

Genetisk diagnostik

– en förutsättning för effektiv cancerbehandling

Närhet till genetisk analys och molekylär kompetens ger cancerläkaren en effektiv komplett diagnostik vilket möter både dagens och framtidens ökade behov av kunskap inför målinriktad cancerbehandling.

Inom Region Kalmar län har man sedan 2019 etablerat ny genetisk teknik (NGS) för att tillsammans med patologer, molekylärbiologer och onkologer kunna erbjuda en mer komplett cancerdiagnostik för regionens cancerpatienter. Här beskrivs ambitioner och arbetssätt av docent **Fredrik Enlund**, molekylärbiolog **Carola Andersson** och överläkare **Magnus Lagerlund**.

Cancer är en genetisk cellsignal-sjukdom som påverkas av mutationer i cancercellens DNA och RNA. Mutationerna påverkar cellens kommunikation med andra celler. En tumör kan innehålla flera olika kloner, med flera tusen olika genetiska mutationer i varje cell, vilket gör sjukdomen så svår att behandla. Från ett "singel-cell-perspektiv" har cancercellen ett överlevnadsförsprång, men från ett patientperspektiv är den en förfärlig inkräktare som ibland dödar sin värd.

Med modern genetisk analysteknik som Next Generation Sequencing (NGS) kan cancercellens genetiska profil kartläggas på ett sätt som tidigare inte varit möjligt. Tekniken utför vid ett och samma tillfälle analys av flera tusen genetiska förändringar och tar bara ett par dagar att utföra. Man kan studera DNA-mutationer, RNA-förändringar, fusionsgener och även kromosomförändringar (se nedan).

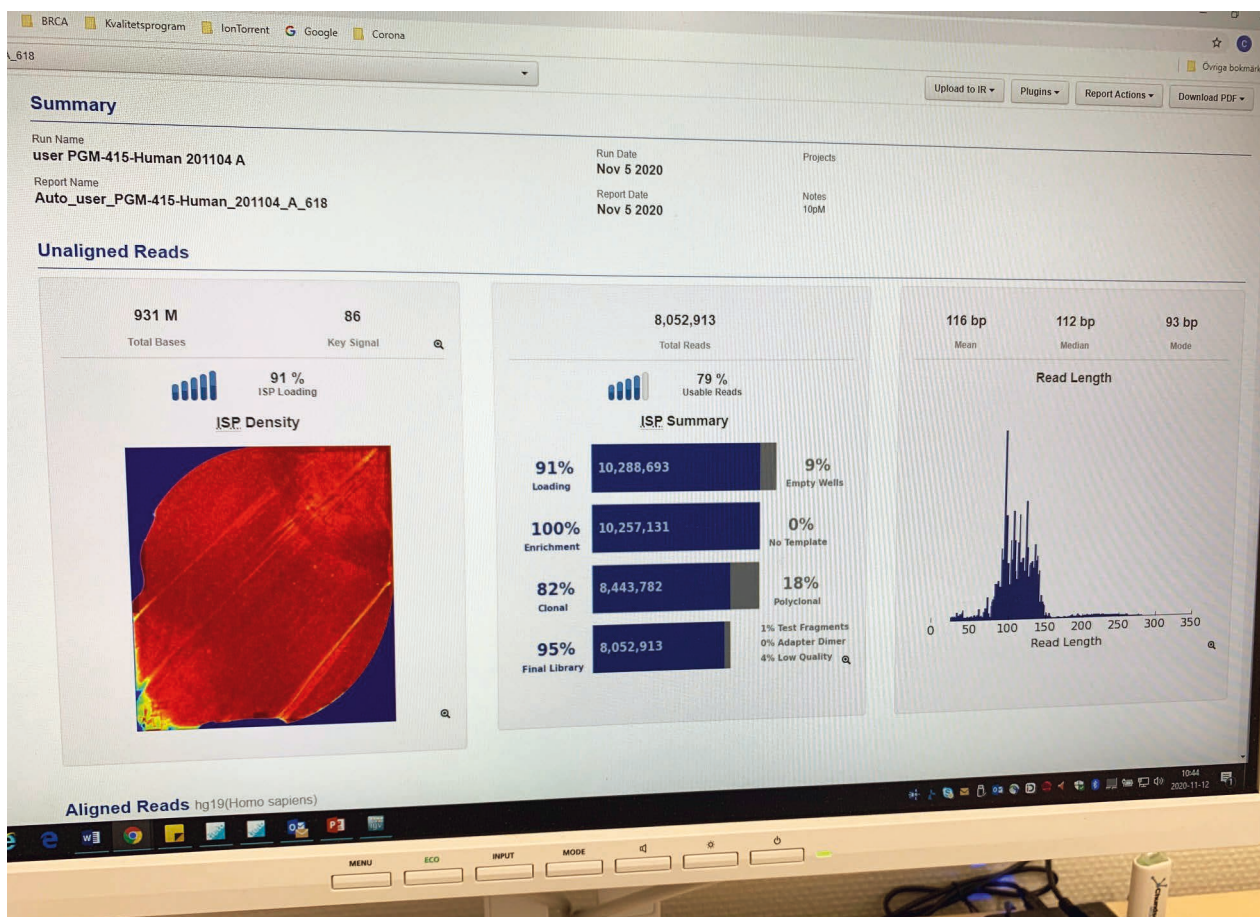
Flera tumörsjukdomar kan nu mer detaljerat karaktäriseras i olika undergrupper beroende på tumörens genetiska mutationsmönster. Det gör att man kan särskilja flera olika undergrupper i en tumörtyp och rikta målstyrd cancerbehandling till de patientgrupper där man har mest nytta.

