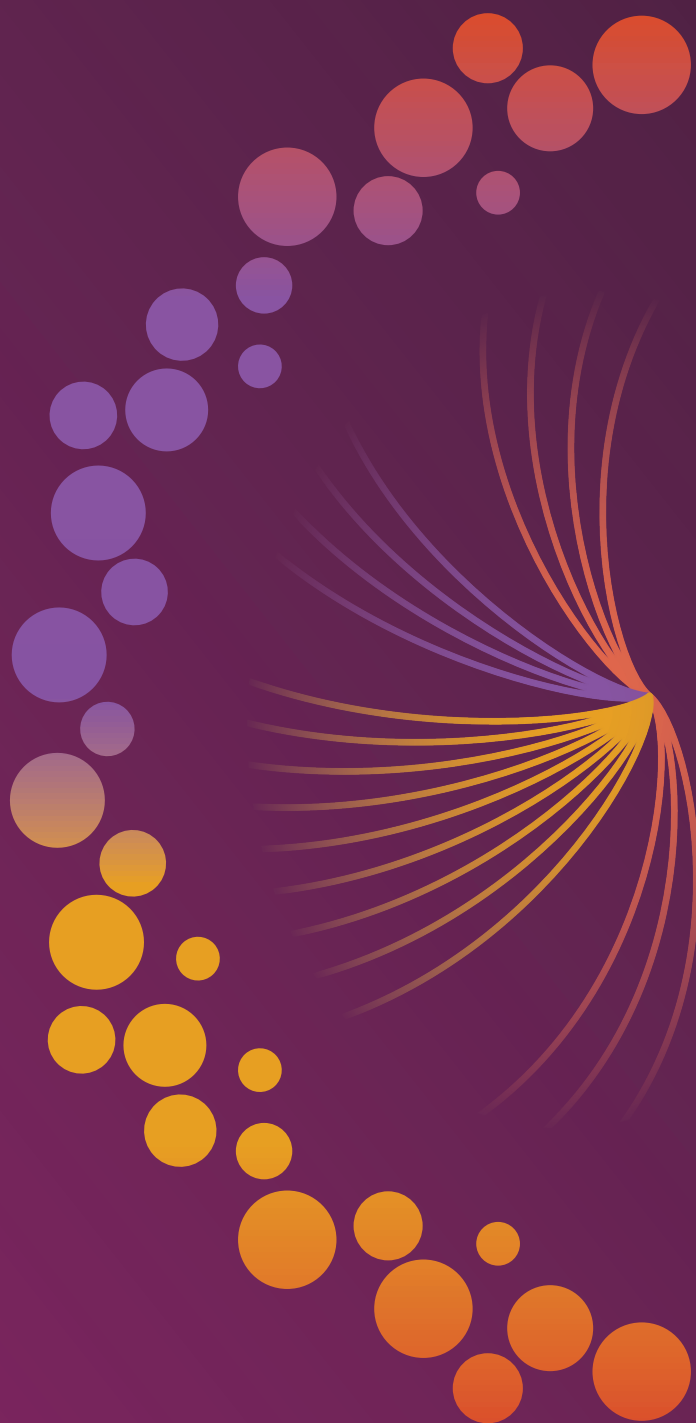


NorPren



Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin
Nasjonal initiativ for å fremme presisjonsdiagnostikk
innenfor gynekologisk kreft

Prosjektleder: Kristina Lindemann, professor Oslo
universitetssykehuset

Prosjekt periode: August 2023 - November 2024

Innhold

Sammendrag.....	2
Fremtidige behov - Anbefalinger	2
1. Bakgrunn for prosjektet	4
2. AS – IS – beskrivelse av dagens situasjon	4
2.1 Endometriekarsinomer (livmorkreft)	4
2.2 Ovarial-, tube- peritoneale karsinomer (eggstokk-, eggleder-, bukhinnekreft)	5
3. Om prosjektet	6
3.1 Resultatmål	6
3.2 Effektmål	6
3.3 Organisering av prosjektet	7
3.4 Fremdrifts- og milepælsplan	8
4. Resultater	8
4.1 Resultater	8
5. Anbefalinger	9
5.1 Livmorkreft (adenokarsinomer)	9
5.1.1 MMR & p53	11
5.1.2 POLE	11
5.1.3 Her2/neu, hormonreseptorer og annen genomisk testing	12
5.1.4 Livmorkreft, sjeldne undertyper	12
5.2 Livmorhalskreft	13
5.3 Vulva karsinomer	14
5.4 Eggstokk-, eggleder-, bukhinnekreft (Ovarial-, tube- peritoneale karsinomer)	14
5.4.1 HRD - testing	15
5.4.2 Biopsitaking ved primærdiagnose	16
5.4.3 Medisinsk genetisk utredning ved gynekologisk kreft	16
5.4.4 Kimbanetesting av pasienter med eggstokkreft	17
6. Fremtidige behov	17
7. Vedlegg	19
7.1 Prosjektmedlemmer	19
7.2 Referanseliste	19

Sammendrag

Målet for prosjektet er i samsvar med NorPreMs formål om å fremme økt harmonisering og standardisering, oppnå et ensartet kompetansenivå og styrke det nasjonale samarbeidet for å sikre enhetlig og effektiv implementering av persontilpasset medisin i helsetjenesten. En harmonisering av diagnostiske tester ansees som vesentlig for å sikre at testene blir gjennomført og for å gi en forutsigbarhet i ressursbruken vs. ad hoc bruk av ressurser.

Prosjektet har som mål å dekke alle diagnoser innenfor gynekologisk kreft. Behandling for gynekologisk kreft er for de fleste diagnosegruppene sentralisert til de fire regionsykehus (Oslo universitetssykehus, Universitetssykehuset Nord - Norge, St Olavs hospital, Haukeland universitetssykehus/Stavanger universitetssykehus). Prosjektet er derfor meget godt egnet for å sikre ensartet testing og persontilpasset behandling innen fagfeltet og vil derfor egne seg meget godt for dette prosjektet.

Det vil være kostnadseffektivt å benytte presisjonsdiagnostikk da mange nye medikamenter har effekt utfra svulstens molekulære profil. Hos andre undergrupper (*POLE* mutert livmorkreft) ser vi på sikt et potensiale for å de-eskalere behandlingen. Det er derfor et stort behov for å sette molekulære analyser i fokus når man skal implementere nye retningslinjer som samsvarer med nyere kunnskap om molekulær klassifisering av gynekologiske svulster.

Prosjektgruppen har i prosjektperioden identifisert flere flaskehalser for standardisert diagnostikk som immunhistokjemi som har hindret en bred implementering av diagnostikk i tråd med internasjonale retningslinjer. Immunhistokjemi er valgt metode for kartlegging av for eksempel p53 uttrykk og MMR-status.

Ved etablering av stedlig testing av HRD i Norge, anbefaler prosjektgruppen at det tas i betraktning at metoden burde innbefatte både analyse av *BRCA1/2*-mutasjoner og genomisk ustabilitet på samme analyse av overnevnte årsaker.

Nasjonal harmonisering av kimbanetesting tilstrebes, og panelsammensetning vil kontinuerlig diskuteres i de regelmessige nasjonale møtene blant kliniske genetikere.

Fremtidige behov – Anbefalinger

Prosjektgruppen har i løpet av prosjektperioden på ett år oppnådd konsensus, økt samhandling og bedre arbeidsflyt nasjonalt, samt etablert en nasjonal kontaktflate ved å etablere denne nasjonale og tverrfaglige prosjektgruppen. Arbeidet i gruppen sikrer, i motsetning til arbeidet med handlingsprogrammene, en overordnet oversikt over alle gynekologiske kreftformer.

