



## NGS diagnostikk innen kreft (somatiske forandringer) - Rapport fra kartlegging (AS-IS)

Versjon 1.0

September 2020

## Innhold

Sammendrag .....	2
1. Bakgrunn.....	4
2. Om prosjektet.....	4
2.1. Resultatmål.....	4
2.2. Effektmål .....	4
2.3. Hovedoppgaven for kartleggingsfasen.....	4
2.4. Organisering av prosjektet (for fase 1).....	5
2.5. Fremdrifts- og milepælsplan (overordnet – Fase 1).....	6
2.6. Prosess for datainnsamling/kartlegging.....	7
3. Funn fra kartleggingsfasen .....	8
3.1. Tilgjengelig utstyr og ressurser.....	10
3.2. Bioinformatikk, tolkning og svarrapportering.....	10
3.3. Videre planer og utfordringer .....	13
4. Konklusjon og anbefaling etter kartleggingsfasen .....	13
5. Definisjoner .....	13
6. Innmeldte fagpersoner innen NGS undernettverk for kreft .....	15
Oversikt over tabeller og figurer .....	16

## Sammendrag

I denne kartleggingsfasen av prosjektet «NGS diagnostikk innen kreft» ble det utarbeidet et kartleggings skjema som ble tilsendt alle helseforetakene i Norge. Spørsmålene i skjemaet fokuserte på hvorvidt «neste generasjons sekvenserings teknologi» (NGS) var tatt i bruk i diagnostikk, hvilke anvendelsesområder, infrastruktur (inkl. eksisterende kompetanse, teknologi, analyseoppsett og IKT løsninger), kvalitetsarbeid (inkludert tolkning og formidling av resultater), økonomi samt planer for fremtiden og eventuelle utfordringer miljøene opplevde. Et viktig mål med undersøkelsen har vært å få en statusrapport for NGS-virksomhet på de ulike helseforetakene, samt å få identifisert kontaktpersoner for videre samarbeid og nettverksbygging. Det må presiseres at det er det NGS for undersøkelse av somatiske mutasjoner som er fokuset, og ikke kimbane mutasjoner (arvelige sykdommer). Alle helseforetakene har svart på undersøkelsen (antall 16/16). Det er stor variasjon i bruk av NGS innen kreftdiagnostikk i Norge, men de fleste helseforetak med patologiavdeling ønsker å implementere dette som del av rutinen innen 2021 (15/16). Rapporten er et øyeblikksbilde fra det tidspunktet de ulike helseforetakene svarte på undersøkelsen, og foretakene har sendt inn svar fra april til september 2020. For de helseforetakene som sendte inn skjemaene på et tidlig tidspunkt kan utviklingen derfor kommet lenger enn det som fremkommer i denne rapporten.

Økonomiske begrensninger er anført som hovedårsak til at NGS ikke er implementert på alle helseforetak. For de som har kommet i gang med metoden i rutine så er også økonomi og lave takster angitt som utfordringer, men også manglende kompetanse, lite areal og manglende retningslinjer for hvilke gener som skal analyseres (størrelse på genpanel) og hvilke funn som rapporteres. Dårlig kvalitet på DNA og RNA har også vært utfordrende, spesielt siden de fleste prøver som analyseres er formalinfikserte, parafin-innstøpte biopsier fra svulster (FFPE). Flere av patologiavdelingene antyder liten forståelse fra sykehusledelsen om viktigheten av denne type avansert diagnostikk og dette gjør det vanskeligere å få investeringsmidler. I praksis er det to typer NGS analyseplattformer som sykehusene har valgt å ta i bruk, disse er levert av ThermoFisher (IonTorrent systemet) og Illumina (flere system, bl.a. MiSeq, NextSeq, HiSeq, NovaSeq). ThermoFisher systemet er godt egnet for små, mellomstore og tildels store paneler, mens Illumina systemene er hensiktsmessig både for små genpanel (MiSeq) men også for mellomstore og komplette genom undersøkelser. Illumina systemene er i dag benyttet for molekylærpatologi ved de fleste universitetssykehusene, mens IonTorrent er etablert på både universitets- og ikke-universitets sykehus.

