

---

# Gendiagnostik inom klinisk onkologi

TOM WIKLUND

---

Gendiagnostik är idag en del av den onkologiska vardagen. Diagnostiken skräddarsys för varje patient enligt tumörtyp och sjukdomsstadium. För klinikern gäller det att välja den optimala testmetoden, det lämpligaste tumörmaterialet och rätt tidpunkt för provtagning. Att tolka resultaten kräver kunskap om metoderna, speciellt om deras begränsningar. Bakgrunden till den ökade gendiagnostiken är att resultaten kan användas både som prediktiva instrument när man väljer behandlingsmetoder och för att utreda möjligheter att använda målinriktade läkemedel. Läkemedelsutvecklingen har varit snabb, och ett stort antal målinriktade läkemedel finns tillgängliga för våra patienter. Vid behandling av de fyra vanligaste cancertyperna utförs gendiagnostik rutinmässigt, så att man vid bröstcancer i praktiken gör någon sorts gentest vid alla fall, vid kolorektal cancer och lungcancer när man överväger läkemedelsbehandling av avancerad sjukdom. Även vid prostatacancer rekommenderar internationella samfund testning vid metastaserad sjukdom. Ofta är de målinriktade behandlingarna effektivare eller lika effektiva som tidigare använda cytostatika och bättre tolererade av patienterna. Utvecklingen är snabb, och den ökade kunskapsmängden är en utmaning för klinikern. Tyvärr är de nya läkemedlen dyra och tiden från försäljningstillstånd till användning bland patienterna, det vill säga tills de ersätts av FPA, är ofta lång.

Såväl diagnostik som behandling av cancersjukdomar utvecklas snabbt. Ofta går utvecklingen av dessa hand i hand. I praktiken är klassificeringen av cancer fortfarande organbaserad så att man exempelvis talar om bröstcancer, om primärtumören är i bröstet. Man ser dock en begynnande utveckling mot andra klassificeringar. Det ultimata exemplet är tumörer som bär på en fusion i genen NTRK

(neurotrofisk tyrosinreceptorkinas). De behandlas med samma målinriktade behandling (tropomyosinreceptorkinashämmare) oberoende av primärtumörens lokalisering (1).

Ett annat exempel är patienter med mikrosatellitinstabila tumörer som nästan oberoende av tumörursprung har nytta av immunonkologiska läkemedel. I viss mån gäller detta också för patienter vars tumörer har en hög mutationsbörda.

Ofta leder den förbättrade diagnostiken, inte sällan gendiagnostik, till att tidigare tumörklasser delas in i (nya) subklasser, något som också ofta har direkta terapeutiska implikationer. Utvecklingen har varit väldigt olika för olika tumörtyper. För vissa ovanliga tumörer har utvecklingen varit väldigt snabb, medan andra tumörtyper fortfarande behandlas utgående från fenotypen.

## SKRIBENTEN

**Tom Wiklund**, specialistläkare, MKD, docent i onkologi, Docrates Cancercancerhus  
Tom Wiklund är specialist i cancersjukdomar och strålbehandling och docent i onkologi vid Helsingfors universitet, med ett speciellt intresse för behandling av bröstcancer, sarkom, lymfom och testikelcancer samt långtidsbiverkningar av cancerbehandlingar. Han har arbetat på Helsingfors universitetssjukhus, inom läkemedelsindustrin (Roche och Pfizer) och under senare år först som ledande läkare på Docrates Cancercancerhus och nu som privatpraktiserande kliniker på samma sjukhus.

## Gendiagnostik av cancerpatienter för varierande ändamål

I praktiken använder man sig av gendiagnostik i väldigt olika situationer. Förutom att man undersöker somatiska varianter i tumörceller kan det vara aktuellt att söka möjliga ärftliga

---

genförändringar i könslinjen för att planera behandlingen av enskilda cancerpatienter. Ytterligare använder man sig allt oftare av farmakogenetiska undersökningar. Ändamålen för gendiagnostik av tumörmaterial varierar. Vid primärdiagnostik av tumörer av okänt ursprung (cancer of unknown primary, CUP) kan man med hjälp av gentester, i tillägg till traditionella patologimetoder, försöka komma fram till en sannolik diagnos. Man kan också använda sig av gendiagnostik för att bedöma sjukdomsprognosen eller den sannolika effekten av behandlingar som inte är direkt målriktade behandlingar. Slutligen använder man sig av gendiagnostik i syfte att bedöma om en patient kan ha nytta av ett målriktat läkemedel eller inte. Då kan man beskriva gentestning som en metod för att hitta cancers akilleshäl i syfte att användas som mål för behandlingen.

