

Nutzung von cBioPortal

Dieser Leitfaden dient dazu, die Vorbereitung des MTBs durch die Visualisierung der Ergebnisse mit Hilfe von cBioPortal zu erleichtern. Wir vom Institut für Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin (IBSM) stellen hier die Ergebnisse dar, die wir durch unsere bioinformatische Auswertung der DNA und RNA Sequenzdaten im Rahmen des Molekularen Tumorboards erhalten. Sie können die Plattform nutzen, um die molekularbiologischen Daten Ihrer Patienten interaktiv zu betrachten, zu filtern und Informationen aus Annotationsschnittstellen aufzurufen. Hierdurch erhalten Sie direkten Zugriff auf variantenspezifische Informationen aus der Literatur und aus Datenbanken.

Inhalt

Aufruf und Login

Aufrufen der Patientenansicht

Studienübersicht (Summary)

Studienübersicht (Clinical Data)

Nutzung der Patientenansicht (Summary Tab)

Mutations

Structural Variants

Copy Number Alterations

Nutzung der Patientenansicht (weitere Tabs)

Pathways

Clinical Data

MTB

ClinicalTrialsGov

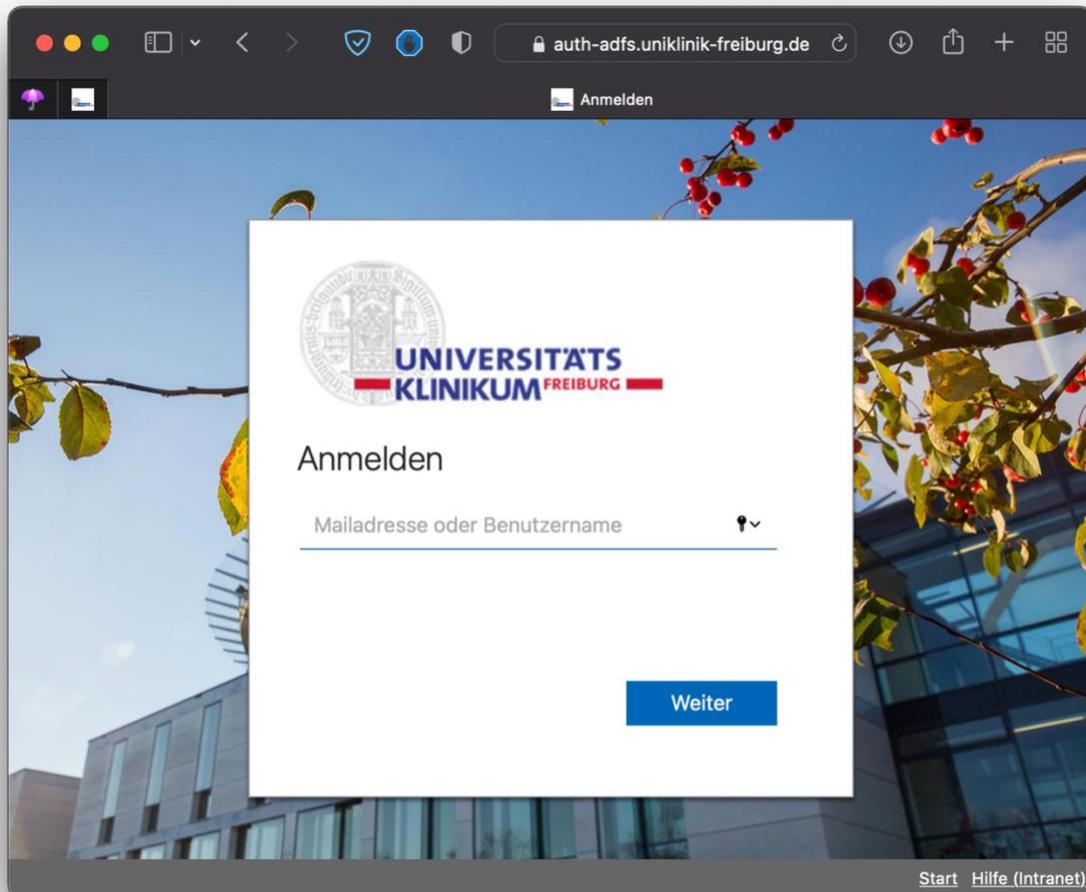
Mutational Signature Data

Troubleshooting

Verwendete Soft- und Hardware

Aufruf und Login

Sie können unsere cBioPortal Instanz unter <https://cbioportal.uniklinik-freiburg.de/> erreichen. Dort finden Sie eine Anmeldemaske unter der Sie sich mit Ihren LDAP Daten anmelden können.