Problemstilling	Tiltak
Hva vil anbefalinger fra prosjektet bety for pasientene?	Rapporten fremmer harmonisering og standardisering av tilbudet om persontilpasset medisin for pasienter med gynekologisk kreft, og har som mål å forhindre regionale forskjeller i dette tilbudet. Prosjektet sikrer videre en gjennomgang av til enhver tid ny kunnskap i et fagfelt i rivende utvikling, slik at kunnskapen og forskningsresultater kommer pasientene til gode. Diagnostikk i tråd med internasjonale standarder vil gi bedre muligheter for inklusjon i kliniske studier og økt rekruttering av kliniske studier til Norge.
Behov for oppfølging av implementering	Rapporten ble gjennomgått på et møte i regi av Nasjonalt Kvalitets- og kompetansenettverk 30. Oktober 2024. Samhandling mellom lokal og regionssykehus vil være vesentlig for nasjonal implementering. Etablering av kimbanetesting ved funn av dMMR livmorkreft trenger forankring i de kliniske miljøene. Arbeidsgruppen som er opprettet for å etablere en HRD test i Norge er kritisk for dette arbeidet.
Hvem skal vedlikeholde/oppdatere?	Nasjonal harmonisering og tverrfaglig samarbeid sikrer at pasientene får riktig og lik behandling i hele Norge. Dette krever kontinuerlig oppdatering av retningslinjer og nasjonale handlingsprogrammer. Denne gruppen kan, dersom det legges til rette for det, sikre en slik kontinuitet. For å vedlikeholde og oppdatere anbefalinger fra prosjektgruppen er det avgjørende at deltakerne har både tilstrekkelig tid og riktig kompetanse. Arbeidsgiver bør tilrettelegge for deltakelse i arbeidsgruppen.
I løpet av prosjektperioden har det blitt etablert en nasjonal og tverrfaglig prosjektgruppe. - Hvordan skal arbeidet i prosjektgruppen videreføres? - Hvem skal ha ansvaret? - Hvilke helseforetak/organisasjon bør delta? - Hvem skal gjøre hva?	Arbeidsgruppen støttet den multidisiplinære tilnærmingen i prosjektet og at alle regionene var representert. Denne arbeidsformen skiller seg fra andre etablerte strukturer for faglig arbeid. Det ble også bemerket at ordet var fritt og at alle perspektiver ble hørt. Gruppen foreslår 2 møter/år for å vedlikeholde arbeidet. Et fysisk og et digitalt møte. Her vil det også være mulig for å innhente ekstern ekspertise/foredrag. Dette krever i første omgang et oppfølgingsprosjekt siden det ikke finnes andre rammer for et slikt arbeid. Arbeidet samstemmes med andre aktører i fagområde (f.eks. Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft (HDIR), Nasjonalt Kvalitets- og Kompetansenettverk for gynekologisk onkologi, Norsk forening for gynekologisk onkologi) for best mulig synergi. Midler til nasjonalt registerstøtte vil kunne brukes til å støtte kartlegginger om endret praksis for å monitorere implementeringen.
Behov for metodevurdering av POLE	Det er startet en metodevurdering for POLE testing av pasienter med avansert stadium livmorkreft.
Behov for metyleringstest	Metyleringstest av <i>MLH1</i> -promoterregion, som er tilgjengelig på alle regionssykehus unntatt Oslo Universitetssykehus. Gruppen har sendt en formell forespørsel om metode til Avdelingsleder på Avdeling for Patologi ved Oslo universitetssykehus (09.april 2024). prosjektgruppen har ikke mottatt svar enda.
Behov for økonomivurdering	Det gjøres forskjell i takster for forskjellige tester, avhengig om testen rekvireres til annet foretak enn eget. Ved sending av prøve til laboratorietesting i annet foretak, vil behandlende institusjon ofte bli fakturert med takst multiplisert med faktor ~3. Dette vanskeliggjør nasjonalt samarbeid om utførelse av laboratorietester. Særlig gjelder dette omfattende og dyre tester i små diagnosegrupper f.eks HRD-test som koster omtrent 30 000 kr pr prøve. Dersom en 3x takst blir lagt på denne vil hver prøve altså koste ~90 000 kr å få utført. Dette kan føre til at test ikke blir utført i regioner uten eget tilbud.
Behov for enhentlige NorPAT koder	Kodeverket gjenspeiler per i dag ikke molekulære grupper av solide tumores som for eksempel MMRd endometrie-karsinom. Separat koding vil det gjøre lettere å følge opp implementeringen og etterlevelse av oppfølging av genetisk veiledning av disse pasientene/kvalitetssikring. Arbeidsgruppen (v/ Guro Horni Gloersen) har spilt dette inn til kodeverket.
Andre behov som prosjektgruppen ser	Man ser behov for å gjøre forberedende arbeid for økt grad av biomarkører i valg av kretrettet behandling. Økt bruk av anti stoff konjugater i fremtiden vil gi et behov for reseptorer som for eksempel testing for Her/neu og folat resepter alpha. Arbeidsgruppen vil være orientert om slike utviklinger i faget slik at det diagnostiske miljøet kan forberede seg. Den vil også kunne identifisere fagfolk hvis det er nødvendig for et Nordisk samarbeid rundt nye tester og ved behov for etablering av nasjonalt molekylært gyn-onkologisk tumor board. Man ser også behov for en harmonisering av bildediagnostikk og en videreutvikling av presisjonsmedisin ved hjelp av bildediagnostikk.

1. Bakgrunn for prosjektet

Nesten 2000 kvinner diagnostiseres med gynekologisk kreft hvert år i Norge¹. Dagens diagnostikk baseres i stor grad på histomorfologisk undersøkelse som inkluderer histologisk type og differensieringsgrad. Utvidet diagnostikk med immunhistokjemiske markører gjøres etter behov for utvalgte prøver, ved ansvarlig patolog. Nyere kunnskap viser at molekulære analyser utfyller dagens histomorfologiske klassifisering og for noen krefttyper er molekylær klassifisering allerede en avgjørende del av klinisk diagnostikk siden det samsvarer med både biologisk oppførsel og prognose. Videre vil molekylær klassifisering også være prediktiv for respons på behandling. Man har for eksempel registrert bedre responsrater på behandling med immunterapi hos pasienter med livmorkreft, som har defekt i MMR genene², og bedre effekt av PARP hemmere hos pasienter med eggstokk-, eggleder- og bukhinnekreft med påvist HRD (homologous recombination deficiency)³. Begge disse molekulære karakteristika anvendes som prediktiv biomarkør i Norge per i dag. Innføring av presisjonsdiagnostikk som omfatter en konsensus om bruk og harmonisering av diagnostiske tester med klinisk relevans vil derfor ha direkte konsekvenser både for standardbehandling i tråd med nasjonale retningslinjer, men også for å kunne rekruttere pasienter til kliniske studier.

2. AS – IS – beskrivelse av dagens situasjon

Dette prosjektet har kartlagt status for bruk av presisjonsdiagnostikk innen gynekologisk kreft i den første prosjektfasen. Dagens diagnostikk baseres i stor grad på histomorfologisk undersøkelse som inkluderer histologisk undertype og differensieringsgrad, og det ble avdekket et stort behov for å implementere nye retningslinjer som samsvarer med nyere kunnskap om molekulære analyser og molekylær klassifisering. Det eksisterer dessuten flere indikasjoner for persontilpasset medisin hvor testen enten ikke er tilgjengelig i Norge (HRD testing) eller er ikke implementert i klinisk praksis (testing for MMR proteiner). Flere biomarkørbaserte studier er under oppseiling, og Norge vil sannsynligvis møte utfordringer med pasientrekruttering til disse studiene på grunn av mangelen på passende diagnostikk tidlig i pasientforløp.

Norge skal også i fremtiden være en attraktiv og konkurransedyktig aktør for deltakelse i internasjonale, kliniske studier og andre forskningsprosjekter basert på state-of-the-art klassifisering av gynekologiske kreftsvulster. Disse målene er i samsvar med NorPreMs formål om å fremme økt harmonisering og standardisering, å oppnå et ensartet kompetansenivå og styrke det nasjonale samarbeidet for å sikre enhetlig og effektiv implementering av persontilpasset medisin i helsetjenesten. En harmonisering av diagnostiske tester ansees som vesentlig for å sikre at testene blir gjennomført og for å gi en forutsigbarhet i ressursbruken vs ad hoc bruk av ressurser.

I dag er det mangel på nasjonal konsensus for presisjonsdiagnostikk innen gynekologisk kreft på følgende områder:

2.1 Endometrie-karsinomer (livmorkreft)

For å kunne diagnostisere livmorkreft (adenokarsinomer) i henhold til WHO klassifikasjon, gi genetisk veiledning og identifisere pasienter med god forventet effekt av behandling med sjekkpunkt hemmere og

¹ <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporte-in-Norway/>

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990208/> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37363992/>

³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804922000703>

annen målrettet behandling samt kliniske studier, vil det blant annet kreves kartlegging av *POLE* mutasjonsstatus samt amplifikasjon/uttrykk av p53, MMR genene, og Her2/neu. Det er vist at pasienter med MMR defekt i tumor har god effekt av immunterapi⁴. Ved prosjektstart (august 2023) var metoden for å kartlegge uttrykk for MMR genet under vurdering og ble gjennomført kun ved individuell(særskilt) søknad. I løpet av prosjektperioden 2023/2024 har sjekkpunkt hemmere i monoterapi (nye metoder ID2020_086) og i kombinasjonen med kjemoterapi (nye metoder ID2023_082; ID2024_020) blitt godkjent for pasienter med MSI/dMMR livmorkreft⁵ uten at gjeldende rutiner/retningslinjer legger til rette for at disse pasientene identifiseres som en del av standarddiagnostikk.