Genom att förstå den enskilda cancercellens unika signalmönster och lära känna vilka genetiska mutationer som tumören utnyttjar för att öka sin celledningstakt (proliferation) kan vi även få information om cancers svagheter. Cancercellen blir ofta beroende av en specifik signalväg, vilket är både en styrka, men också dess svaghet. Cancercellen blir beroende av sin aktiverade signalväg ("*oncogene addicted*"), vilket gör att den hindras då vi stryper signaleringen med målstyrda cancerbehandlingar. Genetisk kartläggning av cancercellens DNA eller RNA ger sjukvården ökade möjligheter att be-

kämpa tumören med målstyrda terapier som mer specifikt slår mot varje tumörklon. Behandlingen är effektiv i tumörer som uppvisar "rätt" genetiska förändringar, men verkningslös i "fel" tumörklon – allt beroende på cancercellens genetiska signatur.

Nyckeln till att kunna förutse vilken patient som ska behandlas med målinriktad cancerbehandling finns ofta i tumörcellens DNA/RNA.

Med nya genetiska tekniker (till exempel NGS – Next generation sequencing) kan man studera flera hundra eller tusentals cancerspecifika mutationer i en och samma analys. Tekniken kan även användas för att studera förändringar på kromosomnivå. Exempelvis amplifieringar av *HER2*-genen ("Copy Number variations" – CNV) i bröst- eller ventrikeltumörer eller fusionsgener (då två gener slås samman) som är vanligt förekommande i hematologiska tumörer (AML, KML), men



Varje NGS-analys genererar mycket data (250 GB) som behöver hanteras i speciella programvaror. I översiktsskärmen till programmet ser man till exempel laddningsgrad (91 procent) och hur många läsningar (8.052.913 st) som har utförts i den unika NGS-analysen.

” **NGS-tekniken används i klinisk rutin vid alla landets universitetskliniker, men även inom sjukvården i Region Halland och Region Kalmar län.**

även förekommer i solida tumörtyper som till exempel EML4-ALK fusionen i lungcancer.