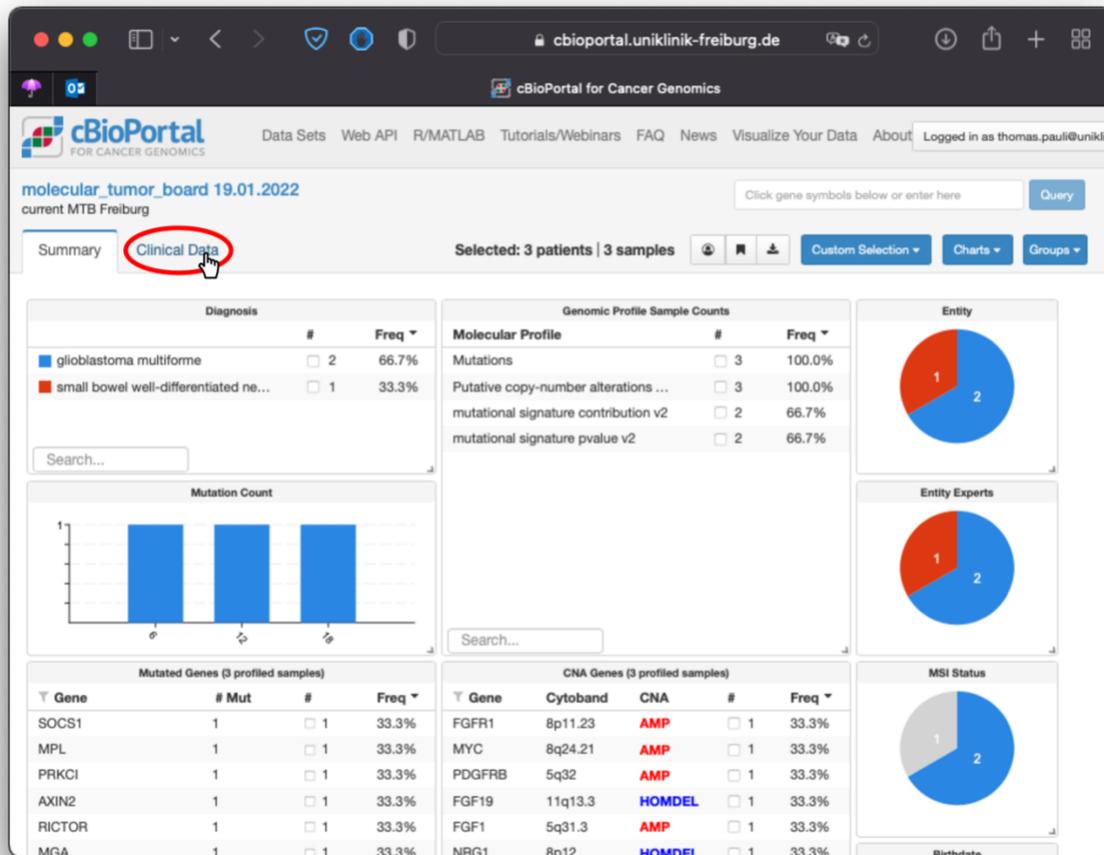


Aufrufen der Patientenansicht

Auf der Startseite erhalten Sie eine Übersicht aller "Studien" (derzeit nur das aktuelle MTB). Von hier aus gelangen Sie in die Studienansicht, indem Sie auf das Kuchendiagramm neben der Studie klicken, oder zuerst einen Haken neben der Studie setzen und dann unten rechts auf das Feld **Explore Selected Studies** klicken.

The screenshot shows the cBioPortal interface for Cancer Genomics. The main content area is titled "Select Studies for Visualization & Analysis:" and shows a list of studies under the "Other" category. One study, "molecular_tumor_board 19.01.2022", is selected, and a pie chart icon next to it indicates that 3 samples are associated with it. At the bottom of the page, there are two buttons: "Query By Gene" and "Explore Selected Studies". The "Explore Selected Studies" button is circled in red, and a mouse cursor is pointing at it. The browser's address bar shows the URL "cbioportal.uniklinik-freiburg.de".