Kartlegging av MMR status vil forbedre identifikasjonen av pasienter med økt risiko for utvikling av tarm- og eggstokkkreft (Lynch syndrom) hvor livmorkreften ofte er den første kreftformen disse kvinnene diagnostiseres med⁶. Per i dag er det ingen etablert dialog mellom helseforetakene eller definert standard på molekylær diagnostikk som muliggjør å identifisere disse pasientene i Norge. Dette samsvarer ikke med internasjonale konsensusdokumenter som viser til at kartlegging av MMR status i tumor er nødvendig screening av pasienter for Lynch Syndrom.

Norge deltar i flere internasjonale studier hvor *POLE* mutasjonsstatus⁷ og p53 status må være kjent for inkludering av pasienter eller pasienter må ha mottatt for eksempel immunterapi for å inngå i studien (NCT06132958). Manglende tilgang på denne diagnostikken og godkjent behandling basert på denne diagnostikken vil gjøre det umulig for norske pasienter å bli inkludert i disse. Ad hoc rekvisisjoner for å inkludere pasienter i studier krever individuelle bestillinger til behandlingsansvarlig patologiavdeling med godkjent studiefinansering og gir lite forutsigbarhet i ressursbruken. Fravær av harmonisering er i strid med målet om lik tilgang til behandling og studier i hele landet.

Under begrepet livmorkreft samles det også sjeldne svulsttyper som sarkomer eller endometriestromasarkomer. For disse vil karakterisering av andre molekylære trekk være behandlingsveiledende og norsk konsensus er viktig for å sikre at disse sjeldne svulster diagnostiseres med høyst mulig presisjon.

2.2 Ovarial-, tube- peritoneale karsinomer (eggstokk-, eggleder-, bukhinnekreft)

Begrepet eggstokk-, eggleder-, bukhinnekr, heretter «eggstokkreft», er kjent for å samle en både anatomisk og biologisk svært heterogen gruppe av svulster. Høygradig serøse adenokarsinomer, som defineres av genomisk instabilitet, ofte drevet av defekt genreparasjon, ubikvitær mutasjon i *TP53* genet, kopitallendringer og tidlig peritoneal disseminering representerer den hyppigste subtypen. Endometrioide, klarcellete og musinøse adenocarcinomer er sjeldnere subtyper drevet av mutasjoner i gener som *ARID1a* og *PTEN*⁸. I Norge vil pasienter med tumorer som viser defekt i homolog rekombinasjon reparasjon rutinemessig få tilgang til behandling med PARP hemmere i vedlikehold etter første linje kjemoterapi i stadium III/IV. I 2023 ble en nasjonalt besluttet behandlingsalgoritme publisert. I denne

⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990208/> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37363992/>

⁵ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2216334> <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2302312>
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112435>

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918358/>

⁷ <https://ijqc.bmj.com/content/early/2022/12/20/ijqc-2022-004039>

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187913/>

konsensusrapporten forutsettes at det foreligger retningslinjer for adekvat prøvetaking fra primærtumor og vellykket prøvelogistikk for å sikre at tumorens HRD status kan brukes som prediktiv biomarkør.

Presisjonsdiagnostikk har også blitt svært viktig for pasientgruppen med lavgradig serøst adenokarsinom, siden nylige studier har visst god effekt av målrettet behandling med MEK hemmerne⁹. Denne behandlingsformen er tilgjengelig i IMPRESS Norway, men pga. manglende enhetlig diagnostikk i klinisk praksis blir disse pasientene i dagens praksis identifisert ved tilfeldighet. Det ønskes således å etablere en standardisert diagnostisk fremgangsmåte for pasienter med tumorer som samles under begrepet «eggstokkreft».

3. Om prosjektet

3.1 Resultatmål

- Etablert et nasjonalt undernettverk innen gynekologisk kreft med representanter fra alle helseregioner i regi av NorPreM
- Gjennomført regelmessige arbeidsmøter både fysisk og digitalt med den nasjonale prosjektgruppen
- Gjennomført en nasjonal kartleggingsundersøkelse for dagens diagnostiske praksis og tilgjengelige diagnostiske tester
- Det har blitt gjort en gjennomgang av nasjonale handlingsplaner, publiserte internasjonale retningslinjer/konsensus dokumenter og benchmarking
- Erfaringsutveksling med faglige representanter Sverige og UK via presentasjoner og diskusjonsmøter på Teams
- Prosjektgruppen har diskutert aktuelle metoder for diagnostisering av gynekologiske svulster og utarbeidet flere anbefalinger for standardisering

3.2 Effektmål

- Fagmiljøene innen gynekologisk kreft og andre tett relaterte fagområder får tilgang på kompetanseutvikling gjennom etableringen av nasjonal konsensus og møtearena for presisjonsdiagnostikk
- De ulike diagnostiske fagmiljøer erfarer faglig nytte av det tette samarbeidet med klinikerne i nettverket
- Pasientene, uavhengig av bosted, har fått et bedre utredningstilbud ved at standardisert utredning er innført i hele landet
- Det legges til rette for bedre inklusjon i kliniske studier og tiltrekning av biomarkørdrevne studier innen gynekologisk kreft
- Det tilstrebes en kostnadseffektiv harmonisering av diagnostikken, samt en diskusjon om videre behov og arbeidsform for en multidisiplinær arbeidsgruppe i NorPreM undernettverket som en mulig plattform for implementeringsarbeidet, kunnskapsutvikling og kontinuerlig forbedringsarbeid

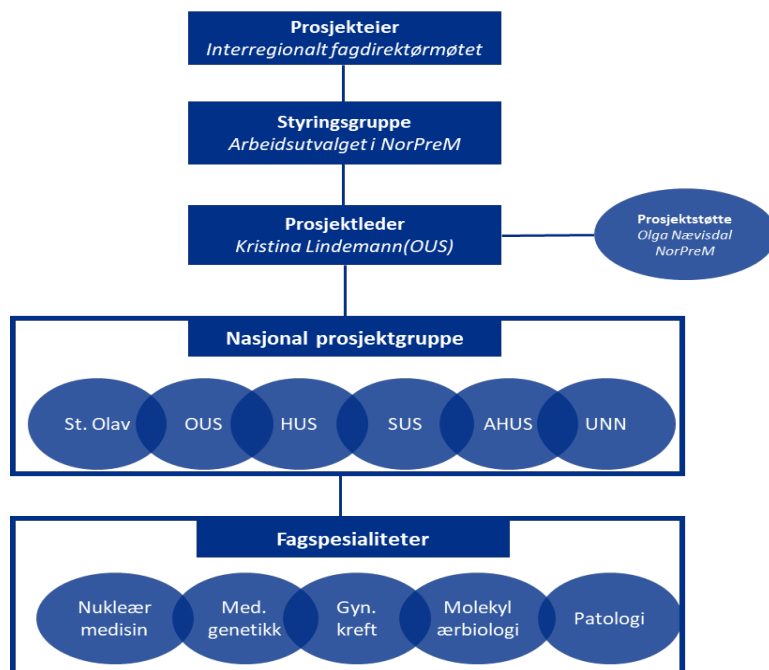
⁹ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02175-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02175-9/fulltext)

3.3 Organisering av prosjektet

Prosjektet inngår i NorPreM sin prosjektportefølje og er forankret i arbeidsutvalget i NorPreM og eies av det interregionale fagdirektørmøtet. Prosjektbehovet ble initiert og ledet av Prof. Kristina Lindemann – professor og overlege ved Avd. for gynekologisk kreft ved Oslo universitetssykehus (Kreftfkirurgisk avdeling, Seksjon for gynekologisk kreft i ny organisasjonsstruktur høst 2024). Prosjektet får prosjektstøtte fra administrativ enhet i NorPreM.

Det har vært nasjonal deltakelse i prosjektet fra alle 6 universitetssykehus med representanter fra ulike fagområder som i tillegg til sitt fagområdet representerte sin helseregion og har hatt koordinerende aktivitet mot sine foretak. Denne organiseringen og forankringen har bidratt til tverrfaglig arbeid i prosjektgruppen og god kommunikasjon mellom fagområdene på tvers av helseforetak. Prosjektgruppemedlemmene ble rekruttert inn i prosjektet basert på komplementær kompetanse innenfor klinikk, patologi, genetikk, molekylærbiologi og radiologi.

