negativ (gemäß immunreaktiven Scores nach Leitlinie)
Ausprägungen	Ausprägungen: P = positiv, d. h. IHC +++ oder IHC ++ und ISH (FISH, CISH o. Ä.) positiv N = negativ U = unbekannt Bei FISH „borderline“ muss die Festlegung auf negativ oder positiv durch den Kliniker in Absprache mit dem Pathologen erfolgen
Begründung	QI 8 der Leitlinie
Literatur	Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032 - 045OL http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf

Weitere Klassifikationen

Klassifikationen

- Umsetzungsleitfaden: Weitere Klassifikationen
- Dokumentation von molekularen Aberrationen im Feld: Klassifikationen möglich
- Weitere Ausarbeitungen (hessenspezifisch)

Umsetzungsleitfaden: Weitere Klassifikationen



Hessisches
Krebsregister

ICD-10	Klassifikation
C91.1	BINET
C81-C88; C91	Ann-Arbor-Stadium (inkl. Zusatz)
C90	ISS
C88.0	ISSWM
C70-C72,D32,D33,D35.2-4,D42,D43,D44.3-5	WHO-Grad
C92.0	ELN-Klassifikation
C90	Durie-Salmon-Stadium (inkl. Zusatz)
C24.0	Bismuth
C37	Masaoka
GIST	Mitoserate-GIST
C92.1	EUTOS-Score
C92.4	Sanz-Score
C82-C85	IPI
C82	FLIPI
C83.1	MIPI
C81	Risikogruppen GHSG
D46	IPSS
C00-C16	HER2-neu
C01, C05.1-2, C09, C10	p16

Dokumentation von molekularen Aberrationen im Feld Klassifikation

- Gliome
 - IDH 1,2 - Mutation
 - 1p19q – Deletion
 - MGMT – Promotermethylierung

- Bronchialkarzinom
 - PD-L1
 - ALK
 - EGFR
 - BRAF
 - ROS1
 - NTRK 1-3 Fusion
 - RET
 - MET
 - ERBB2 (Her2)
 - KRAS
 - NRG1

Mammakarzinom
BRCA 1,2 Mutation

Dokumentation von molekularen Aberrationen im Feld Klassifikation

- Gliome
 - IDH 1,2 - Mutation
 - 1p19q – Deletion
 - MGMT – Promotermethylierung

Dokumentation

Name: IDH1,2 –Mutation

Ausprägung	Erklärung
1	Mutation
2	Wildtyp
3	Nicht durchgeführt
U	Unbekannt

Name: MGMT-Promotermethylierung

Ausprägung	Erklärung
1	Methyliert
2	Nicht-methyliert
3	Nicht durchgeführt
U	Unbekannt

Dokumentation von molekularen Aberrationen im Feld Klassifikation

- Bronchialkarzinom
 - PD-L1
 - ALK
 - EGFR
 - BRAF
 - ROS1
 - NTRK 1-3 Fusion
 - RET
 - MET
 - ERBB2 (Her2)
 - KRAS
 - NRG1

Dokumentation:

Name: PD-L1 TPS

Ausprägung	Erklärung
N	Niedrig/Negativ (<1%)
M	Mittel (1-49%)
H	Hoch (≥50%)
U	Unbekannt
X	Nicht bestimmbar

Name molekularer Marker: MET-Exon 14 (ID179)

Ausprägung	Erklärung
M	Mutation
W	Wildtyp
N	Nicht bestimmbar
U	Unbekannt
S	Skipping Mutation

Informationen aus Pathologiemeldungen

Informationen aus Pathologiebefunden

- Klinische Daten
- Makro- und Mikropathologischer Befund
- Immunhistochemie
- Molekularbiologischer Befund
 - Next Generation Sequencing (NGS)
 - Mutation
 - Amplifikation
 - Fusion/Translokation
 - Biologische Bewertung
 - Spezialuntersuchung/Methoden
 - Panel
 - Zusammenfassung gefundener Aberrationen
- Endbefund/Beurteilung

Pathologiebefund

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHES GUTACHTEN:

Material: Lungenbiopsie

Klinische Angaben: Drei Biopsate einer Lungenraumforderung links. Diffuse Lungen-, Leber- und Knochenmetastasen. Primarius?