De mest användbara biomarkörerna för att förutsäga effekten av målriktad terapi vid avancerad cancer är somatiska genförändringar som kallas drivande mutationer eller drivermutationer. Dessa mutationer förekommer i cancerceller i gener som kodar för proteiner som är avgörande för celltillväxt och överlevnad. Det förekommer också många andra, ofta återkommande, molekylära förändringar som är mycket mindre viktiga för att upprätthålla den onkogen fenotypen och de kallas ofta passagerarmutationer. Drivande mutationer är vanligtvis transformerande, vilket innebär att de initierar utvecklingen av en icke-cancer cell till en malign cell, och cancer cellen är beroende av det muterade proteinet. En ofta använd analogi är att en normalt fungerande cell kan ha en särskild omkopplare i sina kretsar som ibland slås på och ibland är avstängd och kan regleras. I en onkogenberoende cancer cell sitter strömbrytaren i påslaget läge hela tiden och är inte längre föremål för reglering.

### **Gendiagnostik av cancer och läkemedelsutveckling**

En förbättrad förståelse för de molekylära mekanismerna som driver malignitet har lett till utvecklingen av läkemedel som riktar sig mot specifika molekylära mekanismer i maligna celler. Förhoppningen är att dessa medel i första hand ska kunna döda maligna celler, men vara relativt ofarliga för normala celler. Många etablerade riktade terapier är oralt doserade småmolekylära läkemedel, men riktad

terapi kan också administreras intravenöst exempelvis i form av monoklonala antikroppar.

Utvecklingen går dock inte alltid i en riktning mot alltmer fokuserade målriktade läkemedel. De immunologiska läkemedlens framgång är ett gott exempel på att cancer måste behandlas på flera fronter. Ett annat exempel är HER2-positiv bröstcancer, definierad som bröstcancer med en amplifiering av HER2-genen. Trastuzumab har länge ansetts vara ett mönsterexempel på målriktad, högeffektiv behandling av cancer. HER2-amplifieringen åtföljs av överuttryck av HER2-receptorer på tumörcellerna, och endast patienter med HER2-överuttryck och samtidig HER2-amplifiering har haft nytta av första generationens HER2-målriktade behandlingar. Ny läkemedelsutveckling har dock omkullkastat detta paradigm, och med HER2-inriktade antikroppar som är intelligent länkade till cytostatika kan nu även patienter med lägre HER2-uttryck och utan HER2-amplifiering ha betydande nytta av dessa läkemedel (2). Detsamma gäller sannolikt de läkemedel som har utvecklats för patienter som är bärare av BRCA1- och BRCA2-mutationer, så kallade PARP-hämmare. Dessa har visat sig ha effekt också i tumörer med liknande mutationer (homolog rekombinationsbrist, homologous recombination deficiency, HRD) samt även i osekterade patientpopulationer med till exempel trippelnegativ bröstcancer eller prostatacancer (3). Således är begreppet målriktade läkemedel inte entydigt eller statistiskt. I många fall kan man i stället se den genetiska profilen som en prediktiv faktor för läkemedelsrespons.

### **Gendiagnostik av cancer – val av testmetod och utmaningar**

Det finns flera tekniker att tillgå för gendiagnostik och det finns ingen standardplattform för testning. Faktorer som påverkar en plattformens kliniska användbarhet är dels dess förmåga att hitta de olika genvarianterna, dels faktorer relaterade till tillgängligt provmaterial, handläggningstid och kostnadseffektivitet.

Grovt sett kan man dela in testmetoderna i DNA-sekvensering, DNA-allelspecifik testning, nästa generations sekvensering (NGS) av DNA och RNA samt FISH och immunhistokemi. DNA-sekvensering kräver ett stort antal tumörceller i vävnadsprovet och används numera sällan. DNA-allelspecifik testning efter amplifiering med PCR analyserar DNA