Studienübersicht (Summary)



In der Studienübersicht erhalten Sie eine Zusammenfassung über die gesamte Studie in Form von Tabellen und Diagrammen. Für die Betrachtung eines einzelnen MTBs ist diese Darstellung zunächst eher unbedeutend, sondern erfüllt erst beim Zusammenführen mehrerer MTBs seinen Stellenwert. Wählen Sie den Tab **Clinical Data**, um eine tabellarische Übersicht aller Patienten des aktuellen MTBs zu erhalten

Studienübersicht (Clinical Data)

[cBioPortal](#) | Data Sets | Web API | R/NATLAB | Tutorials/Webinars | FAQ | News | Visualize Your Data | About

molecular_tumor_board 02.02.2022
 current MTB Freiburg

Selected: 20 patients | 24 samples

Patient ID	Sample ID	Diagnosis	Mutation Count	Age	Entity	Entity Experts	MSI Status	NGS	HRD Score	Ploidy	Purity	TMB	Birthdate
19134059	MASTER_RUXP60_Germine	PlattenepithelCa der Zervix	0	37		Steenbock, Erbes, Taran, Bert, Kuznezewski, Jung		WES					1984-09-16
19134059	MASTER_RUXP60_Somatic	PlattenepithelCa der Zervix	90	37		Steenbock, Erbes, Taran, Bert, Kuznezewski, Jung	Non-MSI-H	WES	42		1.28		1984-09-16
10706080	MASTER_BP6M30_Germine	low grade endometrial Stromasarkoms	0	50		Erbes, Bert, Kuznezewski, Kuehn		WES					1971-04-14
10706080	MASTER_BP6M30_Somatic	low grade endometrial Stromasarkoms	27	50		Erbes, Bert, Kuznezewski, Kuehn		WES					1971-04-14
39096648	MASTER_K1FZ3P_Germine	Mucinoses Adeno-Ca der Appendix	0	46		Becker, Jung		WES					1975-02-05
39096648	MASTER_K1FZ3P_Somatic	Mucinoses Adeno-Ca der Appendix	26	46		Becker, Jung	Non-MSI-H	WES	32		1.45		1975-02-05
25298918	MASTER_V88AC3_Germine	Melanom Ruucken	0	20		Rafii, Meiss, Wehrle		WES					2001-10-02
25298918	MASTER_V88AC3_Somatic	Melanom Ruucken	114	20		Rafii, Meiss, Wehrle	Non-MSI-H	WES	36		1.96		2001-10-02
16370010	MT20-40969	Mamma-Ca	13	65		Bert, Kuznezewski, Jung		TSO500					1956-04-12
34560927	MT21-38293	Malignes Melanom	11	72		Rafii, Kuehn	Non-MSI-H	TSO500	14	3.2	0.14	4.64	1949-04-19
37842710	MT21-41034	Peritoneal metastatisches Magenkarzinom	24	51		Becker, Maas-Bauer	Non-MSI-H	TSO500	15	2.2	0.18	8.25	1970-10-06
31472111	MT21-44157	Gliedlastoma multiforme	15	39		Schmer, Helland	Non-MSI-H	TSO500	11	4.1	0.23	7.22	1960-02-28
20472822	MT21-44602	Chondrosarkom	12	53		Wehrle, Hellmer	Non-MSI-H	TSO500	16	2.2	0.14	5.15	1968-02-11
17605134	MT21-44604	Prostatakarzinom	18	70		Grabbert, Sigle, Methling	Non-MSI-H	TSO500	15	1.7	0.14	6.19	1951-12-26
34440565	MT21-44605	Adenokarzinom Vagina/Zervix	19	47		Steenbock, Erbes, Taran, Bert, Kuznezewski	Non-MSI-H	TSO500	6	2.9	0.1	9.28	1974-05-22
37842850	MT21-44608	Schilddruesen-CA	15	66		Duque, Methling	Non-MSI-H	TSO500	18	4.6	0.1	7.73	1955-10-30
39800721	MT21-44609	Partiell sarkomatoid diff. Pleuramesothelium	19	66		Wehrle, Raaijk	Non-MSI-H	TSO500	27	5.6	0.25	7.73	1955-05-29
21182343	MT21-44610	Mamma-CA	17	55		Bert, Kuznezewski, Jung	Non-MSI-H	TSO500	20	5.1	0.27	7.73	1967-01-16
30785744	MT21-44611	Intrahepatisches Gallengangs-Ca	35	77		Becker, Maas-Bauer	Non-MSI-H	TSO500	11	3.8	0.12	14.43	1944-07-31
15896132	MT21-44613	Granulozellularumor des linken Ovars	24	51		Bert, Kuznezewski, Jung	Non-MSI-H	TSO500	6	3.4	0.12	12.37	1970-10-02