Makroskopie: Drei jeweils max. 4 mm lange Stanzbiopsate.

Mikroskopie: Infiltrationen einer papillär gebauten malignen epithelialen Neoplasie zusammengesetzt aus pleomorphen atypischen Epithelien mit zentral angeordneten hyperchromen Kernen und einem feinen eosinophilen Zytoplasma.

Immunhistochemie: Die im Primärbefund beschriebenen Adenokarzinommanifestationen zeigen eine zytoplasmatische Expression von Pan-Cytokeratin mit einer Co-Expression von CK7 und einer starken nukleären Co-Expression von TTF1 und entsprechen somit dem immunhistochemischen Expressionsprofil eines primär pulmonalen Adenokarzinoms.

Kritische Stellungnahme:

Abschließend handelt es sich um die PE einer Raumforderung aus dem linken Lungenlappen unter Einschluss von Anteilen eines nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms vom Aspekt eines mäßig differenzierten Adenokarzinoms mit vorwiegend papillärem Tumoraufbau.

Pathologiebefund

Molekularpathologische Diagnostik :

Next-Generation Sequencing (DNA nNGM2.0, RNA ARCHER FusionPlex Lung):

1. **Mutation:** -> Nachweis einer Variante unklarer Signifikanz (VUS) im Gen TP53, c.581T>A, p.Leu194His, Locus: chr17:7578268, Allelfrequenz 42,39 %, Coverage 1998x (Soll =200 x). ClinVar ID: 376634 (likely pathogenic, uncertain significance). Cosmic ID: COSM43623 (pathogenic). gnomAD: k.A.
2. **Amplifikation:** -> Kein Nachweis einer Amplifikation bei ausreichender DNA- Sequenzierqualität.
3. **Fusion/Translokation:** -> Kein Nachweis einer Fusion bei ausreichender RNA-Sequenzierqualität.

Biologische Bewertung

->TP53 ist ein Tumorsuppressorgen und kodiert den Transkriptionsfaktor p53, der bei zellulärem Stress aktiviert wird und DNA Reparatur sowie Apoptose initiiert (PMID: 22713868). Alterationen in diesem Gen können die genomische Stabilität vermindern und die Tumorentstehung und Zellmigration fördern (PMID: 1071366, PMID: 22114072, PMID: 19881536, PMID: 14743206). Ca. 40 % der NSCLC weisen eine Mutation im Gen TP53 auf (PMID: 30867754).

Pathologiebefund

Molekularpathologische Diagnostik :

Spezialuntersuchung/Methode:

DNA-Extraktion (MinElute PCR Purification Kit, QIAGEN) und Qualitätskontrolle. Die DNA-Konzentration beträgt mittels Qubit > 1,00 ng/µl. -> ThermoFisher S5 Workflow: Mutationsanalyse mittels Parallelsequenzierung (Next Generation Sequencing) des nNGM-v2-Panels. Die Library-Erstellung erfolgt mittels Ion AmpliSeq Library Kit Plus (ThermoFisher). Die Sequenzierung wird auf dem Ion S5 (ThermoFisher) durchgeführt. Die Daten werden mit der "Ion Reporter" Software analysiert (Referenzgenom hg19). Für die Klassifikation von genomischen somatischen Varianten als Mutationen und der Interpretation der Mutationen wurden folgende Datenbanken verwendet: dbSNP, COSMIC, gnomAD, ClinVar, OncoKB, CIVIC in den jeweils aktuellen Versionen.