---

för en (eller flera) fördefinierade varianter och används av vissa center som standardtest i specifika situationer. Metoden är snabb och billig. Sällsynta signaler kan detekteras med stor känslighet, men endast fördefinierade varianter kan identifieras. FISH används vanligtvis för att detektera genomarrangemang som translokationer, amplifieringar eller deletioner. Även immunhistokemiska metoder används och kan vara känsliga och specifika alternativ till FISH. NGS av DNA och RNA har dock snabbt ersatt tidigare använd direkt sekvensering och allelspecifika tester. Metoden möjliggör kvantitativ analys av sällsynta alleler och samtidig utvärdering av flera (ofta hundratals) gener eller till och med hela genom. Metoden är känslig även i provmaterial med ett litet antal tumörceller, och kan identifiera nya avvikelser. Dessutom kan NGS ofta detektera introniska genförändringar. RNA-baserade sekvenseringstester är känsligare för att upptäcka genfusioner och vissa andra förändringar än DNA-baserade metoder och ökar sannolikheten för att man ska hitta mutationer som lämpar sig för målinriktade behandlingar. Till buds stående sjukhusspecifika eller kommersiella tester varierar mycket både till sin bredd, sin sensitivitet och sin lämplighet vid olika cancerformer och i olika situationer. Exempelvis är en del tester otillförlitliga om den till buds stående volymen tumörvävnad är liten, vilket är ett ofta förekommande dilemma, och vissa tester är känsliga för hur gammalt det arkiverade tumörmaterialet är. De mest omfattande kommersiella testerna innehåller samtidig NGS-sekvensering för DNA och RNA från både tumörvävnad och blod, farmakogenetisk undersökning och könslinjeundersökning. Det kan vara svårt att avgöra vilket test som är optimalt för den enskilda patienten.

NGS-panelerna kan täcka endast några eller flera hundra gener eller hela exomet. De smalare panelerna täcker ofta de varianter som det finns registrerade läkemedel mot. De mera omfattande panelerna täcker varianter, där läkemedelsutvecklingen ännu inte lett till registrerade läkemedel. Dessa kan exempelvis ge prediktiv information om läkemedelsrespons eller läkemedelsresistens. Ytterligare kan en bred panel vara av värde vid svårklassificerbara tumörer. Eftersom kostnaden för en bred panel inte skiljer sig så mycket från kostnaderna för en liten bedömer många att man lika gärna kan göra en bred panel, ofta av ett begränsat till buds stående

tumörmaterial som inte tillåter upprepade testning och som möjliggör att man går tillbaka till resultatet vid en senare tidpunkt när nya möjligheter öppnats.

Klinikern måste bestämma sig för vilket test som ska göras och på vilket material det ska göras och är dessutom ofta tvungen att göra prioriteringar. Man måste ta ställning till cancertyp, sjukdomens utbredning, till buds stående volym av tumörmaterial för testning och materialets ålder utöver tillgängliga potentiella målinriktade behandlingar. Man kan testa antingen färskt tumörmaterial (till exempel för undersökning av hela genomet) eller paraffinomgivet arkiverat material. Vidare måste man överväga från vilken tidpunkt av patientens sjukdomshistoria man vill testa ett arkiverat prov, från primärtumören eller från ett senare taget prov från en metastas. Nya mutationer kan utvecklas under sjukdomens gång och dessa kan vara av relevans, speciellt när man söker genvarianter som tyder på läkemedelsresistens. Generellt rekommenderas det att nya prover tas från metastaser som man kan nå, till exempel med ultraljudsledd grovnålsbiopsi. Vid bland annat bröstcancer kan HER2-statusen ändras i upp till 15 % av fallen under sjukdomens gång. I fråga om vissa mutationer verkar det vara mest ändamålsenligt att göra testet på den arkiverade primärtumören, som till exempel varianter av PIK3CA vid bröstcancer. Slutligen kan man göra gentest på vätskor, vanligast blod, så kallade flytande biopsier, särskilt när det finns begränsat med arkiverat tumörmaterial att tillgå eller nya biopsier inte är ändamålsenliga. Principen bakom flytande biopsier för somatisk gendiagnostik är att cellfritt DNA från tumörer (ctDNA) ofta finns i blodet hos patienter med avancerad cancer. Flytande biopsier kan också erbjuda bättre möjlighet till upprepade biopsier under pågående behandling för att följa de molekylära egenskaperna hos en cancer under behandlingsförloppet, som till exempel resistensmekanismer, och även för responsbedömning. Flytande biopsier kan även bättre beskriva helhetsituationen då det är känt att den genetiska heterogeniteten mellan olika metastaser i samma patient kan vara stor. NGS-baserad gendiagnostik på flytande biopsier är dock mindre känslig än på fast vävnad och risken för falskt negativa resultat är större, speciellt om den totala tumörbördan är låg. Genom att samtidigt göra NGS på fast vävnad och blod kan man hitta flera mål för behandlingen. NGS-baserad

