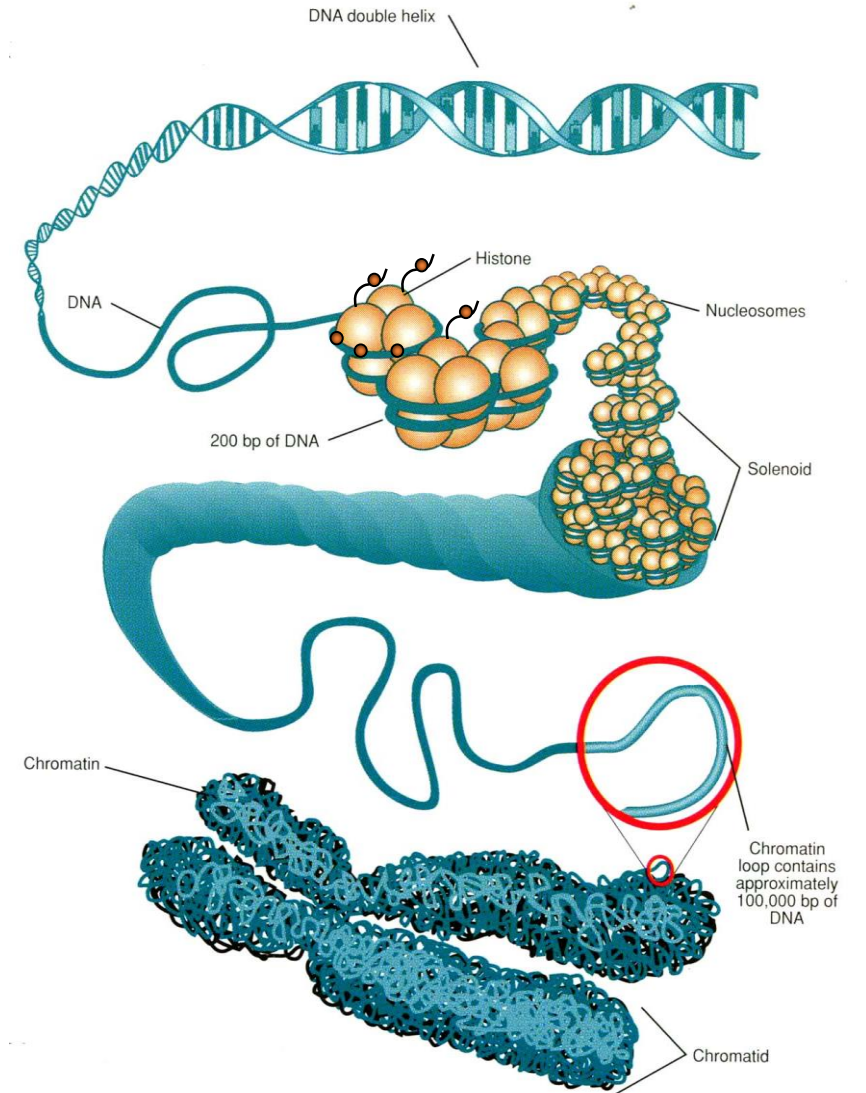


Genetikk og gen-etikk.
Prioriteringsutfordringer ved bruk av
storskala gentesting innen kreftområdet.
- Hva foregår i Helse-Vest?

Bestillerforum 01.11.19

Frode Lindemark, Spesialrådgiver HVHF, Kst.overlege HUS
Anne Kristine Lehmann, Spesialrådgiver HVHF, Overlege HUS



Hva foregår i Helse-Vest?

Genetiske analyser i kreftutredning og -behandling (HUS)

Hva har vi?

Hva brukes de til?

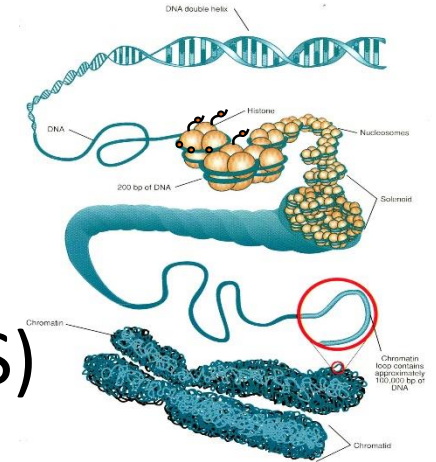
Hva ser klinikerne for seg videre?