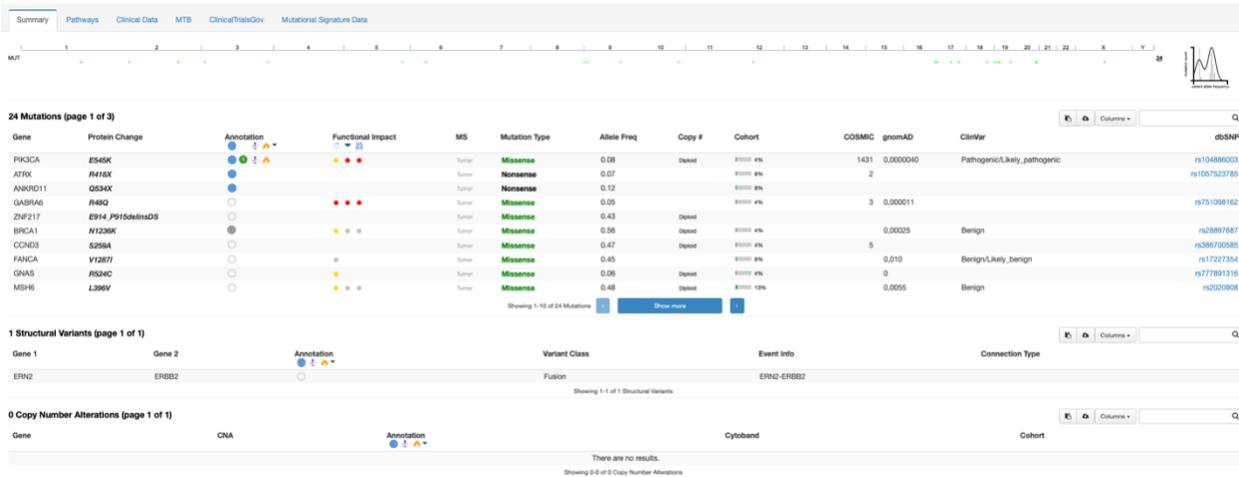
Showing 1-20 of 24

In dieser Ansicht können Sie nun über die **Patient ID** oder **Sample ID** auf die Patientenansicht gelangen. Durch die **Patient ID** gelangen Sie auf eine patientenspezifische Ansicht (welche die Sequenzierungsergebnisse aller Proben z.B. beim WES die somatischen Mutationen und die Keimbahnmutationen, von dem Patienten oder der Patientin darstellt). Durch die Sample ID gelangen Sie auf eine probenspezifische Ansicht (welche nur die Sequenzierungsergebnisse aus dieser Probe darstellt, z.B. beim WES die somatischen oder die Keimbahnmutationen).

Bei größeren Studien, oder einem MTB mit vielen Patienten können Sie die Tabellenreiter nutzen, um nach den einzelnen Spalten zu sortieren, oder das Suchfeld nutzen, um zum Beispiel nach den Namen der Patienten oder zuständigen Entitätenexperten zu suchen. Im Fall von WES Analysen werden somatische (**SAMPLE_NAME_Somatic**) und Keimbahnmutationen (**SAMPLE_NAME_Germine**) separat voneinander dargestellt, um eine besserer Übersicht zu gewährleisten. LoH werden gemeinsam mit den somatischen Mutationen aufgeführt.

Zusätzlich werden hier noch weitere Informationen wie Diagnose, Alter, Geburtsdatum, Sequenzierungstechnik und weitere errechnete komplexe Biomarker, wie zum Beispiel HRD Score und Tumor Mutational Burden (TMB) aufgeführt.

Nutzung der Patientenansicht (Summary Tab)



Die Patientenansicht dient der Darstellung und Annotation genetischer Veränderungen. Die wesentlichen Informationen finden Sie unter dem **Summary Tab**.

Hier sind die **SNVs (Mutations)**, **Fusionen (Structural Variants)** und **CNVs (Copy Number Alterations)**, die durch unsere Analysen identifiziert wurden aufgeführt. Zusätzlich finden Sie in dieser Ansicht diverse Annotationsschnittstellen, deren Informationen mittels **Mouse-Over** abgerufen werden können.

Sie können den Reiter jeder Spalte nutzen, um die Liste nach dieser Spalte zu sortieren (zum Beispiel der Reiter "Gene" sortiert die Gennamen alphabetisch). Standardmäßig wird die Liste nach den genetischen Veränderungen mit den meisten Einträgen in der Annotation-Spalte sortiert. Weitere Spalten können über das Dropdown-Menü unter Columns aktiviert werden. Daneben finden Sie auch ein Suchfeld, um spezifische genetische Veränderungen zu finden:



Hier eine Erläuterung zu den einzelnen Spalten dieser Ansicht:

Mutations

Samples (nur in Ansichten mit mehreren Proben): die Probe(n) in welcher die jeweilige genetische Veränderung gefunden wurde.