---

diagnostik av flytande biopsier saknar dock möjlighet till övrig diagnostik, exempelvis uttrycksprofiler (immunhistokemi), samt diagnostik av genamplifiering. Med ctDNA-testning kan man också vid solida tumörer använda molekylär diagnostik i syfte att upptäcka metastaser tidigt, det vill säga att upptäcka subkliniska metastaser som inte kan visualiseras radiologiskt. Detta är ett spännande forskningsområde.

Ytterligare en utmaning vid genetisk cancerdiagnostik är informationsmängden. Diagnostiken har blivit snabbare och billigare, men mängden data som ska bearbetas och utvärderas är synnerligen stor och bioinformatiken har fått en allt större roll när den praktiska betydelsen av olika analysmetoder utvärderas. Bioinformatikens andel av kostnaderna för testning har stigit i förhållande till själva testningen. Dessutom behöver klinikern stöd för att bedöma resultatets relevans såväl tekniskt som medicinskt. Det rekommenderas att man upprätthåller multidisciplinära grupper (Molecular Tumor Board), antingen interna eller externa, även internationella, för att diskutera relevansen och implikationerna av testfynden.

### **Gendiagnostik av cancer – var står vi idag?**

Än så länge är gendiagnostik inte någon väletablerad diagnostisk metod i det dagliga arbetet. För användning av omfattande, så kallade multigena NGS-paneler har European Society of Medical Oncology (ESMO) sammanställt rekommendationer där även kostnader beaktas (4). ESMO rekommenderar att, när det är möjligt, använda smalare NGS-paneler eller PCR-baserad diagnostik i stället för breda NGS-paneler. Vidare rekommenderar organisationen rutinemässigt multigena NGS vid avancerad icke-småcellig lungcancer, prostatacancer, ovarialcancer och cancer i gallgångarna samt multigena NGS eller PCR-baserad testning vid kolorektal cancer. Dessutom anser man att patienter i samråd med sina läkare kan gå in för multigen NGS-testning med breda paneler, såvitt detta inte orsakar samhället extra kostnader och patienten är medveten om att endast ett fåtal patienter har nytta av testningen. Dessutom rekommenderas testning av den totala mutationsbördan (TMB) vid avancerad endometriecancer, livmoderhalscancer, högt och medelhögt differentierad neuroendokrin cancer, spottkörtelcancer, sköldkörtelcancer

och vulvacancer för att bedöma möjligheten att behandla cancer med immunonkologiska läkemedel. ASCO (American Society of Clinical Oncology) anser att det faktum att det finns tumöragnostiska behandlingar vid till exempel NTRK-fusioner eller MSI-H-tumörer motiverar somatisk multigentestning av alla patienter med avancerad cancer (5).

Flera kliniska studier som har inkluderat ett stort antal patienter med varierande cancerdiagnoser har gjorts och är på gång. I studien MSK-IMPACT sekvenserades prospektivt 10 000 tumörer från patienter med metastaserad cancer. Behandlingsbara fynd identifierades hos 37 % av patienterna. Tumörtyperna med den högsta andelen åtgärdbara genfynd inkluderade GIST (gastrointestinala stromala tumörer) (76 %), sköldkörtelcancer (60 %), bröstcancer (57 %) och melanom (56 %) (6).

När gentestning görs i syfte att hitta förändringar lämpliga för målinriktade behandlingar, begränsas användningen av det faktum att de läkemedel som kan komma i fråga utifrån testresultatet måste vara godkända för FPA-ersättning för den aktuella indikationen, och dessutom i just det stadium av sjukdomen som patienten befinner sig i, för att behandlingen ska vara ekonomiskt genomförbar för de flesta patienter. Läkemedelsprövningar, antingen i Finland eller utomlands, kan dock vara en möjlighet även i dessa situationer.

För att exemplifiera användningsmöjligheterna beskrivs nedan dagens situation för de fyra vanligaste cancertyperna: prostatacancer, bröstcancer, tjocktarmscancer och lungcancer som tillsammans utgör ungefär hälften av alla nydiagnostiserade cancerfall.