Faglige prioriteringsfora

Administrasjon

Klinikk

Forskning



Solide tumores - dagens tilbud om molekylærpatologi

Antall analyser i 2018;

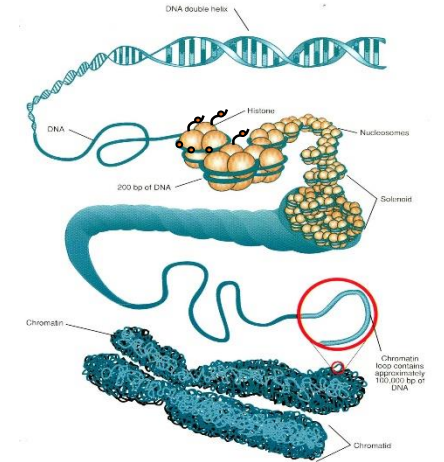
HUS 3700

SUS 950

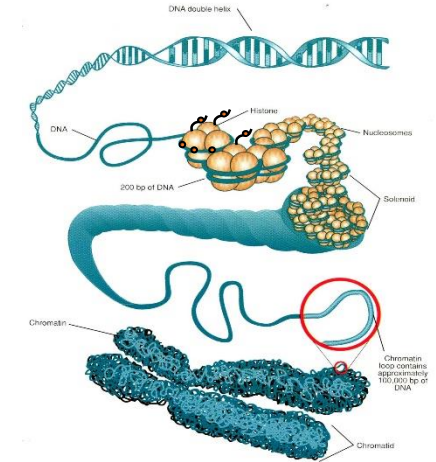
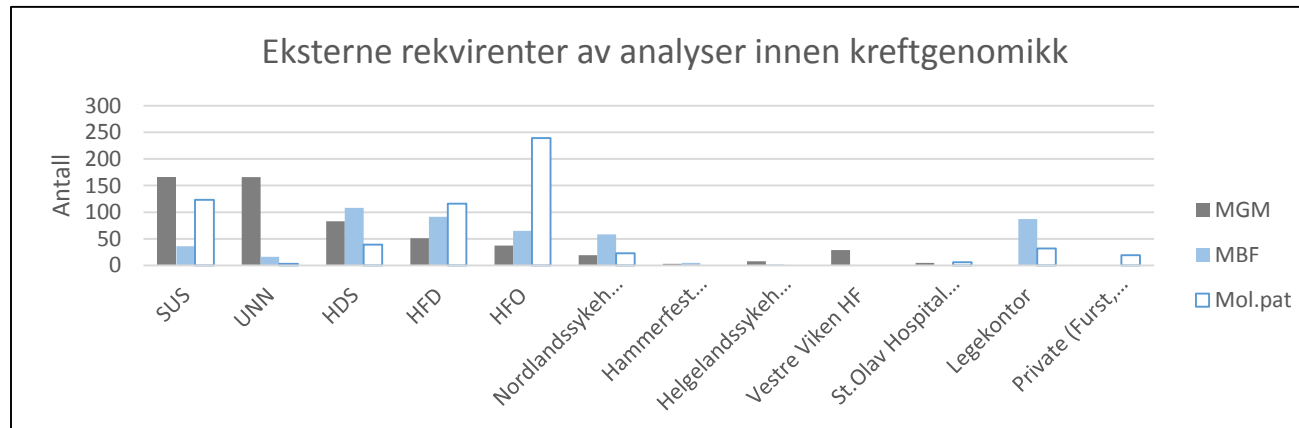
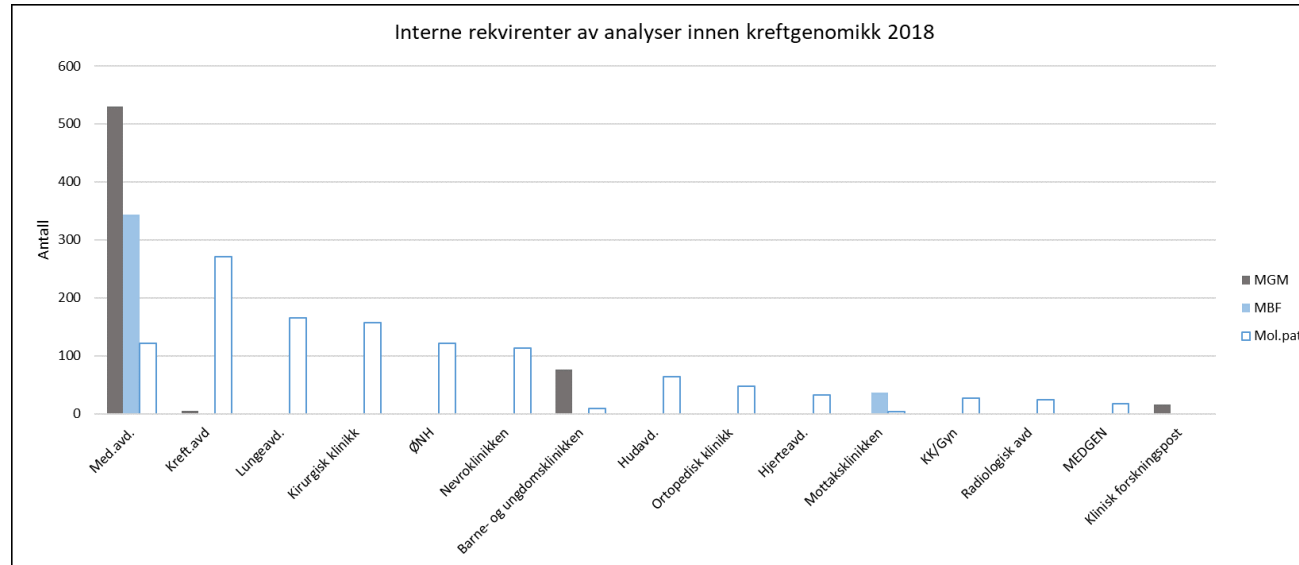
+ Haugesund og Førde