Gene, Protein Change: beschreibt das betroffene Gen und die veränderte Aminosäure.

Annotation: hier werden verschiedene Annotationsschnittstellen angesteuert:

 **OncoKB** ist eine onkologische Wissensdatenbank des MSKCC. Durch Mouse-Over über dieses Symbol finden Sie allgemeine biologische Informationen zu der jeweiligen genetischen Veränderung und Links zu Literatur auf Pubmed.



PIK3CA E545K

Oncogenic **Gain-of-function**

PIK3CA, the catalytic subunit of PI3-kinase, is frequently mutated in a diverse range of cancers including breast, endometrial and cervical cancers.

The PIK3CA E545K mutation is known to be oncogenic.

Biological Effect Therapeutic Implications

Breast cancer-associated PIK3CA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells.
Isakoff SJ et al. Cancer Res. NaN PMID: 16322248

Ann  The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial.
O'Leary B et al. Cancer Discov. NaN PMID: 30206110

 Structural effects of oncogenic PI3Ka mutations.
Gabelli SB et al. Curr Top Microbiol Immunol. 2010 PMID: 20593314

 Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo.
Bader AG et al. Proc Natl Acad Sci U S A. NaN PMID: 16432179

 Identification of Variant-Specific Functions of PIK3CA by Rapid Phenotyping of Rare Mutations.
Dogruluk T et al. Cancer Res. NaN PMID: 26627007

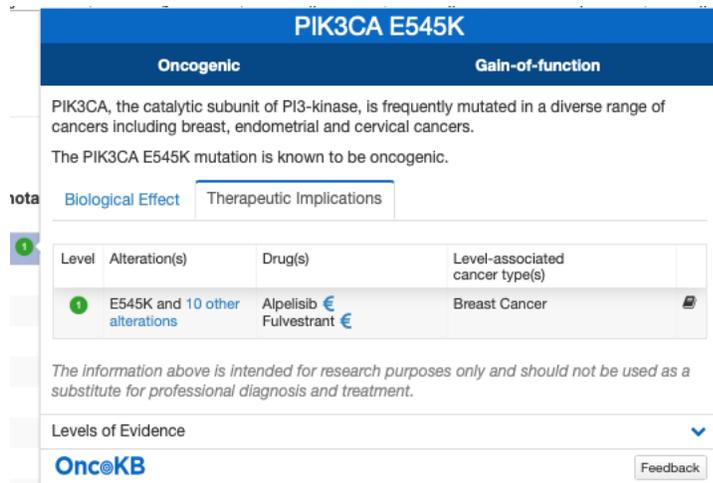
 Rare cancer-specific mutations in PIK3CA show gain of function.
Gymnopoulos M et al. Proc Natl Acad Sci U S A. NaN PMID: 17376864

 Targeting the CDK4/6-Rb Pathway Enhances Response to PI3K Inhibition in <i>PIK3CA</i>-Mutant

The information above is intended for research purposes only and should not be used as a substitute for professional diagnosis and treatment.

OncoKB Feedback

Die **Kreise**, **Dreiecke** und **Vierecke** mit Zahlen verlinken auf weitere Annotationen von OncoKB. Hier können ebenfalls weitere Informationen via Mouse-Over angezeigt werden:



PIK3CA E545K

Oncogenic **Gain-of-function**

PIK3CA, the catalytic subunit of PI3-kinase, is frequently mutated in a diverse range of cancers including breast, endometrial and cervical cancers.

The PIK3CA E545K mutation is known to be oncogenic.

Biological Effect Therapeutic Implications

Level	Alteration(s)	Drug(s)	Level-associated cancer type(s)
1	E545K and 10 other alterations	Alpelisib € Fulvestrant €	Breast Cancer

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

 (**Kreise**) geben Informationen über Wirkstoffe, die auf Patienten mit einer Mutationen eine therapeutische Wirkung haben könnten. Das € Symbol gibt Auskunft über den EMA Zulassungstatus (€ = zugelassen, € = nicht zugelassen, € = unbekannt).

 (**Dreiecke**) geben Aufschluss darüber, ob die Mutation ein prognostisch relevanter Biomarker ist. Das bezieht sich derzeit nur auf hämatologische Krebserkrankungen.

 (**Vierecke**) geben Aufschluss darüber, ob die Mutation ein diagnostisch relevanter Biomarker ist. Das bezieht sich derzeit nur auf hämatologische Krebserkrankungen.