### **Prostatacancer**

Standardbehandlingarna av metastaserad prostatacancer riktar sig mot androgenkänslighet (olika former av antihormonell behandling) eller mot PSMA-markören på cancercellernas yta (radioisotopbehandling) eller består av cytostatika, ofta kombinerade med extern strålbehandling. Målinriktade behandlingar som väljs på grundval av genanalyser är ännu sällsynta.

Vissa experter förespråkar genetisk testning av könsceller och genetisk rådgivning till alla patienter med avancerad prostatacancer för att utreda behovet av screening för prostatacancer av familjemedlemmar.

Gentester kan också användas för diagnostik och prognostisering av icke-metastaserad prostatacancer. Det finns ett flertal molekylära

---

prognostiska tester för att bättre riskstratifiera både obehandlade och behandlade män med lokaliserad prostatacancer. En del av dem baserar sig på DNA- eller RNA-diagnostik, ibland i kombination med immunhistokemi. Trots att de fungerar som prognostiska test och hjälpmedel vid riskstratificering, krävs validering i prospektiva studier innan de kan användas som prediktiva tester vid behandlingsbeslut. Möjliga situationer när dessa tester kunde användas är när man väljer mellan aktiv uppföljning och behandling vid lokaliserad prostatacancer, vid intensifiering av behandlingen hos män med högriskresultat eller vid utelämnande av androgen deprivationsbehandling (ADT) under postoperativ radioterapi efter prostatektomi.

Genetiska alterationer är vanliga vid prostatacancer, i medeltal 4,5 per tumör (primärtumör eller metastas). De gener som oftast har förändringar är TP53 (44 %), PTEN (32 %), TMPRSS2-ERG (31 %) och AR (23 %). BRCA2 är altererad i 9,8 %, medan mikrosatellitinstabila tumörer (MSI-H) förekommer i 2,6 % av tumörerna och 2,5 % har hög tumörbörda. Totalt innehåller 57 % av tumörerna genetiska förändringar som potentiellt kan användas som mål för behandlingar, av vilka en del än så länge är experimentella (7). ESMO rekommenderar NGS-undersökning med bred panel vid metastaserad prostatacancer.

Män med avancerad, metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, som antingen är bärare av könsellsvarianter med en BRCA2- och i viss mån BRCA1-mutation eller vars tumör har någon av dessa mutationer kan behandlas med PARP-hämmaren olaparib efter progression under androgen deprivationsbehandling. Läkemedlet har försäljningstillstånd av EMA, men ersätts ännu inte av FPA. BRCA1 och BRCA2 leder till brist på homolog rekombinationsreparation (HRR) (8). Även patogena varianter i andra gener som PALB2, RAD51D, ATM, CHEK2 och FANCA, som också spelar en roll i HRR, kan vara aktuella för behandling med PARP-hämmare i framtiden. Dessutom är BRCA1- eller BRCA2-relaterad prostatacancer potentiellt känslig för cytostatika av platinaderivat.

En annan potentiell behandling vid avancerad prostatacancer är pembrolizumab för patienter med mikrosatellitinstabila tumörer (MSI-H), för vilka det inte finns några tillfredsställande alternativ.

NTRK-fusioner är ytterst sällsynta, men ger en möjlighet till behandling med TRK-hämmare. Denna behandling ersätts av FPA.

## Bröstcancer

Vid bröstcancer används gendiagnostik i ett flertal situationer.

En viktig orsak till att mortaliteten i bröstcancer har sjunkit är utbredd användning av adjuvant läkemedelsbehandling med både endokrina läkemedel och cytostatika antingen före eller efter operationen. I början av 2000-talet ifrågasattes det dock om alla patienter med ER-positiva och samtidigt HER2-negativa tumörer har nytta av cytostatika och om endokrin behandling är ett fullgott alternativ för en större del av patienterna, den största subgruppen av alla bröstcancerpatienter. Med genpanelundersökningar (RT PCR) kunde man utveckla nya prognostiska verktyg. De bäst undersökta panelerna, Mammaprint samt OncotypeDX, som även är ett prediktivt verktyg, har i takt med ökad evidens införts även i Finland. Tack vare testet kan en mycket stor andel av patienter med ER-positiv HER2-negativ bröstcancer komma undan kemoterapi, inklusive den toxicitet och de kostnader som är förknippade med behandlingen, och ändå uppnå lika bra behandlingsresultat med enbart endokrin behandling (9, 10).