HUS:

Tid før ferdig preanalyse (d)		Tid før ferdig analyse inkl tolkning				
DNA-reins *Omfattar: -Eksterne blokker; lage He-snitt, -tumorvurdering av HE-snitt, -finne FFPE blokker frå arkiv, -snitte/makrodissekere frå glass, -deparafinisering og lysering, -DNA isolering	1-3	Sanger IDH1/IDH2 CTNN1 GNAQ GNAS MYD88 H3F3A og H3F3B DICER VGH KIT PDGFRA EGFR KRAS NRAS BRAF HPV subtyping Mycobacterium tuberculosis Atypiske mycobakterier				
		Fragment B-klon IgH (FR IV-J -region) /IgH DH7 B-klon IgHc (VKFR3-JKJ) IgHc Kde B-klon IgA(FR3-J1/2) T-celle reseptor gamma (γ) T-celle reseptor beta (β) Mikrosatelitt stabilitet BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27 MLH1 1P19Q HHPV- multiplex MCL t(11;14) FCL t(11;18) ID- bestemmelse Entrogen: KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, AKT1 Entrogen: EGFR Atypisk liposarkom: MDM2/CDK4 TruSight Tumor 15: EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, KIT, PDGFRA (vanlegaste)				
		Sanntids PCR Entrogen: KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, AKT1 Entrogen: EGFR Atypisk liposarkom: MDM2/CDK4				
		NGS TruSight Tumor 15: EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, KIT, PDGFRA (vanlegaste)				
		RNA-reins *Omfattar: -Eksterne blokker; lage He-snitt, -tumorvurdering av HE-snitt, -finne FFPE blokker frå arkiv, -snitte/makrodissekere frå glass, -deparafinisering og lysering, -RNA isolering	1-3	Sanger EWS/FLI t(11;22) SYT/SSX t(X;18) PAX/FKHR t(2;13) EWS-ATF1 t(12;22) FUS/DDIT3 t(12;16) FUS-CREB t(7;16)		
				FISH *Omfattar: -Snitt på glass (immun), -tumorvurdering av HE-snitt (molpat -patologi).	1-3	BCL-2 (18q21) Follikulært lymfom BCL-6 (3q27) Follikulært lymfom CCND1 (11q13) Mantelcelle lymfom MYC (8q24) Burkitt lymfom MYC/IgH (8q24/14q32/cep8) Burkitt lymfom DUSP22/IRF4 (6p25.3) Anaplastisk storcellet lymfom 1p19q (1p36/1q25, 19p13/19q13) Oligodendrogliomer EGFR (7p12/CEP7) Glioblastom EWSR1 (22q12) Ewings, klarcellet sarkom SS18 (18q11) Synovialt sarkom FOXO1 (13q11) Alveolært Rhabdomyosarcom TFE3 (Xp11.2) Nyrecelle karsinom / Alveolært bløtvevssarkom DDIT3 (12q13) Myxoid Sarcom COL1A1/PDGFB (17q21/22q13) Dermatofibrosarcoma protuberans PDGFB (22q13) Dermatofibrosarcoma protuberans USP6 (17p13) Nodulær fasciitt Aneurysmal bencyste MDM2 (12q15) Atypisk lipom/ liposarcom MYC/CEN8 (8q24) Angiosarcoma FUS (16p11) LGFMS/Myxoid sarcom ALK (2p23) Ikke-småcellet/Adenokarsinom ROS (6q22) Ikke-småcellet/Adenokarsinom