Genetiska analyser är sedan flera år en självklar del i tumördiagnostiken och är inskrivet i många av vårdprogrammen. NGS-tekniken används i klinisk rutin vid alla landets universitetskliniker, men även inom sjukvården i Region Halland och Region Kalmar län. Flera tumörgrupper är rutinmässigt testade för karaktäristiska genförändringar i tumör-DNA, till exempel generna *BRAF* och *KIT* för malignt melanom, *EGFR* för lungcancer, *RAS* och *RAF* i kolorektalcancer och snart även mutationer i

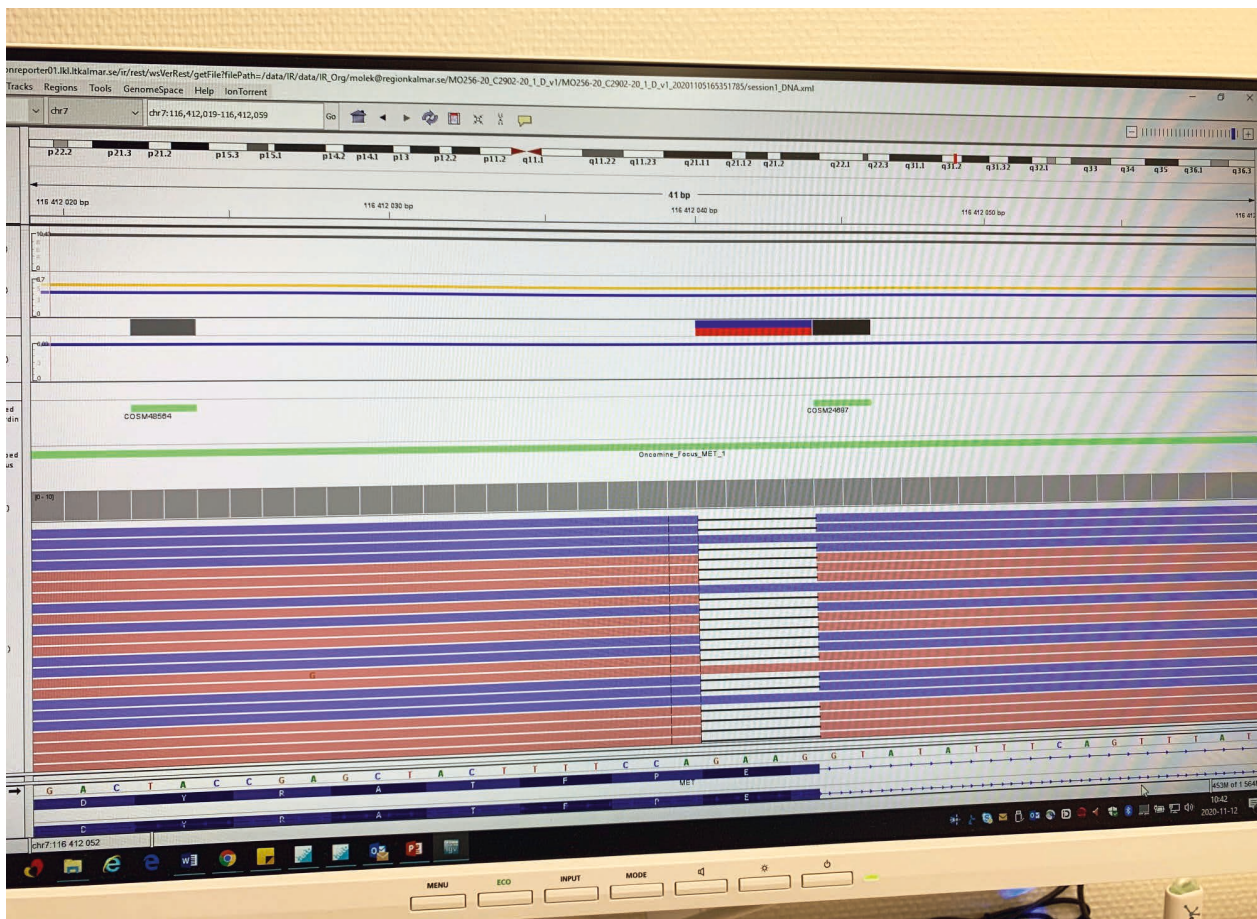
PIK3CA-genen i bröstcancer. Med mikroskopet når vi till ett cellulärt plan för att avgöra vilken vävnad och morfologi som finns i provet, men under ytan i cellkärnans DNA/RNA finns en ytterligare dimension.