Die Zahl und Farbe des jeweiligen Symbols bezieht sich jeweils auf die Evidenzlevel der OncoKB Annotation. Weitere Informationen erhalten Sie hier:

<https://www.oncokb.org/levels#version=V2>

 **CAVE** Die Informationen die Sie unter diesen Schnittstellen finden dienen Forschungszwecken und nicht Behandlungszwecken. Therapieempfehlungen von OncoKB sollten nicht die Grundlage für eine tatsächlich verschriebene Therapie sein.

 **CIVIC** ist eine öffentliche und unabhängige onkologische Wissensdatenbank. Sie wird durch eine Community editiert und kuratiert.

 **Cancer Hotspots** ist eine Datenbank für Hotspot-Mutationen (<https://www.cancerhotspots.org/#/home>; Mutationen, die systematisch in vielen Tumorproben identifiziert werden konnten und deren mutiertes Gen ein mit großer Wahrscheinlichkeit funktionelles Protein codiert).

Functional Impact: hier wird eine Vorhersage über den Effekt einer Mutation mit Hilfe von drei verschiedenen Datenbanken getroffen:

 [mutationassessor](#)

 [SIFT](#)

 [Polyphen-2](#)

MS steht für Mutation Status. Diese Spalte ist relevant, wenn WES-Proben betrachtet werden.

S = Somatic

L = Loss of Heterozygosity

G = Germline

Mutationen in Panel Proben tragen in dieser Spalte immer die Bezeichnung "Tumor"

Mutation Type: die Art der Mutation. Zum Beispiel Missense, Nonsense, IF ins/del (=Inframe insertion/deletion), FS ins/del (=Frameshift insertion/deletion)

Allele Freq: dieser Wert entspricht der Variant Allele Frequency (VAF). Ein Mouse-Over zeigt die absolute Zahl der Reads, die der Variante und der Referenz entsprechen.

Copy #: diese Spalte wird nur angezeigt, wenn in der Probe Kopienzahlveränderungen identifiziert wurden. Sie gibt Aufschluss darüber, ob das mutierte Gen in der Probe in erhöhter oder reduzierter Kopienzahl vorliegt.

ShallowDel = eine Kopie

Kein Eintrag/Diploid = Zwei Kopien (normal)

Gain = drei bis fünf Kopien

Amp = sechs oder mehr Kopien

Cohort: diese Spalte kann im Kontext der einmaligen MTB Vorstellung ignoriert werden. Die Spalte gibt die relative Häufigkeit dieser Mutation über alle Patienten der gesamten Studie an und kann bei der Gesamtstudie genutzt werden

COSMIC: verlinkt auf die gleichnamige Wissensdatenbank vom Wellcome Sanger Institute.

gnomAD: diese Datenbank erfasst, die die Häufigkeit einer Mutation in einzelnen Populationen erfasst. Die angezeigte Zahl stellt die relative Häufigkeit dieser Mutation in der Weltbevölkerung dar. Das ist für uns hinsichtlich der Darstellung von seltenen Mutationen relevant. Wir definieren seltene Mutationen als Varianten, die in der Keimbahn von weniger als 1 % der Weltbevölkerung vorhanden sind.

ClinVar: diese Spalte enthält eine Einschätzung der Pathogenität gemäß der Klassifikation des ACMG (American College for Medical Genetics and Genomics):

- Kategorie 5: Pathogen (pathogenic)
- Kategorie 4: Wahrscheinlich Pathogen (likely pathogenic)
- Kategorie 3: Unbekannte Signifikanz (uncertain significance)
- Kategorie 2: Wahrscheinlich Gutartig (likely benign)
- Kategorie 1: Gutartig (benign)

dbSNP: verlinkt auf die gleichnamige Wissensdatenbank National Center for Biotechnology Information (NCBI).

Structural Variants

Gene 1, Gene 2: Die Gennamen der beiden Fusionspartner.

Annotation: funktioniert ebenso wie die "Annotation"-Spalte in der "Mutations"-Tabelle.

Variant Class: wird derzeit von uns immer als FUSION angegeben.

Event Info: enthält Informationen darüber, wie gut gestützt die identifizierte Fusion ist. Wenn mehr als zehn Supporting Reads und Split Reads die Fusion stützen wird sie mit *high confidence* eingestuft, ansonsten mit *low confidence*.

Connection Type: gibt Auskunft darüber, ob die Fusion den Leserahmen beibehalten (in-frame), den Leserahmen verschoben hat (out-of-frame), oder nicht übersetzte Regionen (UTR) mit codierenden Regionen (CDS) fusioniert sind.