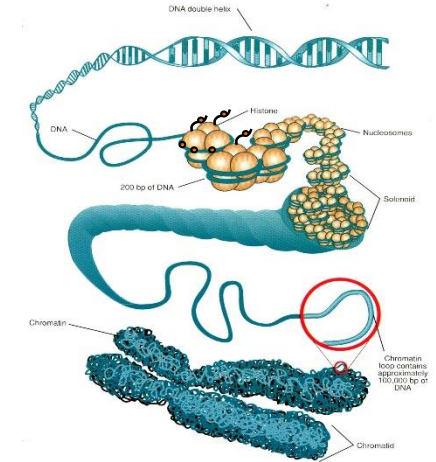
Kreftgenomikkanalyser v/HUS - rekvirenter



Per i dag ved tre HUS-laboratorier
 Avd. for patologi, Seksjon for mol.pat.
 Avdeling for medisinsk genetikk
 Avd. med.biokjemi og farmakologi

-> 2020: Seksjon for kreftgenomikk

Kreftgenomikkanalyser - årsaker til prøvetaking



Klinisk konsekvens (lokal behandling)

Kliniske studier: legemiddelutprøving nasjonalt/internasjonalt

Selvfinansiert behandling (evt. via privat forsikring)

- norske, private medisinske sentre
- utenlands

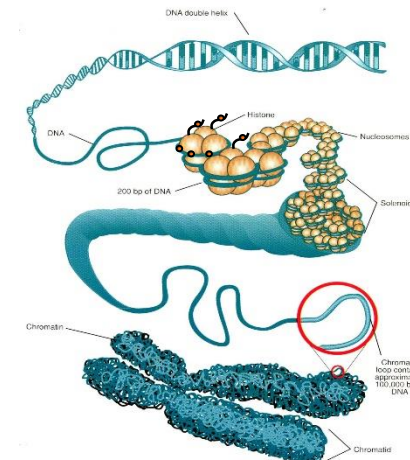
Benyttelse av unntaksregelen (brukstillatelse i påvente av godkjenning)

+ pre-kliniske studier: basalforskning, biomarkører

Genetiske analyser i bruk ved Kreftavd. (HUS)

1p/19q delesjon: gliomer
CCND1: brystkreft, endometriekreft
EWSR1: Ewing sarkom
FOXO1: rhabdomyosarkom
MDM2: flere tumorformer, særlig liposarkom
PDGFB: sarkom
SS18: synovialt sarkom
TFE3: nyrekreft
USP6: spindelcelle svulster (sarkom, fasceitt)
HPV: hode-halskreft, gyn. cancer
MGMT-metylering: gliomer
Mikrosatelitt instabilitet (MSI)#: colorectal/andre GI-svulster
DICER1: pediatriske svulster
H3F3 A/B: gliomer
IDH1/2: gliomer
CTNNB1: medulloblastom (vesentlig pediatriske pasienter)
KRAS-mutasjoner: colorectal kreft
BRAF: melanom, ca. coli, thyroidea
PIKCA: brystkreft
C-KIT, PFGRFRA: GIST-svulster i GI-traktus
Translokasjon (11;12): Ewing sarkom og PNET
Translokasjon (12;16): liposarkom
Translokasjon (12;22): klarcelle sarkom
Translokasjon t(7;16)/t(11;16): fibromyxoid sarkom
Translokasjon t(X;18): synovialt sarkom
Translokasjon (14;18): lymfom
BCL2 og BCL-6: lymfom
MYC: lymfom
MYC/IGH: lymfom

Høy mutasjons-
frekvens indikerer nytte
av immunterapi



-> 500 genes panel?