Ett stort framsteg inom behandling av bröstcancer var trastuzumab vid HER2-amplifierad bröstcancer, först vid behandling av spridd bröstcancer och senare som adjuvant behandling. I praktiken betyder detta att alla nya bröstcancerpatienter testas för HER2-positivitet, alltså påvisad amplifiering av genen, med in situ-hybridisering.

Vidare testar man allt oftare patienter med bröstcancer redan som en del av primärdiagnostiken för att se om de är bärare av sådana könslinjemutationer för BRCA1- eller BRCA2-generna eller ett antal (10–20) andra gener som ökar deras risk att insjukna i bröstcancer. En konstaterad mutation kan leda till ändrad behandlingsplan. Man kan exempelvis överväga mastektomi samt rekonstruktiv kirurgi i stället för bröstbevarande kirurgi med strålbehandling, om en högriskmutation upptäcks. Dessutom leder en konstaterad mutation till släktutredningar. Dessutom finns möjligheten att sätta in adjuvant behandling med PARP-hämmaren olaparib för bärare av BRCA-mutationer som har blivit behandlade för bröstcancer med hög risk för återfall efter konventionell adjuvant behandling. Denna behandling är godkänd av de europeiska läkemedelsmyndigheterna, men ersätts tyvärr i skrivande stund ännu inte av FPA (12).

---

Vid metastaserad bröstcancer varierar förekomsten av genetiska förändringar beroende på bröstcancersubtyp. Den vanligast förekommande genförändringen vid ER-positiv bröstcancer är PIK3CA (ca 40 %), vid trippelnegativ bröstcancer PT53 och vid HER2-positiv bröstcancer självfallet HER2-amplifikation. Övriga vanligt (> 10 %) förekommande förändringar påträffas i generna GATA3, CDH1 och ESR1 (ER-positiv) samt KMT2C. Av de genförändringar som idag kan användas som mål för behandling (förutom PIK3CA och HER2) har man konstaterat BRCA1- och BRCA2-mutationer i omkring 6 % av patienterna, HER2-mutationer (utan HER2-amplifikation) i omkring 6 % och NTRK-fusioner i färre än 1 % av patienterna (11).

Bärare av mutationer i BRCA1 eller BRCA2 kan ha nytta av PARP-hämmare även vid metastaserad sjukdom. Testning för ärftliga förändringar i könscellslinjen rekommenderas till alla patienter med spridd bröstcancer. Detta är idag relevant även i Finland eftersom en av PARP-hämmarna (olaparib) nyligen har godkänts för ersättning från FPA för behandling av spridd bröstcancer när patienten är bärare av BRCA-mutationer.

Patologiska PIK3CA-mutationer kan användas som mål för PIK3CA-hämmare vid behandling av spridd bröstcancer (13). I Finland testas patienter än så länge rätt sällan för PIK3CA-mutationer av den orsaken att läkemedlet ersätts av FPA endast i sådana situationer som i praktiken inte förekommer i Finland, nämligen för patienter med spridd ER-positiv bröstcancer, som har testats positivt för en PIK3CA-mutation och som inte tidigare fått behandling med en CDK4/6-hämmare. Ytterligare kan man testa för NTRK-fusioner och behandla med bland annat larotrectinib. Vid bröstcancer är NTRK-fusioner sällsynta. Detsamma gäller mikrosatellitinstabilitet och behandling med exempelvis pembrolizumab.

Det kan också påvisas andra somatiska mutationer i tumörvävnad från bröstcancerpatienter, men de är mindre etablerade och behandlingsstrategierna är experimentella. Man kan till exempel diagnostisera HER2-mutationer, ALK-mutationer och använda läkemedel utvecklade för andra tumörtyper eller indikationer om man kan påvisa en mutation. Vidare kan man följa upp mutationer i ESR1-genen, som kodar för östrogenreceptorn, och i framtiden kan man sannolikt använda denna information för att förutse

behandlingsrespons på endokrina läkemedel (eller för att diagnostisera resistens).