-> Die DNA-Sequenzierung (200x) des nNGMv2-Panels zeigt eine ausreichende Qualität:
% amplicons > threshold: 99,4; % BED region > threshold: 99,76

Es wurden folgende Zielregionen untersucht (nNGM Genpanel 2.0):

Gen	Referenz Seq. Nr.	Sequenzierte Exone	
ALK	NM_004304.4	22, 23, 24, 25	
BRAF	NM_004333.4	11, 15	
CTNNB1	NM_001904.3	3	
EGFR	NM_005228.3	18, 19, 20, 21	
ERBB2 (HER2)	NM_004448.2	8, 19, 2027 Gene

Pathologiebefund

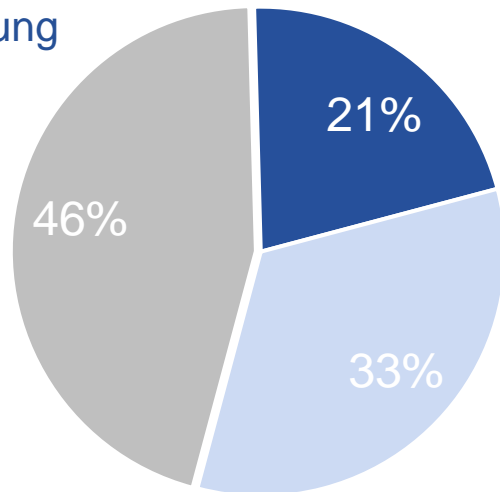
- **Abschließende Beurteilung:**

PD-L1-positives (TPS: 60 %, CPS: 80), TTF1-negatives Adenokarzinom (hier: Pleurakarzinose) mit Nachweis einer Variante unklarer Signifikanz (VUS) im Gen TP53, entsprechend dem Vorbefund (W106-21: EBUS Lk 11 rechts). Alle weiteren untersuchten Genabschnitte weisen keine pathogenen Alterationen auf. Kein Nachweis einer Fusion bei ausreichender RNA-Sequenzierqualität.

Pathologiemeldungen bei C34

- In 54% der registrierten Fälle (C34) liegt eine Pathologiemeldung vor.
- In 21% liegt eine elektronische Pathologiemeldung vor mit einem Befundtext