GENETISK DIAGNOSTIK PÅ LÄNSSJUKHUS

Region Kalmar län är en av Sveriges minsta sjukvårdsregioner med cirka 250 000 invånare. I regionen har vi sedan 1 juni 2019 använt oss av NGS-tekniken för genetisk diagnostik av flera solida tumörformer. I första hand är det behandlingsprediktiva DNA/RNA-förändringar som analyseras,

men tekniken har även använts till att utreda ursprung från metastaserade tumörer. Molekylärpatologin är ett komplement till traditionell histopatologi och ger ofta en fördjupad analys av cancercellens avvikande signalmönster i syfte att tjäna som behandlingsvägledning för målstyrd cancerterapi.

Förutom det molekylärgenetiska svaret har vi även stärkt den lokala genetiska kompetensen, vilket kan vara en brygga mellan den behandlande läkaren och det laborativa svaret. För att tolka ett NGS-svar kan kliniker och diagnostiker ibland behöva diskutera med en molekylärbiolog vilka genetiska analyser som skulle kunna utföras för unika tumörtyper. Kunskapen om genetiska biomarkörer för tumörsjukdomar är ständigt expanderade och kräver specialistkompetens. Inom Sverige finns även ett interaktivt och välfungerande nätverk mellan de molekylärpatologiska laboratorerna (SMP – Svensk Molekylär Patologi).



Analysen kan till exempel påvisa punktmutationer eller deletioner i cancercellens DNA. Det krävs en datorvana och erfarenhet för att kunna analysera och tolka NGS-resultaten.

Cancerläkare har redan haft stor nytta av att ha en nära tillgång till NGS i vår region. Exempelvis att vi har svar på BRAF/KIT-analysen med införandet av reflextestning av alla körtelpositiva melanom redan vid postoperativa MDK (2 veckor efter operation) och det hjälper oss att fatta bättre beslut om behandlingsrekommendationer till våra patienter. Att ha NGS och teamet med molekylärgenetiker runt omkring oss har även vid svårare fall varit en stor tillgång i diskussionerna om diagnos och valet av behandling. Med införandet av NGS ser vi som onkologer i Kalmar att vi är väl rustade för att vara med i den snabba utvecklingen i individualiserad behandling (personalized medicin) utifrån tumörernas genuttryck vilket kommer få en allt större betydelse i val av behandlingar framöver.

LABORATORIETS TRE GRUNDPELARE

Det är inte självklart att så relativt komplicerade kliniska genetiska analy-

” Med införandet av NGS ser vi som onkologer i Kalmar att vi är väl rustade för att vara med i den snabba utvecklingen i individualiserad behandling (personalized medicin) utifrån tumörernas genuttryck vilket kommer få en allt större betydelse i val av behandlingar framöver.

ser ska utföras de-centraliserat i region-sjukvård. Så beslutet att använda NGS-tekniken var därför nog avvägt inom Region Kalmar län.

Inom all diagnostisk (laborativ) verksamhet finns tre grundpelare som alltid bör beaktas vid uppsättande av ny diagnostik och teknik.

1. Analysen som utförs måste hålla en hög kvalitet. Både specificitet och sen-

sitivitet måste vara tillräckligt hög (gärna mycket nära 100 procent). Ett felaktigt provsvar är värdelöst och ibland direkt livsfarligt. Därför måste alla analyser regelbundet kvalitetstestas genom att man deltar i kvalitetsprogram med blindanalys av slumpvisa kontrollprover. Laboratoriet i Kalmar deltar i regelbundna kvalitetskontroller för flera olika genetiska biomarkörer i solida tumörer.

2. Den andra viktiga faktorn är tid. Ett provsvar som levereras i fel tid (ofta för sent) är inte av lika stort värde för patienten. Kanske har man från kliniken redan fått påbörja en behandling i väntan på provsvar, vilket både kan vara skadligt, men framförallt kostsamt för sjukvården. Kraven från de standardiserade vårdförloppen (SVF) är ofta tidsberoende med syfte att få en snabbare behandlingsstart med rätt effektiva behandling, men framförallt att minska den psykiska oron som patienten ofta känner inför en väntande cancerbehandling.

Tack vare effektiva processer och provflöden har Klinisk Patologi i Kalmar korta svarstider för flera tumörtyper där man även inkluderar det molekylärpatologiska svaret. Vi NGS-analyserar cancerproverna en gång per vecka och har en medelsvarstid på cirka nio arbetsdagar.