## Tjocktarmscancer

Kolorektal cancer fungerar som en utmärkt modell då vi lärt oss förstå den molekylära patogenesen vid cancer tack vare möjligheten till upprepade biopsier, från adenomatösa polyper till invasiv cancer via flera steg. Förändringar i en enskild könsgen ligger bakom ärftliga syndrom (FAP och Lynch), medan sporadisk cancer är ett resultat av ackumulerande multipla mutationer, av vilka mutationer i APC-genen uppstår tidigt och mutationer i TP53-suppressorgen vanligen uppkommer sent. Könslinjemutationer i en av MMR-generna (mismatch repair, som resulterar i MSI-H) verkar vara den underliggande genetiska defekten hos de flesta med Lynchs syndrom och förlust av uttryck av MMR-gener kan också hittas i cirka 15 % av patienter med sporadisk kolorektal cancer. Av alla patienter med avancerad kolorektal cancer har 3,5–6,5 % av patienterna MSI-H. Förekomsten av MSI-H förutspår god respons och känslighet för immunonkologiska behandlingar, rentav som ett alternativ till första linjens cytostatikabehandling (14, 15).

Aktiverande mutationer i KRAS och NRAS påträffas i 40–45 % av alla fall av avancerad kolorektal cancer och aktiverande BRAF-mutationer i 5–12 % av patienterna. Anti-EGFR riktad monoklonal antikroppsbehandling erbjuds endast patienter som saknar aktiverande mutationer av RAS (vanligen KRAS eller NRAS) eller BRAF V600 (förutom när de behandlas med kombinationer innehållande en BRAF-hämmare). I praktiken testas man tumörmaterial från alla patienter för somatiska mutationer i RAS och BRAF. Analysresultat av primärtumören korrelerar inte alltid med resultaten från metastaser, och därför kan rebiopsi eller flytande biopsi vara nödvändig vid tidpunkten för metastasering. Det rekommenderas att man använder paneler för extensiv testning för RAS-mutationer eftersom man genom att utesluta alla patienter med RAS-mutationer sannolikt bäst kan identifiera de patienter som har den största nyttan av anti-EGFR-läkemedel (16).

Eftersom fluorouracilbaserad cytostatikabehandling är en av hörnstenarna vid läkemedelsbehandling av kolorektal cancer, testas i praktiken de flesta patienter för sådana varianter i DPYD-genen som förutspår ökad fluorouraciltoxicitet.

Ovanliga mutationer, men potentiellt behandlingsbara med målinriktade läkemedel är HER2-amplifikationer (3–5 % av patienter med kolorektal cancer). I dessa fall kan man använda mediciner riktade mot HER2, såsom vid bröstcancer. Dessa läkemedel har dock ännu inget godkännande av läkemedelsmyndigheterna för denna indikation och används därför vanligen först efter att andra läkemedelsbehandlingar har visat sig vara ineffektiva.

## Lungcancer

Lungcancer är idag den tumörtyp som det finns flest målinriktade läkemedel för. Det är av avgörande betydelse att identifiera biomarkörer för de molekylära vägar som driver malignitet hos patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC), särskilt hos patienter med adenokarcinomhistologi och (ofta) en anamnes utan tobaksrökning (eller endast en lätt tobaksanamnes) oavsett histologi, på grund av tillgängligheten till effektiva målinriktade medel för dessa patienter redan när man väljer den första behandlingslinjen.

Vid behandling av avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) har framför allt mutationer i den epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR) eller omarrangemang av genen för anaplastiskt lymfomkinas (ALK) eller genen

c-ROS onkogen 1 (ROS1) med åtföljd onkogenaktivering av särskilda tyrosinkinaser lett till ett paradigmskifte. Behandling med ett målinriktat läkemedel riktat mot en identifierad drivande mutation kan för en enskild patient resultera i avsevärt förbättrad terapeutisk effekt, ofta i kombination med minskad toxicitet. I praktiken betyder det att man redan som första läkemedelsbehandling kan välja målinriktade behandlingar om man hittar en behandlingsbar drivande mutation, medan övriga patienter behandlas med standardkemo-terapi. Screening för drivande mutationer har därför blivit en väsentlig del av diagnostiken vid NSCLC. Ett exempel är en rikstäckande fransk studie där alla patienter (n = 17 664) med avancerad lungcancer erbjöds molekylär profilering (för 6 olika gener, EGFR, ALK, HER2, KRAS, BRAF och PIK3CA) under ett års tid. 76 % av patienterna hade adenokarcinom och 81 % var antingen rökare eller tidigare rökare. I 51 % av patienterna påverkade fynden valet av behandling, och i dessa fall förbättrades såväl behandlingsresponsen som den progressionsfria tiden och överlevnaden. Man rekommenderar åtminstone bestämning av mutationsstatus för EGFR och omarrangemang av ALK före behandlingsstart (17).