Det er forskjell på størrelsen på genpanelene som er tatt i bruk. De største sykehusene utfører diagnostikk for mange undergrupper av kreft (nyttig at ett panel dekker flere behov) og noen av disse har, i tillegg til diagnostikk, forskningsprosjekter og/eller kliniske studier med behov for genpanel analyser. Noen sykehus har mer sentraliserte oppgaver slik som bløtdelskreft og hematologisk kreft; disse sykehusene har flere ulike paneler. Sykehusene viser til at de bruker de nasjonale handlingsprogrammene som retningslinjer, men flere av panelene har betydelig flere gener enn det som er klinisk/diagnostisk nyttig. Det er ulik praksis på hvor mange av eventuelle funn ved en slik test som rapporteres ut. Noen sykehus følger handlingsprogrammene og rapporterer bare ut en «pakke» av gener basert på krefttype. Andre rapporterer alle somatiske varianter som er identifisert. Tolking av variantene krever egen kompetanse og gjøres i henhold til internasjonale retningslinjer med nivå-inndeling; hvor øverste nivå er varianter med sikker klinisk betydning for den aktuelle krefttypen. Alle sykehusene benytter bioinformatisk verktøy knyttet til sin plattform (Ion Torrent og Illumina). Dette er lokale verktøy knyttet til instrumentene, men et sykehus (UNN) kan også bruke skybaserte tjenester. I

tillegg brukes en rekke andre databaser/oppslagsverk for tolkning av variantenes betydning. Tolkning av varianter som regnes som etablerte biomarkører for en gitt krefttype er ikke utfordrende, men ettersom behandlingsmuligheter er i rask endring trenger man en kontinuerlig vurdering av en gitt variants betydning, noe som også krever at svaret integreres med all tilgjengelig klinisk-patologisk informasjon. For noen situasjoner vil dette kreve tverrfaglig møte for diskusjon, såkalt «molekylært tumor board». Behovet for bredden av genpaneler og tolkningskompetanse er derfor forskjellig fra sykehus til sykehus og avhengig av sykehusets diagnostiske oppgaver innen kreft.

Det er også variasjon hva avdelingene planlegger som neste utviklingstrekk. Flere av sykehusene ønsker å gå over til større genpanel, innføre testing på blod plasma i rutinediagnostikk (såkalt flytende biopsi), og også analyse for måling av mer sammenstilte forandringer slik som mikrosatelitt instabilitet (MSI), tumor mutasjonsbyrde (TMB) og DNA reparasjons defekter (HRD).

I kartleggingen har også flere avdelinger ytret ønske om en nasjonal protokoll/retningslinjer for tolkning og rapportering av varianter. Molekylære analyser bør være integrert i patologidiagnostikken på lik linje som immunhistokjemi og histopatologiske trekk slik at rapportering skjer integrert med andre tumorrelaterte funn. Det er et ønske at de nasjonale handlingsprogrammene inkluderer mer informasjon om molekylære analyser i verifisering/subklassifisering av tumortyper. Seksjon for utprøvende diagnostikk og forskningsstøtte ved OUS utvikler nå tolkningsrapport for store genpanel, da dette er avgjørende spesielt for pasienter som kan ha nytteverdi av utprøvende behandling. Etablering av dette er også nødvendig ettersom man planlegger en omfattende nasjonal klinisk kreftstudie (IMPRESS Norway).

Det er også bemerket at dersom det er en intensjon om nasjonal standardisering av NGS-diagnostikk, så er det viktig at alle patologilaboratoriene blir invitert med, dette vil sikre kompetanseøkning ved laboratoriene. Det er også kommet frem ønske om systemer/samhandling som gjør det enklere å raskt kunne implementere nye, nødvendige analyser. Avdelingene for medisinsk genetikk har allerede lang erfaring med NGS-diagnostikk innen arvelige sykdommer. Avdelingene har bygget opp god infrastruktur og kompetanse og dette er en stor ressurs som patologimiljøet bør dra nytte av i sitt videre arbeid med standardisering/harmonisering av NGS-diagnostikk innen kreft. Til forskjell fra medisinsk genetikk er molekylærpatologi nå en aktivitet ved nesten alle patologiavdelinger i Norge, og NGS er en hensiktsmessig teknologi som etableres i mange av dem.

Molekylærpatologi er et fagfelt i rask utvikling og det er viktig at kunnskapsnivået og den formelle kompetansen øker i samsvar med behovet. Molekylærpatologi har allerede fått en større plass i spesialistutdanningen av patologer, men det finnes i dag ingen formell etterutdanning innen patologi for molekylærbiologer i Norge eller innen molekylærbiologi for patologer.