Anteil der registrierten Fälle mit Pathologiemeldung

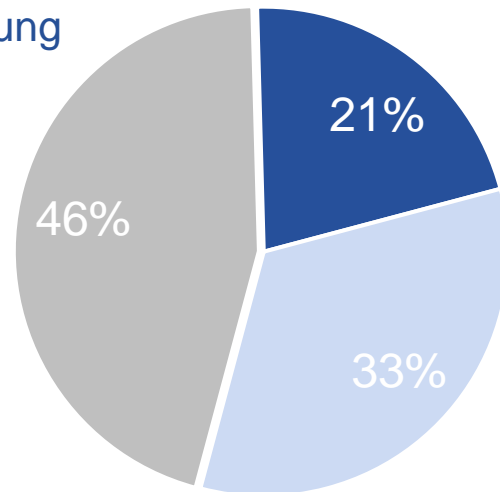


■ keine ■ elektronisch ■ Papiermeldung

Pathologiemeldungen bei C34

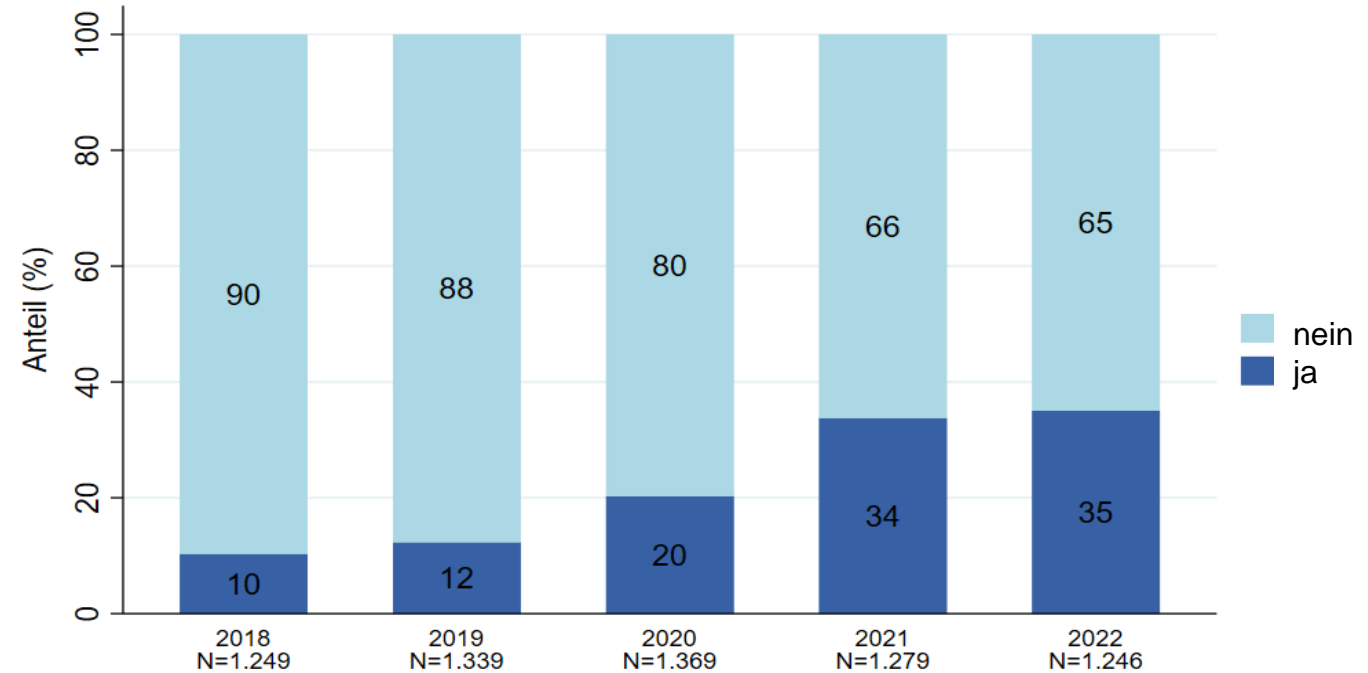
- In 54% der registrierten Fälle (C34) liegt eine Pathologiemeldung vor.
- In 21% liegt eine elektronische Pathologiemeldung vor mit einem Befundtext