Det finns ett stort antal övriga kända mutationer i NSCLC (tabell 1). De är sällsynta

**Tabell 1.** Mutationer vid NSCLC och idag kända läkemedel (godkända eller icke godkända av läkemedelsmyndigheterna) som är lämpliga för målinriktad behandling.

Gen	Läkemedel	Frekvens
EGFR	erlotinib, gefitinib,	15 % (adenokarcinom)
ALK	crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib	4 % (adenokarcinom)
ROS	crizotinib, entrectinib, lorlatinib	1–2% (NSCLC)
MET (mutation, amplifiering)	capmatinib, tepotinib, crizotinib	3 % mutation (adenokarcinom), 2 % amplifiering
RET (omarrangemang)	selpercatanib, pralsetinib, cabozantinib, vandetanib, alectinib, sunitinib	1–2% (adenokarcinom)
BRAF V600 mut	dabrafenib, trametinib	1–3 %
NTRK-fusioner	larotrectinib, entrectinib	<1 %
KRAS (KRAS-G12C)	sotorasib, adagrasib	20–25 % (adenokarcinom) (50 %)
HER2-mutationer	fam-trastuzumab-deruxtecán, ado-trastuzumab emtansine	1–3 %
NRG1	afatinib	<1 %

men kliniskt relevanta, och i många fall har det utvecklats effektiva läkemedel mot dem, som är både effektivare och bättre tolererade än traditionell kemoterapi. Således behandlas patienterna ofta i första hand med dessa läkemedel innan kemoterapi sätts in. För att diagnostisera dessa varianter krävs både NGS och FISH, alternativt RNA NGS, och det stora antalet varianter i kombination med det faktum att det ofta finns endast begränsat med tumörmaterial tillgängligt (biopsier tagna under bronkoskopi) eller flytande biopsier innebär att testningsstrategin måste övervägas noggrant.

Författaren önskar framföra ett tack till medicine doktorn Tuomo Alanko och medicine doktorn, professor Timo Joensuu för värdefulla kommentarer till manuskriptet.

**Tom Wiklund**  
tom.wiklund@docrates.com

*Bindningar: Se författarpresentationen.*

### Referenser:

1. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018; 378:731–9.
2. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 387:9–20.
3. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid* 2022; 1 (9).
4. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology* 2020; 31 (11), 1491–1505.
5. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J CO.* 2022 April; 40 (11): 1231–58.
6. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, Srinivasan P et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017 Jun;23(6):703–13.
7. Chung JH, Dewal N, Sokol E, Mathew P, Whitehead R, Millis SZ et al. Prospective Comprehensive Genomic Profiling of Primary and Metastatic Prostate Tumors. *JCO Precis Oncol.* 2019; 5: PO.18.00283.
8. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382:2091–2102.
9. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):111–21.
10. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Dec 16;385(25):2336–47.
11. Rody A, Chaudhary N, Craggs C, Debiassi M, Erb G, Fisher V et al. Comprehensive Genomic Profiling (CGP) in Breast Cancer (BC): Patterns and Results from a Clinico-Genomic Database. *AAO Virtual Annual Meeting 2021; Abstract 437.*
12. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384:2394–2405.
13. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380:1929–40.
14. Di Nicolantonio F, Vitiello PP, Marsoni S, Siena S, Tabernero J, Trusolino L et al. Precision oncology in metastatic colorectal cancer – from biology to medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Aug;18(8):506–25.
15. Diaz LA Jr, Shiu K-K, Kim T-W, Vittrup Jensen B, Jensen LH, Punt C et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):659.
16. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2011;154(1):37.
17. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. *Lancet.* 2016 Apr 2;387(10026):1415–26.

### Summary

#### **Genetic diagnostics in current clinical oncology practice**

*Genetic diagnostics is today an integral part of clinical oncology practice. Both germline diagnostics and somatic tumor diagnostics are used for treatment decisions, both as predictive markers as well as for finding patients with actionable mutations who would benefit from targeted medicines. Among patients with the four most prevalent cancer types, all patients with breast cancer are subjected to different genetic tests, as well as all patients with advanced colorectal and non-small cell lung cancer, and patients with prostate cancer are also recommended to be considered for testing. The targeted treatments are frequently more effective, or at least as effective, but better tolerated than chemotherapy.*