### **Konklusjon:**

Det er viktig at molekylærpatologi, inkludert NGS analyser, skjer diagnostikk- og klinikk-nært, men ved behov for etablering og standardisering av større genpanel og utvidet variant tolkning bør dette skje ved sykehus som har sterke kompetansemiljø f.eks. innenfor relatert forskning. Det er da spesielt viktig at slikt arbeid også kommer mindre molekylærpatologi miljø til gode, slik at protokoller og oppgaver overføres til mindre sykehus på sikt. Det vil derfor være svært hensiktsmessig å etablere et nasjonalt nettverk innen NGS basert analyser i molekylærpatologi som kan sørge for økt standardisering og harmonisering nasjonalt og også arbeide for å bygge kompetanse i samtlige miljø. Det vil være hensiktsmessig at miljøene innen medisinsk genetikk er involvert og kan bidra med sine erfaringer og

kompetanse. Økt standardisering og harmonisering vil ha nasjonal betydning både fordi pasientene og klinikerne får samme tilbud om analyser (og dermed behandlingsmulighet), men også for å kunne bistå med råd omkring hensiktsmessig funksjonsfordeling og ressursbruk.

## 1. Bakgrunn

Persontilpasset behandling innen kreft krever i økende grad en større bredde av biomarkører (presisjonsdiagnostikk). Spesielt er det aktuelt å gjøre molekylærpatologiske analyser av kreftvevet der man ser etter genetiske endringer ved undersøkelse av DNA og RNA. Siden det stadig oftere er aktuelt å se etter endringer i flere gener på en gang, så er neste generasjons sekvenseringsteknologi (NGS) å foretrekke. Mange patologiavdelinger har allerede etablert denne teknologien, men det er opp til det enkelte helseforetak å velge type teknologi, bredde på analysetilbudet, hva slags tolkningsverktøy man benytter og hvordan funn rapporteres.

## 2. Om prosjektet

Prosjektet inngår i regionalt og nasjonalt arbeid for kompetansenettverket for persontilpasset medisin – presisjonsmedisin. Prosjekt er todelt, og starter med en kartleggingsfase (AS-IS) som omtales i denne rapporten. Resultat fra kartleggingsfasen danner grunnlaget for prosjektet andre fasen som utvikler, anbefaler og implementerer tiltak som understøtter mål for prosjektet (TO-BE).

### 2.1. Resultatmål

- Lik tilgang til samme detaljeringsnivå av molekylær karakterisering av kreftsvulster nasjonalt.
- Riktig detaljeringsnivå (PM) for samme kreftsykdom og sykdomsutbredelse nasjonalt.

### 2.2. Effektmål

- Oversikt over tjenestetilbud «NGS basert diagnostikk innen kreft» lokalt, regionalt og nasjonalt
- Harmonisering av standarder og protokoller
- Nasjonal plan for kompetanse behov
- Nasjonal plan for samhandling

### 2.3. Hovedoppgaven for kartleggingsfasen

I prosjektet første fase skal dagens «NGS basert diagnostikk innen kreft» kartlegges, herunder;

- Hvilke helseforetak/sykehus tilbyr NGS basert diagnostikk i dag?
- Sertifiseringsnivå på lab/avdeling som tilbyr dette
- Infrastruktur (bl.a. lokaler, personell, instrumenter/teknologi, IKT løsninger) som benyttes og sambruk/samhandling med andre fagfelt
- Oversikt over protokoller som benyttes
- Skriftlige veiledere og/eller personell for analyse og tolkning
- Utforming av svarrapporter
- Bruk av molekylære MDT-møter/ «tumor board» møte.
- I hvilken grad varianter blir lagret i databaser.
- Hvilke Nasjonale Handlingsprogram eller andre retningslinjer blir fulgt
- Behov for NGS i diagnostikken utenfor nasjonale handlingsprogram (kliniske studier)
- Kodebruk, refusjon/takst bruk
- Eksisterende samarbeid mellom helseforetak/sykehus – regionalt, nasjonalt og internasjonalt
- Prissamarbeid lokalt, regionalt og nasjonalt
- Utfordringer i etableringen av NGS.

- Hvilke utviklingsønsker for molekylærpatologi avdelingen har for 2020-2021 og på lengre sikt.