Forespørsel om deltakelse ble sendt ut i NorPreM nettverket via regionale ledere i NorPreM i hver region og til de kliniske miljøene i hvert helseforetak. I tillegg ble deltakelsen i prosjektgruppen samstemt med Norsk Forum for Gynekologisk Onkologi for å sikre godt samarbeid med gruppedeltakerne i nasjonal handlingsplan.



Figur1: organisasjonskart

3.4 Fremdrifts- og milepælsplan

Tabell 1: Fremdriftsplan

Dato	Tema	Sted	Leveranse
19.06.23	#1 møte med prosjektgruppen	Teams	Vedtatt mandat og prosess med sammensetning av prosjektgruppen avsluttes, skissering av videre prosjektløp med kartlegging av status i de forskjellige helseforetakene, innhenting av relevant ekspertise og litteratursøk for å identifisere internasjonale standarder for presisjonsdiagnostikk
30.08.23	#2 møte med prosjektgruppen - heldagsmøte	Fysisk	Ferdigstilt spørreskjema for kartleggingsundersøkelsen, planlegging av Teams møter med internasjonale eksperter og fordeling av litteratursøk for de enkelte diagnosegruppene
25.10.23	#3 møte med prosjektgruppen	Teams	Presentasjon av preliminnære resultater fra kartleggingsundersøkelsen Presentasjon fra UK «Testing for Lynch syndrome in endometrial cancer» v/Emma Crosbi, Professor of Gynaecological Oncology University of Manchester
28.11.23	#4 møte med prosjektgruppen	Fysisk	Presentasjon av internasjonale standards og resultat av litteratursøk Preliminær konsensus for presisjonsdiagnostikk i livmor/livmorhalskreft
24.01.24	#5møte med prosjektgruppen	Fysisk	Presentasjon av internasjonale standards og resultat av litteratursøk Preliminær konsensus for presisjonsdiagnostikk i eggstokk-eggelder-bukhinnekreft og sjeldne tumores
19.03.34	Gyn-onkologisk Vintermøte, Kvalitets- og kompetansenettverk for gynekologisk kreft	Fysisk	Presentasjon av prosjektstatus på Gynekologisk samling v/Kristian Lindemann, prosjektleder
24.04.24	#6 møte med prosjektgruppen	Teams	Konsensus for presisjonsdiagnostikk i eggstokk-eggleder og bukhinnekreft og sjeldne tumores
20.06.24	#7 møte med prosjektgruppen		Prosjektrapport diskuteres og revideres, diskusjon av videre behov og arbeidsform for arbeidsgruppen
30.10.24	Presentasjon av rapporten på nasjonalt møte for Nasjonalt Kompetanse- og kvalitetsnettverk gynekologisk kreft	Fysisk/ Teams	Felles presentasjon og diskusjon av rapporten
01.11.24	Presentasjon av rapporten for styringsgruppen	Teams	Prosjektleder presenterer
06.11.24 - 01.02.25	Regionalt/interregionalt fagdirektormøte	NorPreM	Fremlegging under regionalt/interregionalt fagdirektormøte

4. Resultater

4.1 Resultater

Kartleggingsprosessen bekreftet at det foreligger ulike praksis i diagnostikken av gyn-onkologiske svulster. Særlig i Helse Sør Øst var det tegn til lite samstemning av diagnostiske tester mellom de lokale og regionale miljøene. Årsaken til gjentakelse av disse undersøkelsene og økt unødvendig ressursbruk ved regionssykehus kan være mangel på formidling av utvidet diagnostikk (immunhistokjemiske tester) før pasientene henvises for behandling ved regionssykehus. Det ble også rapportert om variasjon i hvem som beslutter ulike diagnostiske tester (patolog vs. kliniker).

Kartleggingen gav også viktig informasjon om tilgjengelighet av spesielle tester som metyleringstest av *MLH1*-promoterregion, som er tilgjengelig på alle regionssykehus unntatt Oslo Universitetssykehus, eller muligheter for *POLE*- sekvensering. På bakgrunn av disse forskjellene har gruppen har sendt en formell forespørsel om metode til Avdelingsleder på Avdeling for Patologi ved Oslo universitetssykehus (09.april 2024). I skrivende stund har gruppen ikke mottatt svar på denne henvendelsen.

Videre har gruppen dratt nytte av godt samarbeid og dialog med fagmiljøet i medisinsk genetikk. Hele miljøet anser screening for Lynch syndrom som et udekket behov i Norge da MMR IHC eller MSI ikke er

implementert ved alle patologilaboratorier i Norge. Her har gruppen jobbet med retningslinjer og vil følge opp med implementeringsarbeid. Videre har man kartlagt de forskjellige genpaneler som er i bruk over hele landet og har fått en forståelse for hvordan de ble etablert. Det ble satt opp et eget arbeidsmøte med deltakere fra medisinsk genetiske avdelinger fra hele landet for å diskutere harmonisering av genpanelene. I dette møtet startet vi også en dialog om bruk av egnet panel for screening for Lynch Syndrom for å sikre harmonisering nasjonalt.

5. Anbefalinger

Anbefalingene fra prosjektgruppen omhandler analyser for bruk i presisjonsmedisin innen gynekologisk kreft. Det presiseres at analyser som man måtte anse som viktig for å kunne stille diagnosen, ikke var gjenstand for vurdering i denne rapporten. Denne bedømmingen overlates til det patologiske fagmiljøet.

5.1 Livmorkreft (adenokarsinomer)

Tabell 2 Livmorkreft

Markør	Indikasjon	Prøve-materialet	Metode	Ansvarlig for bestilling	Rapport	Kommentar
p53	Alle	Pipelle/abrasio	IHC	Patolog lokalt	p53 villtype p53 aberrant inkl p53 status 1) med diffus sterk kjernepositiv immunreaksjon eller 2) null mønster 3) eller cytoplasmatisk farging*	Histologi svares ut til klinikker når IHC er klar
MLH1	Alle	Pipelle/abrasio	IHC	Patolog lokalt	tap, bevart; indikere indikasjon for kimbane testing. Se mal.	Histologi svares ut til klinikker når IHC er klar.
MSH2	Alle	Pipelle/abrasio	IHC	Patolog lokalt	tap, bevart; indikere indikasjon for kimbane testing. Se mal.	Histologi svares ut til klinikker når IHC er klar
MSH6	Alle	Pipelle/abrasio	IHC	Patolog lokalt	tap, bevart; indikere indikasjon for kimbane testing. Se mal.	Histologi svares ut til klinikker når IHC er klar
PMS2	Alle	Pipelle/abrasio	IHC	Patolog lokalt	tap, bevart; indikere indikasjon for kimbane testing. Se mal.	Histologi svares ut til klinikker når IHC er klar
MLH1 metylering	Ved MLH1 og/eller PMS2 tap	Pipelle/abrasio	Metylerings-test	Patolog	avklare indikasjon for kimbane testing. Se mal.	Svaret ettersendes når prøven er ferdig analysert
Micro-satellittstatus	Equivocal MMR status	Operasjons-preparat	NGS	Patolog lokalt	MSI vs. MSS; avklare indikasjon for kimbane testing. Se mal.	Svaret ettersendes når prøven er ferdig analysert
POLE	FIGO G3 eller p53ab EEC **, EEC med aberrant p53 som er begrenset til livmoren; svulster med aggressiv eller usikker (ambiguous) histologi, uavhengig av stadium	Operasjons-preparat	Sanger (min ekson 9, 11, 13 og 14), NGS eller annen etablert platform HUS: Sanger sekv; St Olav PCR basert Sanger sekvensering.	Regions-sykehus	POLE mutasjonsstatus, lokalisasjon for mutasjon	Planlagt metodevurdering. Prosjektgruppen estimerer at de ca 200 POLE tester som tilsvarer denne seleksjonen vil kunne gjøres i innenfor eksisterende rammer. POLE sekvensering som er ønsket på andre indikasjoner som for eksempel for seleksjon til RAINBO blue studien, vil

						dekkes av midler i studien.
Her2/neu overuttrykk eller amplifikasjon	ST III/IV serøs adenokarsinom, eller karsinosarkom med serøs epithelial komponent	Operasjonspreparat eller biopsi	IHC; FISH	Patolog refleks i primær-situasjon, residiv on demand av klinikk; -ISH ved 2+ on demand fra klinikk	Høygradige karsinomer (serøs, udiffereziert, karsinosarkom)	Viktig at klinikk gir informasjon om stadium til patolog der stadium ikke fremgår av operasjonspreparat (histologisk stadium III/IV)
ER/PR	Ved residiv og pasienten vurderes å være kandidat for endokrin behandling	Fortrinnsvis på residiv, prøve som tas før oppstart av behandlingen	IHC	Klinikk	Inntil nå ingen konsensus på rapporteringen. Anbefaler omtrentlig angivelse i prosentandel positive tumorceller	
InPreD	Ved residiv, ikke kandidat for platinum eller lav forventet respons på platinum; ved sjelden histologi					

*10

**endometrial endometrioid adenokarsinom

Mal for rapportering av MMR status

Ved bevart uttrykk:

MMR-profisient tumor påvist. MMR-proteinene er bevart ved immunhistokjemisk undersøkelse (IHC). Funnet gir ikke mistanke om Lynch syndrom. Det er ikke behov for utredning for Lynch syndrom med mindre det foreligger klinisk mistanke.