3. Den tredje faktorn är kostnadseffektivitet. Sjukvården måste alltid väga kostnaden för att utföra analysen lokalt eller att välja att skicka provet till ett mer kostnadseffektivt laboratorium. Vi som arbetar i sjukvård har en skyldighet att förvalta skattemedel så effektivt som möjligt. Om en analys blir dyrare att utföra lokalt, kanske på grund av dyra investeringar för instrument, eller om antalet analyserade prover blir för lågt (dyra startkostnader) och man kan få samma kvalitet och provsvar inom rätt tid så bör provet skickas för analys.

I Region Kalmar län NGS-analyserar vi tumörprover en gång per vecka

med cirka tre–åtta prover vid varje tillfälle. Vid minst tre prover har vi en kostnadseffektivitet i att NGS-analysera proverna i Kalmar. Från att vi etablerade NGS-analysen Region Kalmar län från 1 juli 2019 har vi hittills utfört cirka 350 genetiska canceranalyser (i fallande antal: lungcancer (170), kolorektalcancer (112), malignt melanom (60), GIST-tumörer (2) och frågeställningar med okänd primärtumör (5)).

Ibland kan man i kliniken göra avsteg från kostnadseffektivitet då man känner att det medicinska behovet av till exempel tidseffektiva svar överväger. Men skillnaderna i kostnad bör inte vara för stora.

För forskningsstudier finns förstås andra värderingar än ovan där den vetenskapliga nyttan måste värderas. Den kvalitativa aspekten kan dock inte bortförhandlas.

STORSKALIG GENSEKVENSERING

I Sverige, liksom i andra europeiska länder, finns det storskaliga genetiska initiativ (Genomic Medicine Sweden – GMS) som använder den nya NGS-tekniken för att bland annat kartlägga cancergenomet. Fullt utvecklat kommer det att innebära en markant fördjupad tumördiagnostik där breda cancerpaneler med upp till 500 gener eller helgenom kan analyseras. Dessa typer av genetiska undersökningar kräver (idag) en större typ av utrustning och kommer förmodligen att centraliseras till ett par orter i Sverige. Många av de fördjupande cancergenetiska analyserna har ett ännu mer forskningsrelaterat syfte.

Region Kalmar län samarbetar med den lokala GMC (Genomic Medicine Center) organisationen med Universitetssjukhuset i Linköping som central part. Här samlas kunskap och utrustning för att möta det fördjupande behovet av genetisk diagnostik inom Sydöstra sjukvårdsregionen (SÖSR). Ett tätt samarbete inom sjukvårdsregionen är förstås centralt där vi bidrar till att ge patienten bästa möjliga förutsättning för effektiv vård. Inom Sydöstra sjukvårdsregionen samverkar vi för att tillsammans utveckla den genetiska diagnostiken för att kunna erbjuda ännu bättre diagnostik för cancerpatienterna.

KONKLUSION

- Cancer är en genetisk cellsignalsjukdom och genetisk diagnostik är essentiell för effektiv cancerbehandling.

- Närhet till genetisk analys och molekylär kompetens ger cancerläkaren en effektiv komplett diagnostik vilket möter både dagens och framtidens ökade behov av kunskap inför målinriktad cancerbehandling.

- Inom sydöstra sjukvårdsregionen med tre sjukvårdsregioner (Östergötland, Jönköping och Kalmar) vill vi tillsammans utveckla den laborativa genetiska cancerdiagnostiken.

FREDRIK ENLUND, DOCENT I GENETIK OCH CHEF DIAGNOSTISKT CENTRUM I REGION KALMAR, FREDRIK.ENLUND@REGIONKALMAR.SE



CAROLA ANDERSSON, MOLEKYLÄRBIOLOG, KLINISK PATOLOGI I KALMAR, CAROLA.E.ANDERSSON@REGIONKALMAR.SE



MAGNUS LAGERLUND, ÖVERLÄKARE ONKOLOGEN LÄNSSJUKHUSET I KALMAR, MAGNUS.LAGERLUND@REGIONKALMAR.SE