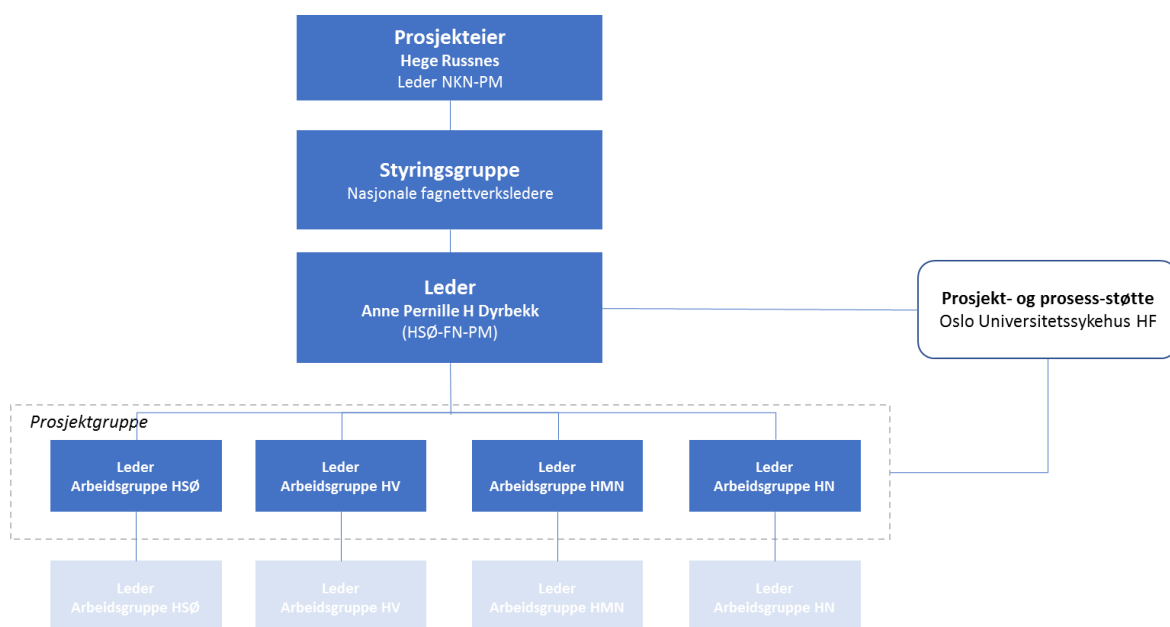
## 2.4. Organisering av prosjektet (for fase 1)

Prosjektet er forankret i «Nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin – presisjonsmedisin» og eies av leder for nettverket.

Prosjektleder er Anne Pernille Harlem Dyrbekk fra Helse Sør-Øst sitt fagnettverk innen persontilpasset medisin – presisjonsmedisin (HSØ-FN-PM). Prosjektleder vil i samarbeid med sin regionale fagnettverksleder utarbeides en mer detaljert prosjektplan som også inneholder fremdriftsplan som deretter forankres i koordineringsgruppen nasjonalt.

Prosjektet vil få prosjekt- og prosess-støtte fra administrative enheten på Oslo universitetssykehus.

Det etableres arbeidsgrupper i de regionale fagnettverkene innen persontilpasset medisin – presisjonsmedisin (RFN-PM).



**Figur 1: Organisasjonskart for prosjektet (AS-IS)**

## 2.5. Fremdrifts- og milepælsplan (overordnet – Fase 1)

Prosjektets kartleggingsfase startet februar 2020 med forankring i nasjonal koordineringsgruppe og de regionale fagnettverkene. Datainnsamling ble gjennomført mars til september 2020. Tilsendt underlag ble gjennomgått og analysert i september 2020 og første resultatene ble presentert i regionale fagnettverk og i nasjonal koordineringsmøte. Prosjektrapport for fase 1 ble skrevet i august/september og sendt til høring blant informanter. Rapporten ble forankret i nasjonalt kompetansenettverk, koordineringsgruppe og de regionale fagnettverkene.

Tabellen nedenfor viser fremdriftsplan ved oppstart av prosjektet. Avvik fra planlagt fremdriftsplan skyldes koronapandemien og forsinket leveranse fra helseforetakene.

**Tabell 1: Fremdriftsplan for prosjektet (AS-IS)**

NGS diagnostikk innen kreft	2020				
	Februar	Mars	April	Mai	Juni
<b>Formål</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prosjektet er forankret i nasjonal koordineringsgruppe og regionalt nettverk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontaktpersoner i regionene er identifisert</li> <li>Arbeidet er igangsatt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Informasjon om dagens situasjon foreligger</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Informasjon om dagens situasjon er strukturert</li> <li>Utfordringsbildet er tegnet</li> </ul>
<b>Aktivitet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Møte i nasjonal koordineringsgruppe og regionalt nettverk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Innsamling av informasjon for kartlegging av dagens situasjon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sammenstilling av informasjon</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Presentasjon av dagens situasjon</li> <li>QA</li> <li>Forankring av utfordringsbildet</li> </ul>
<b>Leveranse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prosjektmandat inkl. organisering, fremdriftsplan</li> <li>Utkast til aktivitetsplan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liste over kontaktpersoner i regionen</li> <li>Sjekkliste for informasjonsinnsamling</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Status fra alle regioner</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Sluttrapport fase 1</li> </ul>
<b>Milepæl</b>	Oppstart		Statusrapportering		Sluttleveranse fase 1 (AS-IS)
<b>Møter</b>	29/1 og 11/2		Regionalt nettverk		Regionalt nettverk og nasjonal koordineringsgruppe