Ved tap uttrykk av MLH1 med eller uten tap av PMS2:

MMR-defisient tumor påvist. Ved immunhistokjemisk undersøkelse er det tap uttrykk av MLH1 med eller uten assosiert tap av PMS2 i tumorvevet. Tap av MLH1 med eller uten tap av PMS2, kan forekomme ved en underliggende mutasjon eller metylering av MLH1, der sistnevnte er vanligst forekommende.

Det anbefales å utføre metyleringsanalyse av MLH1-promoterregion. Ved påvist metylering anses tapet som sporadisk, og det anbefales ikke utredning for Lynch syndrom med mindre det foreligger klinisk mistanke.

Dersom metyleringsanalyse ikke er tilgjengelig eller ved fravær av metylering av MLH1-promoter, bør pasienten få tilbud om blodprøvetesting mht. om det foreligger kimbanemutasjon/ Lynch syndrom.

Ved tap uttrykk av MSH2/MSH6 eller isolert tap av PMS2:

MMR-defisient tumor påvist. Ved immunhistokjemisk undersøkelse er det tap uttrykk av MSH2 og MSH 6 eller isolert tap av PMS2 i tumorvevet. Tap av både MSH2 og MSH6 eller isolert tap av PMS2, kan forekomme ved en underliggende mutasjon. Vi kan ikke vurdere om det er en kimbanemutasjon eller en somatisk mutasjon i tumor. Pasienten bør få tilbud om blodprøvetesting mht. om det foreligger kimbanemutasjon/Lynch syndrom.

Prosjektgruppen har i prosjektperioden identifisert flere flaskehalser for standardisert immunhistokjemi som har hindret en bred implementering av diagnostikk i tråd med internasjonale retningslinjer. Immunhistokjemi er valgt metode for kartlegging av p53 uttrykk og MMR-status.

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127005/>

5.1.1 MMR & p53

Alle MMR-proteinene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) vil bli kartlagt samtidig for å unngå at vevsblokkene må hentes frem igjen etter farging for 2 MMR-proteiner dersom det er behov for kompletterende undersøkelse.

Analysene utføres fortrinnsvis på pre-operativt preparat, ofte en pipellebiopsi eller utskrap, om det er tilstrekkelig materiale, pga. at MMR-epitopene er følsomme for kald iskemi-tid. Dersom det ikke er utført på pre-operativt materiale i forbindelse med primær diagnostikk, bør det gjøres MSI-analyse på operasjonspreparat. Immunhistokjemisk undersøkelse mhp. MMR-proteinene er følsommere for kald ischemitid enn MSI-analyse. Pipellemateriale og utskrapsmateriale legges direkte i formalin, mens operasjonspreparatene blir ofte liggende lengre før de legges på formalin. Både tiden det tar for formalin å penetrere vevet og den kalde ischemitiden før preparatet blir lagt for formalin er avgjørende for prøve kvaliteten. Her kan man få feilaktig manglende uttrykk av MMR-proteiner. I utgangspunktet utføres immunhistokjemien som endel av primærdiagnostikk på lokalsykehusene og prøven svares ikke ut til kliniker før resultatet av immunhistokjemisk undersøkelse foreligger. Denne strategien sikrer at det ikke utføres en ny immunhistokjemisk undersøkelse på regionssykehus, samtidig som kliniker får et histologisk svar med høy presisjon. Svartiden har blitt diskutert og man konkluderer med at den vil ikke påvirke pakkeforløpstiden.

MMR og p53 testing bestilles rutinemessig av patolog. I tilfelle det detekteres tap av MLH1, vil metyleringstesten bestilles på regionssykehus der det er tilgjengelig. Hos 80% av pasienter med tap av MLH1 vil det være en somatisk endring og vil ikke være uttrykk for en kimbanemutasjon som ved Lynch Syndrom. Bruk av metyleringstesten vil derfor redusere antall henvisninger til kimbanetesting. For Oslo universitetssykehus er det sendt en metodeforespørsel til Avd. for patologi, men arbeidsgruppen har ikke mottatt svar på henvendelsen så langt.

En kommentar i patologisvaret skal indikere at det foreligger indikasjon for kimbanetesting for Lynch syndrom dersom det foreligger tap av MMR genene og arbeidsgruppen har utarbeidet en mal for dette svaret. Det vil være klinikers ansvar å informere pasienten om denne testen og rekvirere blodprøve til kimbanetesting. Disse rutinene er utarbeidet ved Avdeling for Medisinsk genetikk i samarbeid med patologene og Nasjonalt Kvalitets- og Kompetansenettverk for gynekologisk onkologi vil bistå med forankring i det gynekologiske fagmiljøet. Mal for pasientinformasjon om indikasjon for gentesting vil bli utarbeidet av Avdeling for Medisinsk genetikk ved OUS og deles nasjonalt via nettverket.

Regionsmøtene i regi av Avdeling for medisinsk genetikk vil ivareta at det utarbeides en konsensus om hvordan genpanelet skal se ut. Per nå har alle regionssykehus tilgang til genetisk testing for MMR, men det brukes forskjellige paneler.

5.1.2 POLE

POLE testing er tilgjengelig på alle regionssykehus, men det er begrensninger i kapasitet og tilgjengelige ressurser for denne testen. Arbeidsgruppen har blitt enig om å prioritere pasienter hvor *POLE* testing vil ha en konsekvens for mulig de-eskalering av adjuvant behandling. Pasienter med lite differensert endometrioid adenokarsinom, p53 aberrante endometrioid adenokarsinomer, som er begrenset til corpus uteri, eller svulster med udiffersert eller uklassifiserbar histologi, uavhengig av stadium, vil bli prioritert. **Analysen bestilles på operasjonspreparat av patolog. Det er viktig at kliniker indikerer dersom**

det foreligger avansert stadium. Det er planlagt at flere regionssykehus Norge skal delta i RAINBO blue studien¹¹. En bredere *POLE* testing vil kunne identifisere pasienter til studien. Det er innvilget finansiering for å delta i studien i Norge og det er satt av driftsmidler til økt bruk av *POLE* testingen i klinisk praksis. Her er en forankring i deltakende sykehus viktig.

5.1.3 Her2/neu, hormonreseptorer og annen genomisk testing.

Arbeidsgruppen erkjenner et økende behov for testing Her2/neu overuttrykk i klinisk praksis. Per nå tilbys pasienter med adenokarsinomer av serøs subtype Her2/neu uttrykk kombinasjonsbehandling med trastuzumab dersom det foreligger avansert stadium eller tilbakefall¹² (nye metoder ID2021_032). **Her2/neu testingen bestilles av patolog ved diagnosetidspunktet fortrinnsvis på et operasjonspreparat hos pasienter med serøs subtype eller karsinosarkom med serøs epithelial komponent dersom det foreligger Stadium III/IV sykdom.** Her er det igjen viktig at kliniker indikerer stadium på remissen. Ved tilbakefall og ukjent Her/neu status rekvireres analysen av kliniker hos pasienter med samme histologi.

Arbeidsgruppen konkluderer med at hormonreseptorstatus i noen tilfelle er diagnostisk, men kan også predikerer respons på endokrin behandling. **For å selektene pasienter til behandling bestilles reseptorstatus i regi av kliniker, og bør fortrinnsvis utføres på en ny biopsi.**

Bredere genomisk testing er i Norge tilgjengelig via InPreD/IMPRESS Norway. Pasienter med tilbakefall som ikke ansees som kandidater for platinumbasert behandling eller inklusjon i andre kliniske studier bør henvises til prioriteringsmøte.

5.1.4 Livmorkreft, sjeldne undertyper

Sjeldne endometriekarsinomer inkluderer neuroendokrine karsinomer, mesonefrisk-liknende karsinomer, dedifferensierte/udifferensierte karsinomer, mucinøse karsinomer og plateepitelkarsinomer. Disse er diagnostisert overveiende basert på morfologi og IHC.