Anteil der registrierten Fälle mit Pathologiemeldung



■ keine ■ elektronisch ■ Papiermeldung

Bestimmung mol. Marker beim mNSCLC nach Diagnosejahr
Ab ED 2018



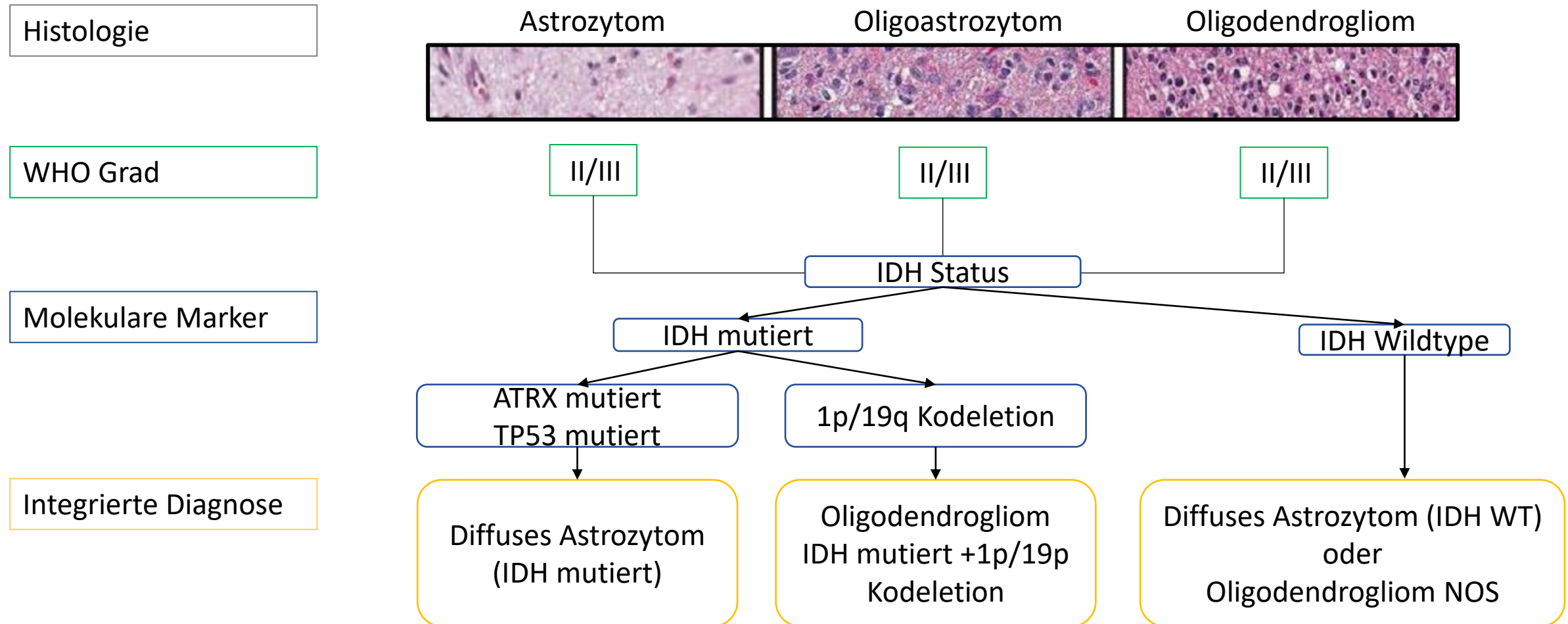
Nutzung der Angaben

Nutzung der Angaben

- Diagnostik/Klassifikation
- Patient:innenstratifizierung
- Evaluation und Prüfung der Therapien
- Forschung – Entdeckung von neuen prognostischen und prädiktiven Markern

Klassifikation von Gliomen

WHO Klassifikation 2021: Integrierte histologische und molekularpathologische Diagnostik



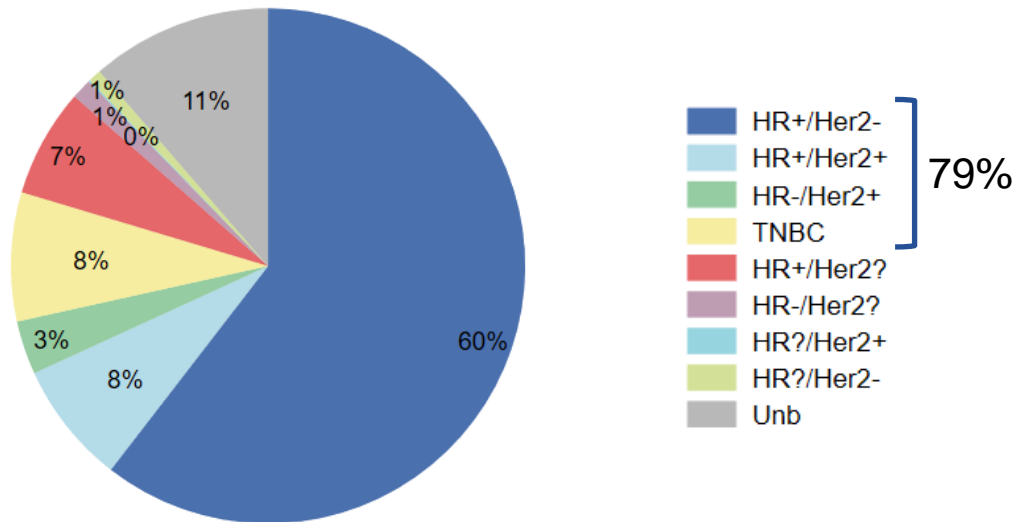
Nutzung der Angaben

- Diagnostik/Klassifikation
- Patient:innenstratifizierung
- Evaluation und Prüfung der Therapien
- Forschung – Entdeckung von neuen prognostischen und prädiktiven Markern