## 2.6. Prosess for datainnsamling/kartlegging

Datainnsamling ble gjennomført ved hjelp av et standardisert skjema (vedlegg 1) hvor det ble spurt om informasjon innenfor følgende områder:

- Infrastruktur
- Kvalitet, analyse, tolkning og svarrapport
- Økonomi
- Planer for fremtiden og utfordringer

Skjema ble sendt til HF-enes patologiavdelinger enten direkte fra prosjektleder eller via regionale fagnettverksledere. Tabellen nedenfor viser oversikt over mottatte svar fra helseforetakene per helseregion. Svarene ble sendt inn mellom april til september 2020.

**Tabell 2: Oversikt over svar fra kartleggingsfasen**

Regionalt helseforetak	Helse Sør-Øst (HSØ)	Helse Vest (HV)	Helse Midt-Norge (HMN)	Helse Nord (HN)
<b>Svart</b>	<b>AHUS</b> (Akershus Universitetssykehus) <b>ST</b> (Sykehuset i Telemark) <b>VV</b> (Vestre Viken) <b>SI</b> (Sykehuset Innlandet) <b>SiV</b> (Sykehuset i Vestfold) <b>SS</b> (Sørlandet Sykehus) <b>OUS, AMG</b> (Oslo Universitetssykehus, avdeling for medisinsk genetikk) <b>OUS, UDF.</b> (Oslo Universitetssykehus, avdeling for patologi, seksjon for utprøvende diagnostikk og forskningsstøtte) <b>OUS, MolPat</b> (Oslo Universitetssykehus, avdeling for patologi, seksjon for molekylærpatologi) <b>SØ</b> (Sykehuset Østfold)	<b>SUS</b> (Stavanger Universitetssykehus) <b>HUS</b> (Haukeland Universitetssykehus) <b>HF</b> (Helse Fonna) <b>HFØ</b> (Helse Førde)	<b>St.Olav</b> (St. Olav Universitetssykehus) <b>HMR</b> (Helse Møre og Romsdal)	<b>UNN</b> (Universitetssykehuset Nord-Norge) <b>NLS</b> (Nordlandssykehuset)
<b>Ikke svart</b>	Alle har besvart.			
<b>Ikke relevant</b>	<b>LDS</b> (Lovisenberg Diagonale sykehus) <b>DS</b> (Diakonhjemmet sykehus) Sunnaas		<b>HNT</b> (Helse Nord-Trøndelag)	<b>HLS</b> (Helgelandssykehuset) <b>FMS</b> (Finnmarkssykehuset)



### **3. Funn fra kartleggingsfasen**

Svar fra helseforetakene viser at de fleste universitetssykehusene i Norge har etablert NGS innen kreft i rutinediagnostikk. I tillegg er NGS diagnostikk etablert ved SØ og SiV. AHUS har planer om å etablere NGS diagnostikk i nær fremtid, og har allerede forskningsprosjekter der NGS inngår.

Avdelingene som tilbyr NGS ved UNN, HUS, OUS, SiV og SØ er akkreditert etter ISO15189. Men det er kun UNN som er akkreditert for NGS på tumorprøver (for bibliotekslaging for TruSight 15). OUS AMG (medisinsk genetikk) er akkreditert for BRCA tumorsekvensering. Disse avdelingene deltar også i eksterne kvalitetsprogram for NGS/mutasjonsanalyser (GenQA, EMQN, ESP).

Sykehusene som tilbyr NGS i rutinediagnostikk har også forskningsprosjekter der NGS inngår som metode, med unntak av SØHF.

Alle helseforetak som tilbyr NGS diagnostikk innen kreft har etablert samarbeid med andre helseforetak – regionalt, nasjonalt og internasjonalt. SUS oppgir at de kun beregner 1x705s uansett om det er prøver fra pasienter som er fra innen eller utenfor deres region. SiV og SØ har etablert samarbeid ved driftsutfordringer.

Tabell 3 viser en oversikt på hvilke plattformer og genpaneler som brukes i rutine. Slik det fremkommer av tabellen er det en stor variasjon i tilbudet. «\*» står for paneler som er under innføring. Illumina TSO500 er under etablering på grunn av IMPRESS-studien, som er en nasjonal kreftstudie som også har som mål å styrke utvidet genpanel testing nasjonalt. I tillegg til det som fremkommer i tabellen så er St.Olav i gang med innkjøring av Oncomine BRCA Research assay, og AMG-OUS har et tilbud for BRCA-testing på tumorvev allerede. Paneler under innføring er merket med \*.