Copy Number Alterations

Gene: ist der Name der Gene mit veränderter Kopienzahl.

CNA: beschreibt die Art der Kopienzahlveränderung dieses Gens. In dieser Tabelle werden ausschließlich **DeepDel** (Verlust aller Kopien) oder **Amp** (sechs oder mehr Kopien) angezeigt.

Annotation: funktioniert ebenso wie die "Annotation"-Spalte in der "Mutations"-Tabelle

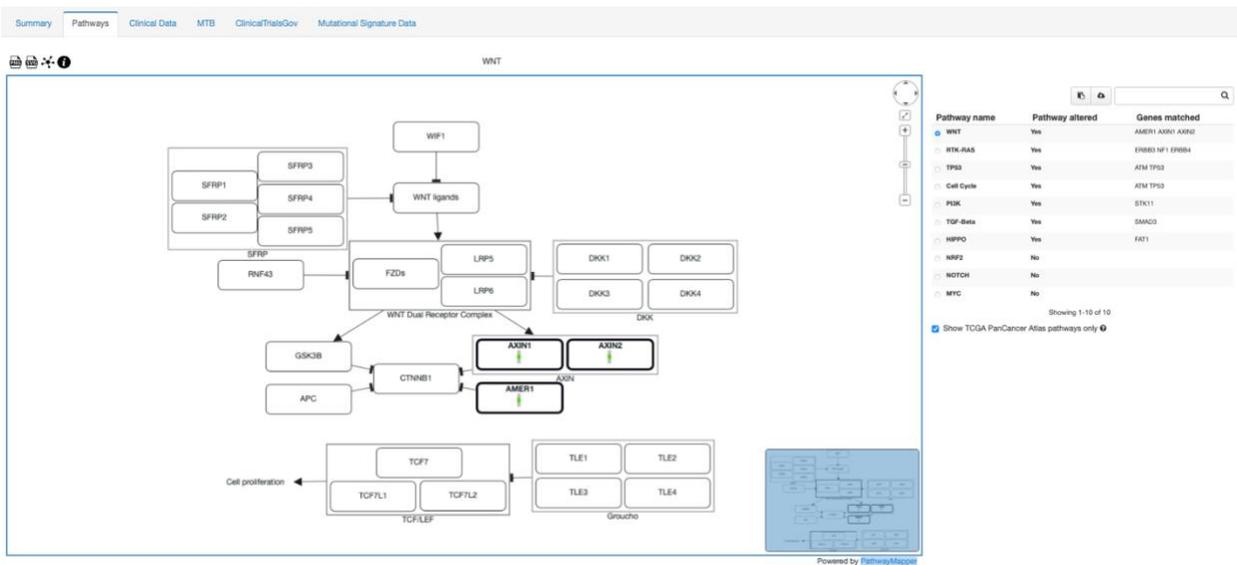
Cytoband: gibt an auf welcher chromosomalen Bande und Unterbande sich der betroffene Locus befindet.

Cohort: kann im Kontext des MTB ignoriert werden. Die Spalte gibt die relative Häufigkeit dieser Kopienzahlveränderung über alle Patienten der gesamten Studie an.

Nutzung der Patientenansicht (weitere Tabs)

Die wesentlichen Ergebnisse der Sequenzierung sind im Summary Tab dargestellt. Hier finden Sie die Erläuterung der weiteren Tabs, die diese Informationen ergänzen.

Pathways



Unter diesem Tab werden die biologischen Pathways dargestellt, an denen die Gene mit Varianten in der jeweiligen Probe beteiligt sind. Die zugrundeliegende Darstellung stammt von [PathwayMapper](#). In der Tabelle auf der rechten Seite kann der jeweilige Pathway ausgewählt werden. Die Pathways in dieser Tabelle sind sortiert nach der Anzahl der Gene mit Varianten in der Probe.

Clinical Data

Summary Pathways **Clinical Data** MTB ClinicalTrialsGov Mutational Signature Data

Patient

Attribute	Value
Age	77
Number of Samples Per Patient	1
Birthdate	1944-07-31
Name	Osman Che Rose

Samples

Attribute	MT21-44611
Mutation Count	35
Entity Experts	Becker, Maas-Bauer
MSI Status	Non-MSI-H
NGS	TSO500
Diagnosis	extrahep. Gallengangs-Ca
HRD Score	11
Ploidy	3.8
Purity	0.12
TMB	14.43

Unter diesem Tab finden Sie alle klinischen Parameter, die für die Patientin/dem Patienten und die damit verbundenen Proben in cBioPortal erfasst worden sind. Die meisten dieser Werte sind auch für alle Patienten unter dem Clinical Data Tab der Studienübersicht dargestellt.