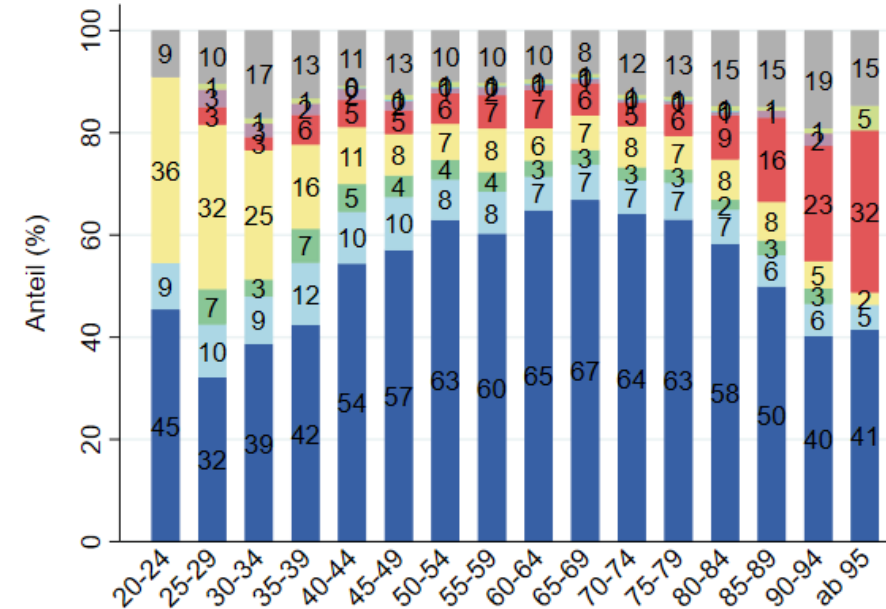
Molekulare Subtypen beim Mammakarzinom

Ab ED 2018

Molekularer Typ gesamt invasiv



Molekularer Typ nach Alter invasiv



* Veröffentlichung Ergänzungsmodul Mammakarzinom (u.a. HR, HER2) im Bundesanzeiger: 28.10.2015

Freigabe der XML-Schnittstelle: 01.04.2017

Differenziertere molekulare Klassifikation: Ki67-Status relevant. Nicht Teil des Modules, liegt aktuell in 31% der invasiven Karzinome vor

Nutzung der Angaben

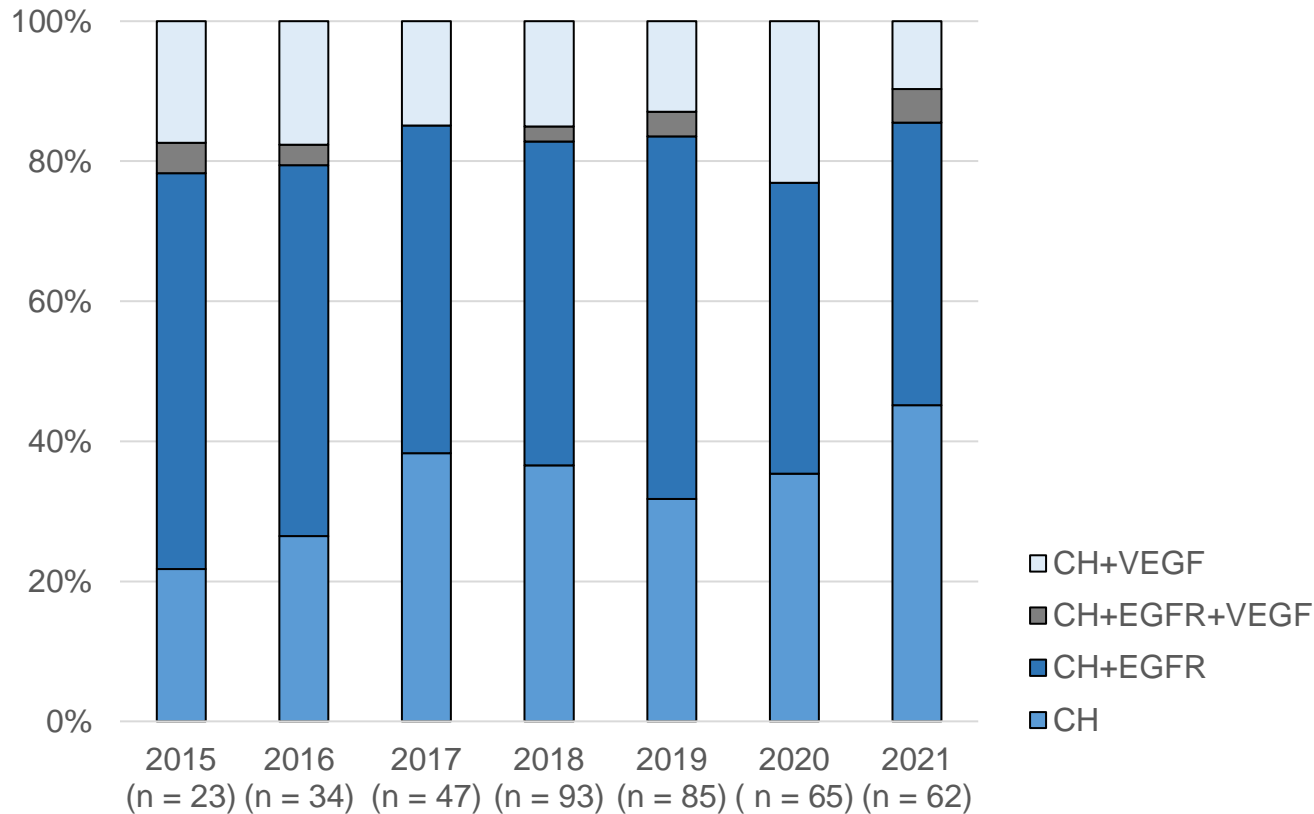
- Diagnostik/Klassifikation
- Patient:innenstratifizierung
- Evaluation und Prüfung der Therapien
- Forschung – Entdeckung von neuen prognostischen und prädiktiven Markern