Uterine sarkomer inkluderer leiomyosarkomer (LMS; hyppigste), endometriestromasarkomer (lavgradige og høygradige – LG-ESS og HG-ESS), udifferensierte sarkomer, rhabdomyosarkomer og maligne PEComer. Inflammatorisk myofibroblasttumor (IMT) og uterin tumor med skjønnsstreng-lignende strukturer (UTROSCT) er lavgradig maligne tumores.

LMS kan ha mutasjoner i TP53 og/eller ATRX og NTRK fusjonsgener, mens de øvrige entiteter har karakteristiske fusjoner som er spesifikke og hjelper med diagnosen. ALK translokasjon ved IMT og uttrykk av BRCA har mulig terapeutisk relevans¹³.

Pasienter med sjeldne undertyper livmorkreft og residiv bør henvises til InPreD/IMPRESS Norway for bredere diagnostikk.

¹¹ <https://ijgc.bmj.com/content/early/2022/12/20/ijgc-2022-004039>

¹² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584549/>

¹³ https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.11542

5.2 Livmorhalskreft

Tabell 3 – Livmorhalskreft

Markør	Indikasjon	Prøvematerialet	Metode	Ansvarlig for bestilling	Rapport
p16	Alle	Biopsi/operasjonspreparat	IHC	Patolog lokalt	
HPV	Ved ukjent HPV status (ikke plateepitel), equivocal p16; usikker origo; adenokarsinomer		Genotyping	Patolog lokalt	
PD-L1	Ved metastaser og ved residiv	Biopsi/operasjonspreparat	IHC	Patolog lokalt	Combined Positive Score (CPS)
InPreD	Ved residiv, ikke kandidat for platinum			Kliniker	

Per September 2024 ligger metoden Pembrolizumab - Kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne¹⁴ (ID2022_022) til metodevurdering. I mellomtiden er det innvilget en unntaksordning for pasienter med PD-L1 positive svulster. PD-L1 status angis som såkalt Combined Positive Score (CPS).

PD-L1 proteinuttrykk bedømmes som Combined Positive Score (CPS) i x20 forstørrelse og beregnes på følgende måte

$$CPS = \frac{\text{Antall PD-L1 positive celler (viable tumorceller+lymfocytter, makrofager)}}{\text{Totalt antall viable tumorceller}} \times 100.$$

For at tumorvevet skal bedømmes som «positivt for PD-L1», må CPS være ≥ 1 .

CPS angis i hele tall, helst rundet av i tiere. Verdien kan teoretisk være høyere enn 100, men det er bestemt at maksimum CPS score er 100. Standardverdier for rapportering av CPS
 CPS 0, CPS ≥ 1

Mal for rapportering av CPS - resultat:

- Tumormateriale er adekvat med hensyn til vevsmengde (mer enn 100 tumorceller).
- PD-L1 undersøkelse er utført på tumorvev i snitt X.
- Combined Positive Score: X

KONKLUSJON:

- Tumorvev er PD-L1 positivt med CPS ≥ 1 .
- Tumorvev er PD-L1 negativt med CPS < 1

Cemiplimab er innført som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft og sykdomsprogresjon under eller etter platinumbasert kjemoterapi uavhengig av PD-L1 status¹⁵.

Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoradioterapi til behandling av lokalavansert livmorhalskreft (ID2024_004) ligger også til metodevurdering¹⁶.

¹⁴ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112435>

¹⁵ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112187>

¹⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38521086/>

5.3 Vulva karsinomer

Tabell 4 – Vulva karsinomer

Markør	Indikasjon	Prøvematerialet	Metode	Ansvarlig for bestilling	Rapport
p16	Plateepitelkarsinom	Biopsi/operasjonspreparat	IHC	Patolog lokalt	
p53			IHC	Patolog lokalt	
HPV			Genotyping	Patolog lokalt / regionalt avhengig av tilgjengeligheten for genotyping	
InPreD	Ved metastatisk sykdom eller residiv				

Bruken av kombinasjon av p16 og p53 resulterer i identifikasjon av ulike prognostiske risiko grupper. Informasjonen begynner å bli brukt ved behandlingsstratifisering og for videre oppfølging. HPV genotyping utføres på alle plateepitelkarsinomer i vulva. p16 er surrogat markør for HPV infeksjon, men har ikke 100% spesifisitet eller sensitivitet, og kan derfor ikke erstatte HPV genotyping.

Immunterapi med sjekkpunkt hemmere har hittil vist marginal effekt hos pasienter med vulvakreft¹⁷. I motsetning til ved livmorhalskreft, har biomarkørstatus som PD-L1-ekspresjon eller CPS-score ikke vært assosiert med behandlingsrespons. Utover de diagnostiske analysene har arbeidsgruppen ikke identifisert ytterligere molekulære markører som kan anbefales for implementering på nåværende tidspunkt og pasienten bør prioriteres til bredere genomiske undersøkelser som i InPreD.

5.4 Eggstokk-, eggleder-, bukhinnekreft (Ovarial-, tube- peritoneale karsinomer)

Prosjektgruppen utførte i løpet av prosjektperioden et detaljert litteratursøk for å kartlegge den internasjonalt aksepterte standarden for molekylær diagnostikk av «eggstokk- eggleder og bukhinnekreft». Ifølge internasjonale, kliniske guidelines¹⁸ er analyse av kimbane BRCA mutasjon hos alle pasienter med denne diagnosen sammen med enten somatisk BRCA mutasjonsstatus eller HRD status i HGSC (høygradig serøst karsinom) og høygradige endometrioide adenokarsinomer nødvendig for å selektene pasienter til vedlikeholdsbehandling. Det er imidlertid solid akademisk bevis på at utelukkende analyse av somatisk BRCA mutasjon kun identifiserer rundt 50% av pasientene som profitterer fra behandling med PARP hemmere. Det var derfor bred enighet i gruppen om at testing av tumorvev med tanke på HRD-status bør erstatte somatisk BRCA testing for å unngå at man ved prioritering av BRCA analyse i tumorvev bruker opp tilgjengelig biopsimateriale og står igjen med et større antall (enn de metodisk forventete 10%) tumorer med ukjent homologous deficiency status. Andre typer epitheliale svulster (tabell 5) burde prioriteres til bredere kartlegging i InPreD hvor somatiske BRCA genene inngår. Det er også planlagt en funksjonell test for HRR gene.

Tabell 5 - Eggstokk-, eggleder-, bukhinnekreft

Prediktive markører	Indikasjon	Prøvematerialet	Metode	Ansvarlig for bestilling	Rapport
Somatisk BRCA 1/2 mutasjonsstatus	Ingen indikasjon, HRD testing skal fortrinnsvis gjennomføres	Biopsi/ Operasjonspreparat			Somatisk BRCA1/2 mutasjonsstatus

¹⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9048086/>

¹⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37597580/>

HRD status	Avanserte (FIGO IIIC/IV) høygradig serøse eller endometrioidale ovarial- eller peritoneale karsinomer	Adekvate biopsier i primærsetting (definert som 4 biopsier i 4 separate prøveglass)/ Operasjonspreparat for å oppnå min 30% tumorandel	Tilgjengelig HRD test, for tiden MYRIAD test	Kliniker	GIS eller tilsvarende Rapporteres somatisk BRCA1/2 mutasjonsstatus
KRAS/NRAS/ BRAF mutasjonsstatus	Avansert lavgradige serøs karsinomer, residivsetting	Biopsi/ Operasjonspreparat	NGS	Kliniker	Somatisk mutasjonsstatus
InPreD	Sjeldne epitheliale karsinomer som karsinosarkomer eller klarcellete karsinomer i avansert (FIGO IIIC/IV) primærsetting; ved residiv når pasienten ikke oppfattes som kandidat for platinum basert behandling	Biopsi/ Operasjonspreparat	NGS (supplert med HRD score)	Kliniker	Molekylære funn med klinisk relevans

5.4.1 HRD - testing

Antall forventede HRD-tester årlig i Norge er estimert til rundt 260 kasus. Per i dag finnes det ingen analysetilbud nasjonalt, men helseforetak har foreløpig etablert rutine for videresending av prøver til Rigshospitalet i København for HRD-testing med Myriad MyChoice® CDx (Myriad genetic, USA). Denne testen innbefatter både somatisk *BRCA1/2*-testing samt analyse av genomisk ustabilitet på en og samme tid. Mellom Juli 2021 og Juli 2023 ble det i alt sendt 173 prøver til slik testing fra Norge, hvorav 32,1% hadde en positiv HRD-status enten definert av *BRCA1/2*-mutasjon eller Genomic Instability score ≥ 42 ¹⁹. Det høye antallet prøver med positiv GIS uten *BRCA1/2*-mutasjoner (28%) understreker viktigheten av utvidet testing av HRD fremfor somatisk BRCA testing. Tallene er også sammenlignbare med våre skandinaviske naboland.