**Tabell 3: Oversikt over teknologi og hvilke genpanel som er i bruk (NB: dette endres relativt raskt).**

Helseforetak	Små panel (>100 gener) (Solide)		Mellomstore (100-300 gener) (Solide)		Stort (>300 gener) (Solide)	Hematologi	RNA-sekvensering (fusjoner)				
	Trusight (15)	Focus Assay (52)	Childhood cancer assay (203)	Comp. Assay V3 (161)	Illumina TSO 500	Flere panel	Archer Fusion	Focus Assay, Ampliseq Focus	Childhood cancer assay	Comprehensive assay V3	TSO 170
UNN (1)	X		X				X	X*	X		
HUS (1)	X	X*	X*			X*		X*			
OUS (1,2)			X		X*	X			X		X*
St.Olav (2)		X						X			
AHUS (2)				X						X	
SUS (2)		X						X*			
SØ (2)		X						X			
Siv (2)		X						X			

Alle HF benytter takst 705S for polikliniske prøver uavhengig av genpanel.

### 3.1. Tilgjengelig utstyr og ressurser

HUS og UNN har Illumina plattform for rutinediagnostikk, OUS har både Illumina og IonTorrent, mens de resterende sykehusene har Ion Torrent-plattformer. ST vil også bruke Illumina plattform når de kommer i gang, siden denne allerede er i bruk ved medisinsk genetikk ved samme helseforetak. Mol.pat ved OUS, St.Olav og SUS er organisert som selvstendige seksjoner under patologisk avdeling, mens flere av de andre molekylærpatologimiljøene er organisert med andre laboratoriedisipliner som mikrobiologi og/eller medisinsk genetikk. HUS samler nå kreftgenetisk virksomhet fra tre ulike avdelinger i en ny selvstendig seksjon. Alle avdelingene har ansatte som er molekylærbiologer og/eller bioingeniører med master grad (MSc). Bioinformatiker er også ansatt ved SiV, ST, OUS-UDF og OUS-AMG. HUS har tilgang til bioinformatiker fra en egen seksjon for bioinformatikk.

**Tabell 4:Oversikt over instrumenter og sambruk**

Helseforetak	Plattform	Brukes utstyret av flere avdelinger
UNN	Illumina MiSeq	Har felles lagringsløsning med medisinsk genetikk. Samt backup av instrumenter. MiSeq brukes kun av avdeling for patologi
St.Olav	Ion Torrent S5	
HUS	Illumina MiniSeq (patologi). I tillegg NextSeq, MiSeq og Nova Seq (bestilt, medisinsk genetikk)	Fra høsten 2020 felles seksjon for kreftgenomikk; virksomhet fra patologi, medisinsk genetikk, medisinsk biokjemi og farmakologi inngår
SUS	Ion Torrent S5	Samme utstyr blir brukt av forskning og rutine.
ST	Illumina NextSeq	Planlegges at patologi skal bruke instrumenter/infrastruktur fra medisinsk genetikk for NGS innen kreft.
SiV	Ion Torrent S5 XL	Mikrobiologi
SØ	Ion S5	
AHUS	Ion Torrent S5	I forskning er det samarbeid med andre.
OUS-UDF	Illumina HiSeq4000, NextSeq500 og MiSeq	UDF bruker sekvenseringsutstyr ved kjernefasilitet for genomikk ved Radiumhospitalet.  Også tett samarbeid med mol.pat. ved OUS.
OUS-AMG	Mange Illumina-instrumenter	Mikrobiologi, immunologi og transfusjonsmedisin, medisinsk biokjemi, farmakologi, samt til dels patologi (BRCA)
OUS-MolPat	Ion Torrent S5 Prime Illumina NextSeq2000 Illumina MiSeq	MiSeq instrument fra Kjernefasilitet for Kreft har blitt brukt for Trusight Myeloid panel.

### 3.2. Bioinformatikk, tolkning og svarrapportering

Alle bruker bioinformatikkverktøy som er integrert med plattformen og dette er en lokal løsning. UNN bruker også en skybasert løsning. I tillegg brukes COSMIC (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), My Cancer Genome (<https://www.mycancergenome.org>), IGV

(visualiseringsverktøy, <http://software.broadinstitute.org/software/igv/>) og en rekke andre gratis databaser (se Tabell 5). Avdelingene angir at de nasjonale handlingsprogrammene følges. Det er kun en seleksjon av påviste varianter som blir rapportert, men flere utleverer også funn av patogene varianter med usikker betydning. Dette fremkommer da i vedlegg eller et annet sted i patologi rapporten. Noen har tverrfaglige møter; f.eks. SiV har ett tverrfaglig molekylært møte der NGS-resultatene blir gjennomgått, og kliniker har mulighet til å delta og vil ta få full tilgang til resultatene.