Evaluation/Prüfung der Therapien

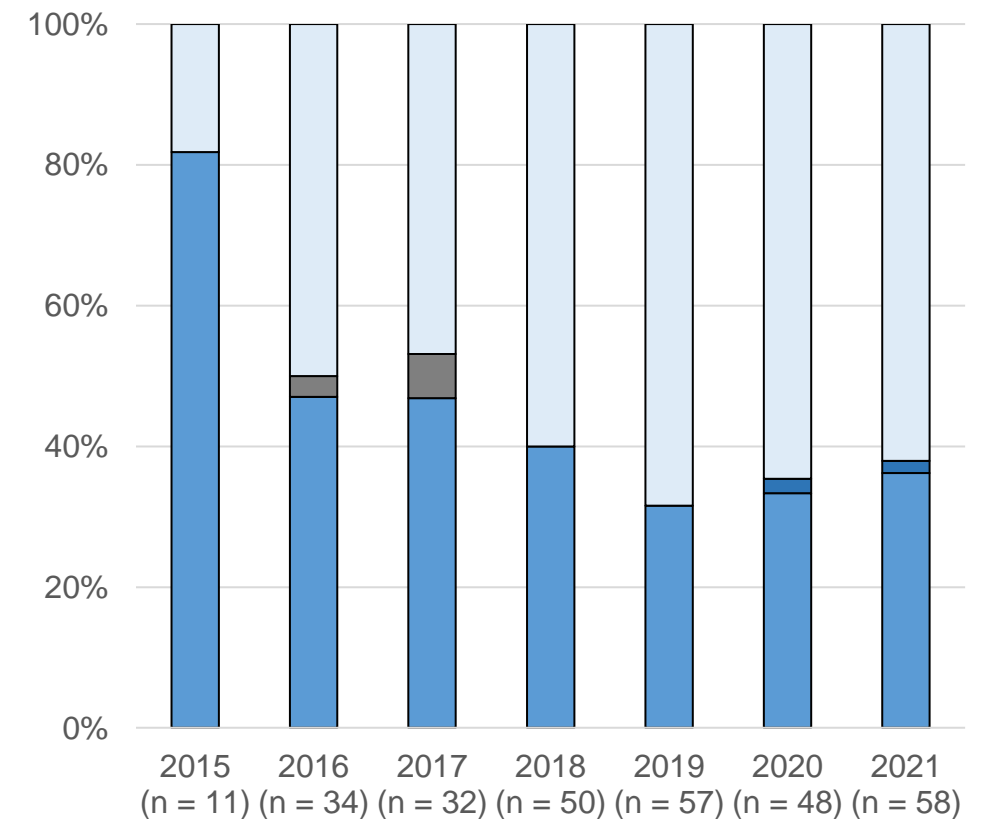
KRAS Mutation beim Kolonkarzinom

- Hintergrund: Anti-EGFR Therapien sollten **nicht** gegeben werden (S3 Leitlinie, 2019)
 - KRAS-Mutation
 - rechtsseitiger Tumor