I Sverige utføres det ingen pre-screening av BRCA-mutasjoner, da dette dekkes av Myriad-testen. Retningslinjene i Danmark ble oppdatert tilbake i 2022, og på nåværende tidspunkt sier disse at det burde utføres en slik før-testing. Imidlertid er dette noe som forventes å endre seg på bakgrunn av erfaringene med HRD-testing i København. Det praktiseres derfor også i mindre grad for å unngå dobbel testing (kostnadseffektivisering) og bevare mest mulig materiale for eventuell annen testing helt i tråd med hva arbeidsgruppen er enige om. (Personlig korrespondanse Lea Milling Korsholm, 2024).

Ved etablering av stedlig testing av HRD i Norge, anbefaler prosjektgruppen at det tas i betraktning at metoden burde innebefatte både analyse av *BRCA1/2*-mutasjoner og genomisk ustabilitet på samme tid for overnevnte årsaker.

Blant de mer sjeldne subtyper av adenokarsinomer er det særlig målrettet behandling med MEK hemmere (trametinib) til pasienter med lavgradig serøs karsinom som har vekket internasjonal interesse. Som vist i

¹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38482597/>

randomiserte fase 2/3 studier²⁰ representerer behandling med MEK hemmere en bedre og vel tolerert behandlingsstrategi hos pasienter med tilbakevendende lavgradig serøs eggstokkreft, sammenliknet med standard kjemoterapi. Ekspertgruppen ser derfor innføring av standardisert mutasjonsanalyse i *KRAS/NRAS* og *BRAF* gener i disse svulstene som indisert i fremtiden.

5.4.2 Biopsitaking ved primærdiagnose

Adekvat biopsitaking under sykdomsutredning for mistenkt avansert eggstokkreft er avgjørende for senere vellykket presisjonsdiagnostikk. Hvis medisinsk forsvarlig og teknisk tilgjengelig tas 4 biopsier ved primære diagnosetidspunktet og det bør presiseres på rekvisisjonen. Det er essensielt å sikre adekvate biopsier ved diagnosetidspunktet ettersom det er uklart om det vil være tilgang til viabelt tumorvev senere i det individuelle behandlingsforløpet. En stor del av pasientene med disseminert eggstokkreft behandles per i dag med neoadjuvant kjemoterapi og det er forventet at det ikke er viabelt tumorvev til stede ved senere intervall debulking kirurgi eller etter avsluttet medikamentell behandling.

Det anbefales å bruke nålstørrelse 16 G (dette brukt i OUS) for å ta disse biopsiene.

Det må tilstrebes å ta 4 nålbiopsier som legges på 4 separate beholdere ved biopsitaking. Ved håndtering på patologilaboratorium, støpes biopsi fra en beholder inn i en blokk. Ved primærdiagnostikk benyttes fortrinnsvis kun 1 av biopsiene for immunhistokjemisk undersøkelse. De øvrige reserveres for HRD-test med mindre ytterligere immunundersøkelser er nødvendige for adekvat diagnostikk.

Ved senere behov for HRD-testing fra primærbiopsi, vil behandlende senter kunne innkalle vevsblokker for dette formålet.

Ved senere behov for HRD testing fra primærbiopsi vil behandlende senter kunne innhente vev for dette formålet.

5.4.3 Medisinsk genetisk utredning ved gynekologisk kreft

NorPreM arbeidsgruppen konkluderer med at pasienter med eggstokk- eggleder eller bukhinnekreft må få tilbud om kimbanetesting for minst følgende gener: *BRCA1/2*, *EPCAM*, *BRIP1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *RAD51C*, *RAD51D*.

Denne kimbanetestingen bestilles av klinikker når diagnosen er stilt (diagnostisk test). Her har arbeidsgruppen påpekt at Oslo Universitetssykehus har tidligere tilbudt denne gentesten før diagnosen ble stilt, som trolig har resultert i genetisk testing av pasienter med borderline eller benigne svulster (prediktiv test). De panelene som tilbys for genetisk testing varierer mellom regionene og dette har blitt adressert i et eget møte i April 2024. Her var alle regionene representert. Bakgrunnen for diskrepansen er sammensatt, og skyldes blant annet ulike lokale tekniske løsninger med ulik sekvenseringsteknologi, og ulik oppdeling av genpaneler etter ulike kreftformer. Det er enighet om at de ulike medisinsk genetiske laboratoriene i landet bør tilstrebe å tilby et likt tilbud for lik klinisk problemstilling/gynekologisk kreftform. En nasjonal harmonisering av eksisterende genpaneler vil være vanskelig å etablere på kort sikt, men en harmonisering er ønskelig for fremtidig etablering og oppdatering av genpaneler. For ikke-epiteliale svulster vil det i en del tilfeller være spesifikke funn ved den patologiske undersøkelsen (immunhistokjemi, tumorsekvensering, m.m.) som indikerer at det kan foreligge en underliggende

²⁰ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02175-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02175-9/fulltext)

kimbanemutasjon i et gen som ikke inngår i et ordinært genpanel for gynekologisk kreft (f.eks. *DICER1*, *SMARCA4*). I disse tilfellene vil anbefaling om genetisk testing i kimbane fremgår i prøvesvaret fra patologen. Videre (diagnostisk) gentest bør rekvireres av rekvirent/behandlende lege, og pasienten bør ved funn tilbys henvisning til genetisk veiledning ved en medisinsk genetisk avdeling.

5.4.4 Kimbanetesting av pasienter med eggstokkreft

Når immunhistokjemi viser bortfall av MMR-proteiner i tumor og eventuell metylering av *MLH1* er utelukket, eller tumor er MSI, er det indikasjon for kimbanetesting av MMR-genene. Dette anses som mer kostnadseffektivt enn å screene pasienter basert på alder og familiehistorie²¹. Indikasjon for kimbanetesting indikeres av patolog i prøvesvaret og kliniker gir veiledning og bestiller testingen. Ved funn i kimbane henvises pasienten til Avdeling for medisinsk genetikk. **Nasjonal harmonisering tilstrebes, og panelsammensetning vil kontinuerlig diskuteres i de regelmessige nasjonale møtene blant kliniske genetikere.**

Tabell 6 - Kimbanetesting av pasienter med eggstokkreft

Markør	Indikasjon	Prøvematerialet	Metode	Ansvarlig for bestilling	Rapport	Kommentar
BRCA1/2 BRIP1 EPCAM MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 RAD51C RAD51D	Alle epiteliale tubo-ovarial/peritoneale karsinomer	Blodprøve	NGS	Kliniker	Det ble (ikke) påvist varianter forbundet med genetisk predisposisjon for kreftsykdom	Nasjonal harmonisering ble diskutert, se tekst
Måltrettet kimbanetest av spesifikk(e) gen(er)	Alle non-epiteliale karsinomer med patologifunn som gir mistanke om kimbanemutasjon (skal fremgå i patologirapport)	Blodprøve	NGS	Kliniker	Det ble (ikke) påvist varianter forbundet med genetisk predisposisjon for kreftsykdom	Type analyse (gener og sekvenseringsteknologi avhengig av patologi rapporten og regional Avd. for med genetikk/tilgjengelighet)

5.4.4.1 Følgende gener bør inngå i kimbanetesting for Lynch syndrom

Tabell 7 – Kimbanetesting av pasienter med mistenkt Lynch syndrom

Indikasjon	Prøvematerialet	Metode	Ansvarlig for bestilling	Kommentar
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 EPCAM	Bortfall av MMR protein (inkludert negativ metyleringstest) eller MSI-H tumor.	Blodprøve	NGS	Kliniker
				Det ble (ikke) påvist varianter forbundet med genetisk predisposisjon for kreftsykdom

6. Fremtidig behov

Prosjektgruppen har i løpet av prosjektperioden på ett år oppnådd konsensus, økt samhandling og bedre arbeidsflyt nasjonalt, samt etablert en nasjonal kontaktflate ved å etablere denne nasjonale og tverrfaglige prosjektgruppen. Arbeidet i gruppen sikrer, i motsetning til arbeidet med handlingsprogrammene, en overordnet oversikt over alle gynekologiske kreftformer.