Diagnostisk data lagres på lokale servere eller på servere på universitetet. Det finnes i dag ingen infrastruktur for utveksling av data mellom sykehusene.

**Tabell 5: Oversikt over benyttet data/tolknings programvare**

Helseforetak	Bioinformatikk software	Andre kilder	Retningslinjer	Forskning
UNN	Illumina lokalt og i sky. Illumina LRM, Variant studio, BeceSpace, IGV.	Cosmic, Clinvar, cBioPortal for cancer Genomics, Pubmed, OnkoKB, cosmic, gnomad broadinstitute, VICC, Variant Interpretation for Cancer (VIC), PMKB, genecards, Cancer genome interpreter, ICGC Data portal	Bruker handlingsprogrammene	Ja
St.Olav	Ion reporter	Alamut, IGV, COSMIC, My cancer genome, ClinVar, DoCM	Bruker handlingsprogrammene, og til en viss grad WHO.	Ja
HUS	Local run manager, Alissa, Alamut, MiSeq DNA/RNA amplicon analysis, local webbasert quality control (gui-QC)	IGV, CICIcM ClinVar, Cosmic, gnomAD, LOVD, PubMed, Genecards, Seshat	Bruker handlingsprogrammene for tykktarm og endetarm, lungekreft, maligne melanomer, maligne blodsykdommer.	Ja
SUS	Ion Reporter, Oncomine reporter	Cosmic databasen, My cancer genome, Clinvar, Pubmed	Handlingsprogram lungekreft	Ja
SiV	Ion reporter, Oncomine reporter	IGV, my cancer genome, pum med, cosmic, Clinvar.	Handlingsprogrammene for lunge, GI og melanoma.	Ja
SØ	Ion reporter		Handlingsprogrammene for lunge, melanom og GI.	Nei
AHUS	Ion reporter	Cosmic, my cancer genome		Ja
OUS-UDF	Illumina pipeline og egne verktøy (kjernefasilitetene for bioinformatikk).	Bruker et stort antall databaser	Har kun forskningsprosjekter, men disse har betydning for terapivalg	Ja
OUS-MolPat	Variantstudio 3.0. og Ion Reporter. Verktøy fra Archer analysis planlegges	IGV, Alamut Visual, Database for tolkning av TP53-varianter ( <a href="https://p53.fr/the-database">https://p53.fr/the-database</a> ), COSMIC, ClinVar, pubmed.	Alle nasjonale handlingsplaner for behandling av kreft, deriblant. handlingsprogram for maligne blodsykdommer, hjernesvulst, lungekreft, osv.	Ja

**Tabell 6: Oversikt over rapportering fra NGS diagnostikk og lagring av varianter**

	Hva rapporteres?	Lagring av varianter
UNN	Alle med klinisk betydning	Ja
St.Olav	Alle oncomine varianter rapporteres, men deles inn i «Etterspurte gener» og Øvrige funn.	Nei
HUS	For TST 15 rapporterer ikke alle varianter. Klinisk relevante varianter spesifiseres tydelig, men andre patologene varianter av usikker betydning for krefttypen rapporteres som andre funn. For myeloidpanelet blir antagelig alle gener svart ut, men fremdeles ikke helt avklart om varianter av usikker betydning skal svares ut.	Ja
SUS	En seleksjon etter avtale med klinikere	Delvis. I Lims og i server.
Siv	En seleksjon etter handlingsprogram og avtale med kliniker. Samt har molekylært MDT der all info kommer frem.	Ja, i LIMS (fungerer dårlig) og en egen database på sensitivt område.
SØ	En seleksjon, men alle varianter beskrives i et vedlegg.	
AHUS	En seleksjon	Ja, i lokal server
OUS-UDF	Egen tolkingsrapport som Tier inndeler alle somatiske varianter. Rapportering til molekylært tumorboard før patologisvar sendes ut. Denne rapporten vil i hovedsak gi ut «tier 1» varianter.	Alle pasienter har samtykket til analyse og data lagres for senere bruk i henhold til den enkelte studie.
OUS-Mol Pat	Alle varianter rapporteres, men patolog vektet funnene.	I excel-database.

### **3.3. Videre planer og utfordringer**

Det er stor variasjon i hva avdelingene ønsker å prioritere som neste utviklingstrekk. Flere nevner økt kompetanse, men også større paneler, RNA-sekvensering og tumormutasjonsbyrde. Flere rapporterer om lite økonomisk spillerom, manglende personell og manglende prioritering av avansert diagnostikk fra sykehusledelsen som utfordringer for videre utvikling.