Genetiske analyser ved leukemier

Medisinsk avdeling, Hematologisk seksjon, HUS

Bruk:

Diagnose
Risikostratifisering med
behandlingskonsekvens,
inkl. **KLINISKE STUDIER**
Effektmonitorering

Akutt myelogen leukemi (AML)

Kompleks karyotype

Monosomal karyotype

t(15;17)

t(8;21)

inv16 / t(16;16)

11q23 abn.

(t(9;11), t(11;19), t(10;11), t(6;11), t(9;11), annen 11q23)

3q26 (EVI1) abn. (inv3 / t(3;3), t(2;3), annen t(3q26)/EVI1 rear)

t(6;9)

Abn 5 type (del(5q), monosomi 5, add(5q), annen abn(5q))

Abn 7 type (del(7q), monosomi 7, add(7q), annen abn(7q))

-17 (abn(17p), t(1;22), trisomi 8, andre)

AML1-ETO (RUNX1/RUNX1T1); t(8;21)

CBFB-MYH11, inv(16) / t(16;16)

PML-RAR α ; t(15;17)

MLL rear/mutasjon

(MLLT3(AF9)-MLL; t(9;11), MLLT4(AF6)-MLL; t(6;11), ELL-MLL; t(11;19),

MLLT1(ENL)-MLL; t(11;19), MLLT10(AF10)-MLL; t(10;11))

DEK-NUP214(CAN); t(6;9)

NPM1 mutasjon

CEBPA mutasjon

FLT3 ITD

Myelodysplastisk syndrom (MDS)

Kompleks karyotype

del Y (-Y)

Abn 5 type

(del5q (5q-), annen abn(5q))

del 20q (20q-)

Abn 7 type

(del7q (7q-), annen abn(7q))

Abn 3 type

Inv(3), t(3q;3q), del(3q), annen abn 3)

del11q

trisomi 8

trisomi 19

i(17q)

Kronisk myelogen leukemi (KML)

Translokasjon (9;22)

bcr-abl

Akutt lymfatisk leukemi (ALL)

Kompleks karyotype

t(9;22)

11q23 abn.

(t(4;11), andre 11q23)

t(12;21)

Hypo/hyperdiploidy

(ant.kromosomer, t(5;14)(q31;q32), t(1;19), trisomi 8)

BCR-ABL; t(9;22)(q34;q11.2)

MLL rear/mutasjon

(AFF1(AF4)-MLL; t(4;11)(q21;q23), MLLT1(ENL)-MLL;

t(11;19)(q23;p13.3), MLLT3(AF9)-MLL;

t(9;11)(p22;q23), annen MLL rear)

TEL(ETV6)-AML1(RUNX1); t(12;21)

TCF3-PBX1; t(1;19)

IKZF1 (IKAROS)

CEBPA mutasjon

BARNEKREFT	Genetiske analyser med behandlingsmessig konsekvens	Genetiske analyser med antatt snarlig nytteverdi i valg av godkjent behandling	Genetiske analyser som antyder nytte av foreløpig ikke godkjent behandling	Genetiske analyser til bruk i forskning	Ønske om nye analyser
Neuroblastomer					Mutasjonsanalyser sentralisert til radiumhospitalet. Skal utvides i forbindelse med ny behandlingsprotokoll (HR NBL 2.0)
AML	Flt3-ITD, NPM1, PML-RARA, kimerisme				
MDS	Kromosomavvik, monosomi 7/del7, GATA2 (germline), SAMD9/SAMD9L (germline), kimerisme				
KML	BCR-ABL1				
ML-Downs	GATA1				
ALL	Hyperploidi, hypoploidi, mikrolelesjoner, iAmp(21), KMT2A rearr, t(9;22) BCR-ABL1, t(17;19) TCF3-HLF, t(12;21) ETV6-RUNX1, ABL1 rear, ABL2 rear, CSF1R rearr, PDGFRB rearr, IgH/TCR klonalitet (MRD, kimerisme)				
Lymfomer	Flere translokasjonsundersøkelser inkl t(8;14) ved Burkitt lymfom				
CNS svulster	BRAF mutasjon, EGFR, IDH1/2, MGMT promoter, TERT, H3F3A (noen ved OUS)				
Ben- og bløtvevssarkomer	FISH analyser av ulike translokasjoner som har betydning for behandlingsvalg og prognose (f.eks FOXO-1/PAX3/7 ved Rhabdomyosarkom, EWSR1 ved ulike bløtvevssarkomer)				
Solide svulster utenfor CNS, relaps			*		