²¹ Crosbie EJ, et al, *Genet Med* 2019;21:2390 og Norum J, et al, *ESMO Open* 2018

Tabell 8 – Fremtidige behov - Anbefalinger

Problemstilling	Tiltak
Hva vil anbefalinger fra prosjektet bety for pasientene?	Rapporten fremmer harmonisering og standardisering av tilbudet om persontilpasset medisin for pasienter med gynekologisk kreft, og har som mål å forhindre regionale forskjeller i dette tilbudet. Prosjektet sikrer videre en gjennomgang av til enhver tid ny kunnskap i et fagfelt i rivende utvikling, slik at kunnskapen og forskningsresultater kommer pasientene til gode. Diagnostikk i tråd med internasjonale standarder vil gi bedre muligheter for inklusjon i kliniske studier og økt rekruttering av kliniske studier til Norge.
Behov for oppfølging av implementering	Rapporten ble gjennomgått på et møte i regi av Nasjonalt Kvalitets- og kompetansenettverk 30. Oktober 2024. Samhandling mellom lokal og regionssykehus vil være vesentlig for nasjonal implementering. Etablering av kimbanetesting ved funn av dMMR livmorkreft trenger forankring i de kliniske miljøene. Arbeidsgruppen som er opprettet for å etablere en HRD test i Norge er kritisk for dette arbeidet.
Hvem skal vedlikeholde/oppdatere?	Nasjonal harmonisering og tverrfaglig samarbeid sikrer at pasientene får riktig og lik behandling i hele Norge. Dette krever kontinuerlig oppdatering av retningslinjer og nasjonale handlingsprogrammer. Denne gruppen kan, dersom det legges til rette for det, sikre en slik kontinuitet. For å vedlikeholde og oppdatere anbefalinger fra prosjektgruppen er det avgjørende at deltakerne har både tilstrekkelig tid og riktig kompetanse. Arbeidsgiver bør tilrettelegge for deltakelse i arbeidsgruppen.
I løpet av prosjektperioden har det blitt etablert en nasjonal og tverrfaglig prosjektgruppe. - Hvordan skal arbeidet i prosjektgruppen videreføres? - Hvem skal ha ansvaret? - Hvilke helseforetak/organisasjon bør delta? - Hvem skal gjøre hva?	Arbeidsgruppen støttet den multidisiplinære tilnærmingen i prosjektet og at alle regionene var representert. Denne arbeidsformen skiller seg fra andre etablerte strukturer for faglig arbeid. Det ble også bemerket at ordet var fritt og at alle perspektiver ble hørt. Gruppen foreslår 2 møter/år for å vedlikeholde arbeidet. Et fysisk og et digitalt møte. Her vil det også være mulig for å innhente ekstern ekspertise/foredrag. Dette krever i første omgang et oppfølgingsprosjekt siden det ikke finnes andre rammer for et slikt arbeid. Arbeidet samstemmes med andre aktører i fagområde (f.eks. Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft (HDIR), Nasjonalt Kvalitets- og Kompetansenettverk for gynekologisk onkologi, Norsk forening for gynekologisk onkologi) for best mulig synergi. Midler til nasjonalt registerstøtte vil kunne brukes til å støtte kartlegginger om endret praksis for å monitorere implementeringen.
Behov for metodevurdering av POLE	Det er startet en metodevurdering for POLE testing av pasienter med avansert stadium livmorkreft.
Behov for metyleringstest	Metyleringstest av <i>MLH1</i> -promoterregion, som er tilgjengelig på alle regionssykehus unntatt Oslo Universitetssykehus. Gruppen har sendt en formell forespørsel om metode til Avdelingsleder på Avdeling for Patologi ved Oslo universitetssykehus (09.april 2024). prosjektgruppen har ikke mottatt svar enda.
Behov for økonomivurdering	Det gjøres forskjell i takster for forskjellige tester, avhengig om testen rekvireres til annet foretak enn eget. Ved sending av prøve til laboratorietesting i annet foretak, vil behandlende institusjon ofte bli fakturert med takst multiplisert med faktor ~3. Dette vanskeliggjør nasjonalt samarbeid om utførelse av laboratorietester. Særlig gjelder dette omfattende og dyre tester i små diagnosegrupper f.eks. HRD-test som koster omtrent 30 000 kr pr prøve. Dersom en 3x takst blir lagt på denne vil hver prøve altså koste ~90 000 kr å få utført. Dette kan føre til at test ikke blir utført i regioner uten eget tilbud.
Behov for enhetlige NorPAT koder	Kodeverket gjenspeiler per i dag ikke molekulære grupper av solide tumorer som for eksempel MMRd endometrikarsinom. Separat koding vil det gjøre lettere å følge opp implementeringen og etterlevelse av oppfølging av genetisk veiledning av disse pasientene/kvalitetssikring. Arbeidsgruppen (v/ Guro Horni Gloersen) har spilt dette inn til kodeverket.
Andre behov som prosjektgruppen ser	Man ser behov for å gjøre forberedende arbeid for økt grad av biomarkører i valg av kreftrrettet behandling. Økt bruk av anti stoff konjugater i fremtiden vil gi et behov for reseptorer som for eksempel testing for Her/neu og folat resepter alpha. Arbeidsgruppen vil være orientert om slike utviklinger i faget slik at det diagnostiske miljøet kan forberede seg. Den vil også kunne identifisere fagfolk hvis det er nødvendig for et Nordisk samarbeid rundt nye tester og ved behov for etablering av nasjonalt molekylært gyn-onkologisk tumor board. Man ser også behov for en harmonisering av bildediagnostikk og en videreutvikling av presisjonsmedisin ved hjelp av bildediagnostikk.

7. Vedlegg

7.1 Prosjektmedlemmer

Rolle	Navn	RHF	HF	Kommentar
Prosjektleder	Kristina Lindemann	Helse Sør – Øst	OUS	Gyn – onkolog
Gruppemedlem	Guro Horni Gloersen	Helse Sør – Øst	AHUS	Patolog
Gruppemedlem	Katharina Bischof	Helse Sør – Øst	OUS	Gyn – onkolog
Gruppemedlem	Ben Davidson	Helse Sør – Øst	OUS	Patolog
Gruppemedlem	Bjørnar Flatin	Helse Sør – Øst	OUS	Prosjektleder HRD testing
Gruppemedlem	Andreas Tulipan	Helse Sør – Øst	OUS	Radiolog/nuklærmedisin
Gruppemedlem	Astrid Tenden Stormorken	Helse Sør – Øst	OUS	Medisinsk genetiker
Gruppemedlem	Kristoffer Sjøberg	Helse Sør – Øst	OUS	Medisinsk genetiker
Gruppemedlem	Camilla Krakstad	Helse Vest	HUS	Forsker
Gruppemedlem	Elisabeth Sivy Nginamau	Helse Vest	HUS	Patolog
Gruppemedlem	Kathrine Woie	Helse Vest	HUS	Gyn – onkolog
Gruppemedlem	Mette Pernille Myklebust	Helse Vest	HUS/SKG	Molekylærbiolog kreftgenomikk
Gruppemedlem	Line Bjørge	Helse Vest	HUS/UiB	Gyn – onkolog
Gruppemedlem	Elisabeth Berge Nilsen	Helse Vest	SUS	Gyn – onkolog
Gruppemedlem	Ellen Veronika Vesterfjell	Helse Midt - Norge	St. Olavs hospital	Patolog
Gruppemedlem	Nina Jebens Nordskar	Helse Midt - Norge	St. Olavs hospital	Gyn – onkolog
Gruppemedlem	Vibeke Ingebrigtsen	Helse Nord	UNN	Gyn – onkolog
Gruppemedlem	Ørjan Solstad	Helse Nord	UNN	Molekylærklassifisering
Prosjektstøtte	Olga Nævisdal	Helse Sør – Øst	NorPreM	Prosjektkoordinator
Referansegruppe	Ikke planlagt			
Eksterne og interne ressurser	NFOG styre Ledere Nasjonal handlingsplan for gynekologisk kreft Gynkreftforeningen			

7.2 Referanseliste

- <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990208/> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37363992/>
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804922000703>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990208/> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37363992/>
- <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2216334> <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2302312>
- <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112435>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918358/>
- <https://ijgc.bmj.com/content/early/2022/12/20/ijgc-2022-004039>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187913/>
- [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02175-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02175-9/fulltext)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127005/>
- <https://ijgc.bmj.com/content/early/2022/12/20/ijgc-2022-004039>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584549/>
- https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.11542

14. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112435>
15. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112187>
16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38521086/>
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9048086/>
18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37597580/>
19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38482597/>
20. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02175-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02175-9/fulltext)
21. Crosbie EJ, et al, Genet Med 2019;21:2390 og Norum J, et al, ESMO Open 2018



NorPreM

Nasjonalt kompetansenettverk
for persontilpasset medisin