**OVERSIKT**

**Utprøvende behandlingsmulighet ved avansert kreft, biomarkører definert**

**InPreD/nasjonalt Mol-MDT møte, Juni 2023**

Enkel oversikt over biomarkører som kan gi mulighet for utprøvende behandling i Norge (vurderes ved Nasjonalt molekylært tumor board; Mol-MDT). Vurderingsgrunnlaget er resultat fra utvidet molekylær analyse, for tiden TSO500 (DNA og RNA).

Behandling i IMPRESS-Norway kan utløses av en rekke biomarkører. Definisjon av disse og restriksjoner for de ulike behandlingskohortene i studien er oppsummert i en egen IMPRESS-Norway biomarkørmatrise (vedlagt).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Biomarkør** | **Studier** | **Kommentar** |
| **Komplekse /sammensatte biomarkører:** |  |  |
| SHH pathway (Hedgehog) | IMPRESS | Flere gener, SMO, PTCH1, men se IMPRESS biomarkørmatrise |
| Tumor mutational burden (TMB) | IMPRESS | TMB>16 Mut/Mb |
| Tumor mutational burden (TMB) | MSD (MK3475-158) | TMB>10 Mut/Mb. Må valideres av studie med ekstern test. NB: tumores med TMB like over 10 faller ofte under 10 ved ekstern test. Studien er pt. lukket for pasienter med kolorektal- og brystkreft |
| Tumor mutation load(TML) | IMPRESS | TML > 140 (helgenom data); Se Impress biomarkørmatrise |
| MSI (mikrosatellitt ustabilitet) | IMPRESS | 140 mikrosatellitt sites måles |
| MSI (mikrosatellitt ustabilitet)(dMMR | MSD (MK3475-158) | Kolangiokarsinom, ventrikkel- og tynntarmskreft (immunhistokjemi MLH1, MSH2, MSH6 eller PMS2) og/eller PCR med Bethesda panel |
| **Enkelt-gen biomarkører\*:** |  |  |
| ALK; aktiverende fusjoner | IMPRESS |  |
| BRCA1/2; biallelisk tap | IMPRESS | Stage III |
| BRAF ; aktiverende fusjoner | IMPRESS |  |
| BRAF-nonV600E; klasse II | IMPRESS |  |
| BRAF V600E/D/K/R | IMPRESS |  |
| CSF1R; aktiverende fusjoner | IMPRESS |  |
| EGFR; ex20del | Takeda, Compassionate use | Lunge  |
| FGFR1/2/3; aktiverende mut og fusjoner, (amplifikasjon) | Janssen, Compassionate use | Usikkert om amplifikasjon kvalifiserer. Individuell vurdering av FGFR-relatert biomarkør av hver pasient  |
| FGFR1/2/3; aktiverende mut og fusjoner | IMPRESS |  |
| GNA11; aktiverende mut | IMPRESS |  |
| GNAQ; aktiverende mut | IMPRESS |  |
| GNAS; aktiverende mut | IMPRESS |  |
| ERBB2; aktiverende mut og amp | IMPRESS | Kopitall > 6 for amp |
| HER2; overuttryk; IHC3+ | IMPRESS |  |
| HRAS; aktiverende mut | IMPRESS |  |
| KIT; aktiverende mut | IMPRESS |  |
| 4q12 amp (KIT/PDGFRA/KDR) |  | Kopitall > 6 for amp |
| KRAS G12C | Roche/Genentech | Flere krefttyper (NSCLC, CRC, solid tumors) |
| LZTR1; Biallelisk tap | IMPRESS |  |
| MAP2K1/2; aktiverende mut | IMPRESS |  |
| MAP2K4/MAP3K1; biallelisk tap | IMPRESS |  |
| MDM2; amp | Brightline-2 | Kolangiokarsinom og pancreasca. MDM2 kopitall ≥ 8 (og TP53 wt). Studie vil forhåpentligvis åpne i løpet av Q3 |
| METex14 skipping | IMPRESS |  |
| MET; aktiverende mut og fusjoner, amp | IMPRESS | Kopitall > 6 for amp |
| NF1; inaktiverende mut | IMPRESS | High grade glioma |
| NRAS; aktiverende mut | IMPRESS |  |
| NRG1; aktiverende fusjoner | eNRGy studien | Pancreascancer (KRAS wt), NSCLC (EGFR/KRAS/ALK/ROS1 wt) eller andre «solid tumors» |
| NTRK amp | IMPRESS |  |
| 9p24.1 amp (PDL1, PDL2, JAK2)  | IMPRESS |  |
| PIK3CA aktiverende mut og amp | IMPRESS | Krever dobbel-hit for enkelte tumor typer |
| POLE; biallelisk tap | IMPRESS |  |
| PTCH1; inaktiverende mut | IMPRESS |  |
| PTEN; biallelisk tap | IMPRESS |  |
| RET; aktiverende mut og fusjoner | IMPRESS |  |
| ROS1; aktiverende fusjoner | IMPRESS |  |
| SMARCB1/SMARCA4; biallelisk tap | Ipsen/Epizyme | Tazemetostat EAP, individuell vurdering |
| SMO; aktiverende mut | IMPRESS |  |
| **Testresultat som gir diagnostisk informasjon (med beh. konsekvens)****(= endret diagnose)** |  | Informasjon utover utførte rutine molpat analyser: Ca. mamma, ovarii, sarcoma |
|  |  |  |

\*Mange mindre genpanel inneholder en del av genene, men ikke alle dekker samtlige kodende områder (exoner). Mange sykehus gjør bare mutasjons-spesifikk analyse (spesielt KRAS G12C, EGFR ex20, BRAF V600 mutasjoner og MSI), og bare innenfor gitte tumorgruppene og ikke på tvers av diagnoser.