RAS Wildtyp, links



RAS Mutation, rechts



Ausblick

Ausblick

Projekte

Ziele A

1. Strukturierte, vereinfachte Datenübermittlung
2. Extraktion der Informationen aus vorliegenden Pathologiebefunden

Ausblick

Projekte

Ziele B

- Erleichterung/Einsparung des Dokumentationsaufwandes
- Hohe Datenqualität von strukturiert und einheitlich registrierten Angaben zu molekularen Aberrationen
- Einfache Datennutzbarkeit für weitere Auswertungen

Ausblick

Projekte

1. Strukturierte Übermittlung der Informationen von genetischen Aberrationen aus den NGS-Systemen

Vorschlag (Punktmutationen, Kleinere Deletionen, Fusion)			Anmerkung
Gene Name (1)	\$1	Bsp: TP53	
Exon (2)	\$38	Bsp: "4"	
Mutation (3)	\$42	Bsp: "p.P72R"	
Chromosome (4)	\$5	Bsp: "17"	
Location Gene (5)	\$6 - \$7	Bsp: "7579472 - 7579472"	Start und Ende zusammen getrennt durch "-"
DNA-Change (6)	\$35	Bsp: "g.chr17:7579472G>C"	
Var-Class (7)	\$9	Bsp: "Missense_Mutation"	Lässt erkennen, ob Fusion, CNV (Copy Number Variation))
variant_type (8)	\$10	Bsp: " SNP"	
Reads (9)	\$81 + \$82	Bsp: "44"	
Ratio Mutated (10)	\$81 / (\$81+\$82)	Bsp: "1" (also 100%)	Optional, falls eine Berechnung stattfindet
Freq (11)	\$80	Bsp: "0.97899999999999998"	
NCBI_build (12)	\$4	Bsp: "hg19"	
Refseq_mRNA_Id (13)	\$44	Bsp: "NM_001276761.1"	

Ausblick

Projekte

2. TextMining von Meldungstexten für einheitliche Klassifikationen – TeMek

Hintergrund:

- Pathologiemeldungen enthalten in großem Umfang unstrukturierten Freitext
- Mit Methoden der Künstlichen Intelligenz soll die einheitliche und effiziente Informationsgewinnung aus Freitexten ermöglicht werden.
- BMG gefördertes Projekt: Krebsregisterdaten zusammenführen und intelligent nutzen

<https://temek.de/>

Onkologische Versorgung in Hessen – Landesqualitätskonferenz Bronchialkarzinom 2023

- **Termin: 06. Dezember 2023, 15:30-19:00 Uhr**
- **Ort:** Landesärztekammer Hessen, Hanauer Landstr. 152, 60314 Frankfurt (Hybrid-Veranstaltung)
- **Programm:**
 - Begrüßung und Einführung
 - Meldewege im Krebsregister (M. Rapp, HKR)
 - Kennzahlen zum Bronchialkarzinom in Hessen (Dr. K. Bernhardt, HKR)
 - Molekularpathologische Diagnostik Bronchialkarzinom und Neue Versorgungsstrukturen und Qualitätssicherung in der Molekularpathologie des Bronchialkarzinoms (Prof. S. Gattenlöhner und Prof. A. Bräuninger, UKGM Gießen)
 - Minimal-invasive Chirurgie beim Bronchialkarzinom (Dr. S. Veit, Krankenhaus Nordwest)
 - Bronchialkarzinom – Onkologische Versorgungssituation in Hessen (Dr. S-Z. Kim-Wanner, HKR)
 - Systemische Therapie des Bronchialkarzinoms (Dr. M. Sebastian, UCT Frankfurt)
 - Update - Innovationen in der Radioonkologie des Bronchialkarzinoms (Prof. H. Vorwerk, UKGM Marburg)
 - Zusammenfassung und Ausblick



Weitere **Informationen und Anmeldung** unter:

<https://hessisches-krebsregister.de/onkologische-versorgung-lungenkarzinom-2023>

Vielen Dank für Ihr Interesse!

Weitere Informationen erhalten Sie unter
www.hessisches-krebsregister.de