MTB

Summary Pathways Clinical Data **MTB** ClinicalTrialsGov Mutational Signature Data

MTB Sessions

MTB Login + Add MTB Save Data

MTB Info Therapy Recommendations

There are no results.
Showing 0-0 of 0



Unter diesem Tab können MTB-Beschlüsse und Therapieempfehlungen dokumentiert werden. Wir haben uns für die Deaktivierung dieses Tabs entschieden, da hierzu das TOS bereits eine etablierte Lösung hier in Freiburg darstellt.

ClinicalTrialsGov

Summary Pathways Clinical Data MTB **ClinicalTrialsGov** Mutational Signature Data

Select OPTIONAL mutations and additional search keywords... ▾

BRCA2 x ▾

Recruiting x ▾

Germany x ▾

77 x

Male ▾

Select patient location... ▾

Set maximum distance in km

Search

Columns ▾

Status	Matching Criteria	Study Title	Conditions	Interventions	Eligibility Criteria	Locations
Recruiting	<ul style="list-style-type: none">Age is matchingGender is matchingFound keywords: BRCA2	Basket of Baskets: A Modular, Open-label, Phase II, Multicentre Study To Evaluate Targeted Agents in Moleculary Selected Populations With Advanced Solid Tumours	<ul style="list-style-type: none">Advanced Solid Tumor	<ul style="list-style-type: none">Arm 1 - atezolizumab	Show: <input type="checkbox"/>	<ul style="list-style-type: none">Villejuif: Institut Gustave Roussy: undefinedHeidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum (NCT/DKFZ): Baden-WurtembergAmsterdam: Nederland Kanker Instituut (NKI): undefinedBarcelona: Hospital Vall d'Hebron: undefinedStockholm: Karolinska University Hospital Solna: undefined <p>Show More: <input type="checkbox"/></p>

Dieser Tab bietet eine Anbindung an [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) und kann genutzt werden, um gefiltert nach Studien zu suchen, für die einzelne Patienten geeignet wären. Weiterhin kann man hier auch den Status verschiedener Studien abfragen an denen Patienten mit ähnlichen Krankheiten oder Varianten teilnehmen.

Mutational Signature Data

Summary Pathways Clinical Data MTB ClinicalTrialsGov Mutational Signature Data

Mutational Signatures Version: Mutational Signature V2

Mutational Signatures

MT21-44611

Mutational Signature	
AC1	40%
AC12	26%
AC5	13%
AC20	11%
AC3	6%
AC13	2%
AC11	1%
AC2	<1%
AC30	<1%
AC16	<1%
AC28	<1%
AC26	<1%
AC6	<1%

Unter diesem Tab wird aufgeführt wie stark die beobachteten Mutationen einer bestimmten "Mutationssignatur" gemäß COSMIC Mutational Signatures V2 entsprechen. "AC3" entspricht beispielsweise der sogenannten "BRCAness". Eine vollständige Liste und Darstellung der Mutationssignaturen finden Sie hier: https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/signatures_v2/.

und am Ende der Sitzung bitte ausloggen!

Troubleshooting

Bei Problemen mit cBioPortal oder Fragen zu Darstellung und Bedienung der Seite, kontaktieren Sie uns jederzeit gerne via Email (thomas.pauli@uniklinik-freiburg.de oder ibsm.mtb@uniklinik-freiburg.de). Wir freuen uns sehr über Feedback, um somit die Darstellung unserer Ergebnisse und dieses Leitfadens stetig zu verbessern.

Verwendete Soft- und Hardware

cBioPortal ist eine Plattform zur Darstellung von Sequenzierungsergebnissen molekularer Krebsstudien, ursprünglich entwickelt vom Memorial Sloan Kettering Cancer Center (<http://www.cbioportal.org>).

Wir nutzen hier eine modifizierte Version, die im Rahmen der Medizininformatik Initiative (MI-I) im speziellen vom MIRACUM Konsortium im UC3 (From Knowledge to Action – Unterstützung für das Molekulare Tumorboard) entwickelt und veröffentlicht wurde (<https://github.com/buschlab/MIRACUM-cbioportal>). Zum Beispiel enthält diese Version eine Schnittstelle zur Plattform cancerdrugs, um den EMA-Zulassungsstatus für Wirkstoffe abzufragen.

Die Anwendungen laufen in Docker-Containern auf einer vom ZDI bereitgestellten virtuellen Maschine in einer Linux-Umgebung.