*** INFORM 2.0 studien
(residiv, Norge høsten 2019)**

Analyses included:

- 1) 850K methylation array with diagnostic clustering and calculation of copy number profile**
- 2) Gene Panel Sequencing with germ line correction of 130 tumor relevant genes**
- 3) immunohistochemical staining to test tactivation of potentially targetable pathways MAPK, PI3K and mTOR, as well as PD-L1**

GYNEKOLOGISK KREFT	Genetiske analyser med behandlingmessig konsekvens	Genetiske analyser med antatt snarlig nytteverdi i valg av godkjent behandling	Genetiske analyser som antyder nytte av foreløpig ikke godkjent behandling	Genetiske analyser til bruk i forskning	Ønske om nye analyser
Ovarialcancer PARP-hemmere (HGSOC) MEK-hemmere (LGSOC) PIK3 inhibitor og MEK hemmere (clear cell tumorer)	BRCA1/2 germline og #somatisk	#Panel for gener med BRCA-lignende aktivitet	#RAD51C, RAD51D, PTEN, RB1 og BRIP1 KRAS, NRAS, og BRAF	#ARID1A og PIK3CA	#BRCA1/2 somatisk
Endometriecancer (vil bli brukt til risikostratifisering) Både MSIhigh og POLY gruppen skal nok på sikt at imminterapi ved avansert sykdom på diagnosetidspunktet eller ved residiv			MSI Kopitalls analyse TP53 #POLY (targeted sekvensering av eksom 9-11)		#POLY (targeted sekvensering av eksom 9-11)
Cervix cancer	-	-	-	-	-
Vulva cancer	-	-	-	-	-

LUNGEKREFT	Genetiske analyser med behandlingmessig konsekvens	Genetiske analyser med antatt snarlig nytteverdi i valg av godkjent behandling	Genetiske analyser som antyder nytte av foreløpig ikke godkjent behandling	Genetiske analyser til bruk i forskning	Ønske om nye analyser
Småcellet lungecancer					
Ikke-småcellet lungecancer	PD-L1, ROS-1, ALK og EGFR, BRAF	T790m, TRK,	MET, RET; ERBB (HER2), KRAS (gjøres?) og NTREK		

Arenaer for prioritering innen kreft/personilpasset terapi

Medisinske fagmiljøer (premisser, valg og bruk)

- Grupper av fagfolk lager diagnosespesifikke panel i mange (stadig flere) fagområder
Eks. hematologi: myeloid panel og ALL-panel (AllTogether behandlingsstudie)
lunge: NGS panel

Ledelse/administrasjon (kvalitetsstyring, overordnede prioriteringsbeslutninger, ressursbruk)

- Legemidler: HUS Kjernegruppe for legemidler (innkjøp, LIS-avtaler, økonomistyring)
- Metoder inkl. utstyr: Regionalt kompetansemiljø for metodevurderinger
- Fagdirektør: Enkelt saker unntaksordningen i Nye metoder.
- Leder kliniske avdelinger

Møtepunkt medisinskfaglig - kvalitetsfaglig kompetanse? Få.

- Klinisk etikkomite (KEK)
- Forskningsmiljøer
 - Senter for fremragende forskning CCBio, ELSA (etiske, juridiske og sosiale aspekter av kreftforskning og behandling)
 - Institutt for global helse og samfunnsmedisin, BCEPS
 - Mohn kreftforskningslaboratorium
- Bioteknologirådet flytter til Bergen i januar 2020.