De fleste sykehusene som ikke har etablert NGS i rutinen har konkrete planer som å innføre dette innen 2021. Økonomiske begrensninger og manglende investeringsmidler nevnes som hovedårsak til at metoden ikke er innført.

## **4. Konklusjon og anbefaling etter kartleggingsfasen**

Det er viktig at molekylærpatologi, inkludert NGS analyser, skjer diagnostikk- og klinikk-nært, men ved behov for etablering og standardisering av større genpanel og utvidet variant tolkning bør dette skje ved sykehus som har sterke kompetansemiljø f.eks. innenfor relatert forskning. Det er da spesielt viktig at slikt arbeid også kommer mindre molekylærpatologi miljø til gode, slik at protokoller og oppgaver overføres til mindre sykehus på sikt. Det vil derfor være svært hensiktsmessig å etablere et nasjonalt nettverk innen NGS basert analyser i molekylærpatologi som kan sørge for økt standardisering og harmonisering nasjonalt og også arbeide for å bygge kompetanse i samtlige miljø. Det vil være hensiktsmessig at miljøene innen medisinsk genetikk er involvert og kan bidra med sine erfaringer og kompetanse. Økt standardisering og harmonisering vil ha nasjonal betydning både fordi pasientene og klinikerne får samme tilbud om analyser (og dermed behandlingsmulighet), men også for å kunne bistå med råd omkring hensiktsmessig funksjonsfordeling og ressursbruk.

Som beskrevet i mandatet er prosjektet todelt og starter med en kartleggingsfase (AS-IS) som er avsluttes med en oppsummerende statusrapport. Resultat fra kartleggingsfasen danner grunnlaget for prosjektet andre fasen som utvikler, anbefaler og implementerer tiltak som understøtter mål for prosjektet (TO-BE).

Prosjektleder anbefaler at arbeidet i prosjektets andre fase skal gjennomføres av et undernettverk «NGS diagnostikk innen kreft». Undernettverket ligger under det nasjonale kompetansenettverk og settes sammen av innmeldte ressurser fra kartleggingsfasen.

Forslaget på å etablere et undernettverk fremmes til nasjonal koordineringsgruppe som vedtak. Etter vedtaket vil det utarbeides mandat, fremdriftsplan og ledelse for prosjektets andre fase.

## **5. Definisjoner**

Genpanel: Et forhåndsdefinert utvalg av gener som kan analyseres i en diagnostisk undersøkelse.

Sekvensering: Ved sekvensering fastsettes rekkefølgen av basene i et arvestoff. Sanger-sekvensering har lenge vært den mest utbredte sekvenseringsteknikken, men blir nå gradvis erstattet av NGS som gir mulighet for å analysere mange gener samtidig.

NGS. NGS står for «neste generasjons sekvensering». Metoden gjør det mulig å sekvensere mange gener parallelt og i samme undersøkelse. En annen betegnelse som brukes er «high-throughput sequencing» (HTS).

FFPE: formalinfiksert og parafininnstøpt vevsmateriale. Metoden brukes for å ta vare på/fiksere vevs og cellemateriale, og parafinen gjør materialet enklere å snitte i tynne skiver for videre analyser.

Biomarkør: stoffer eller molekyler som kan måles eller påvises i en kropp eller celle, og som forteller noe om en underliggende tilstand. Biomarkører kan være spesifikke celler, molekyler eller gener/genforandringer, genprodukter, enzymer eller hormoner.

## **6. Innmeldte fagpersoner innen NGS undernettverk for kreft**

**Tabell 7: Innmeldte navn som er interessert i å være involvert videre i et nasjonalt nettverk (listen er ikke endelig)**

*Tabellen er fjernet, men dersom du ønsker å komme i kontakt med fagpersoner kan du henvende deg til administrativ enhet for nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin.*

*Kontaktinformasjon finner du på vår hjemmeside*



## **Oversikt over tabeller og figurer**

Tabell 1: Fremdriftsplan for prosjektet (AS-IS).....	6
Tabell 2: Oversikt over svar fra kartleggingsfasen .....	7
Tabell 3: Oversikt over teknologi og hvilke genpanel som er i bruk (NB: dette endres relativt raskt). .....	9
Tabell 4:Oversikt over instrumenter og sambruk .....	10
Tabell 5: Oversikt over benyttet data/tolknings programvare .....	11
Tabell 6: Oversikt over rapportering fra NGS diagnostikk og lagring av varianter.....	12
Tabell 7: Innmeldte navn som er interessert i å være involvert videre .....	15
Figur 1: Organisasjonskart for prosjektet (AS-IS) .....	5