

Forklaring av Mol-MDT-rapporten

Bakgrunn

For alle pasientprøver som blir sekvensert med utvidet genpanelanalyse i InPreD vil rekvirerende lege motta en rapport (Mol-MDT-rapport) når analyse og tolkning av resultatene er ferdig. For prøver hvor det er funn av klinisk betydning vil denne først bli diskutert på et Mol-MDT-møte, men for prøver uten funn av betydning vil rekvirerende lege motta rapporten direkte som vedlegg til patologiremissen i lokalt journalsystem.

Mol-MDT-rapporten inneholder mye informasjon. I denne forklaringen vil vi steg for steg forklare hvert punkt av rapporten. Klikk på ønsket seksjon for nærmere forklaring:

03 JUN 2022

1. MDT OUS

Trial ID
IMPR-X.XXXX

IPDXXXX

Breast cancer

TSO500

DNA RNA

03 JUN 2022

MDT Report

Patient 2. F/63y

Tumor type **Breast**
Y of D: 20XX

Bio-material **Distal met naive FFPE**

Tumor content **~40.0%**

F1 Liquid CDx

Gene Alterations by overlap TSO500: YES
Biomarkers: NO

SUMMARY OF KEY FINDINGS

SNVs/indels	Total nr of SNVs/indels in protein coding sequence alter protein coding sequence	15 11 6	Copy number variants	ERBB2 (CN = 5.3)	Gene fusions RNA	None reported
-------------	--	---------------	----------------------	------------------	------------------	---------------

TMB 4.7 Potentially overestimated TMB*

MS status **Stable**

Biomarkers and variant/gene-drug association

Biomarkers potentially relevant for immune therapy: None reported

Gene	Variant	Type	VAF/ CN	Variant GoF/ LoF	Pathway/function	Therapeutic context		Level of Evidence	
						Sensitive	Resistant	Patient's tumor type	Other tumor type
PIK3CA	H1047R	missense	0.312	GoF	PI3K/AKT	Alpelisib		1	

Variant classification

The variant H1047R is a hot-spot variant which leads to constitutively activated PI3K/AKT pathway and is frequently reported in HR + breast cancer. PI3K inhibitor Alpelisib in combination with fulvestrant is approved for PIK3CA H1047R mutated ER+/HER2- breast cancer.

Additional results: Copy number variants

Gene	Variant	Comments
ERBB2	Low level gain (CN = 5.3)	Breast tumors with gain of ERBB2 are treated with HER2 targeted therapy; the tumor has progressed on Herceptin treatment.

Variants that alter protein coding sequence (N=7)

Gene symbol	Protein change	Coding status	VAF tumor DNA
PIK3CA	H1047R	missense	0.312
TP53	W146X	stop	0.193
TET2	K536fs	frameshift	0.009
PTCH1	G16S	missense	0.513
PIK3CB	Q782L	missense	0.252
PREX2	K71N	missense	0.132

* According to ESMO guidelines, genetic counselling is not recommended.

3.

Mutation hotspot

1. Mol-MDT-informasjon

Øverste rad inneholder informasjon om Mol-MDT-møtet.

03 JUN 2022	MDT OUS	I første boks finnes datoen for avholdelse av Mol-MDT, eller Pre-Mol-MDT dersom kasuset ikke diskuteres på et Mol-MDT.
--------------------------	-------------------	--

<i>Trial ID</i> IMPR-X.XXXX	IPDXXXX	<i>Breast cancer</i>	IMPR-ID, IPD/IPA/IPH-nummer og kreftdiagnosen på pasienten finnes i midterste boks.
---------------------------------------	----------------	----------------------	---

TSO500	DNA RNA	03 JUN 2022	MDT Report	I siste boks finnes hvilken analyse som er brukt (i de fleste tilfeller er TSO500), dato for når rapporten ble generert første gang, og hvilken versjon av den bioinformatiske pipelinen som er brukt.
<small>Version string: 2.2.0.12/0.3.22-03-10/1.0.0/1.0.0/hg19/TR</small>				

F1 Liquid CDx	Gene Alterations Any overlap TSO500: YES Add. biomarkers: NO	I venstre kolonne finnes en boks for «F1 liquid CDx». Her kan det leses om det var overlapp mellom TSO500 og F1 liquid, og om det var ytterligere funn på F1 liquid utover funnene fra TSO500.
----------------------------	---	--

Ordforklaringer

IMPR-ID: Et studieidentifikasjonsnummeret for pasienter som har samtykket til å delta i IMPRESS-Norway-studien.

IPD/IPA/IPH-nummer: Et unikt nummer på hver pasient som henvises og inkluderes til utvidet genpanelanalyse i InPreD.

TSO500: Per 01.06.2022 bruker vi genpanelanalysen TruSight Oncology 500 panel (Illumina)¹ for å detektere punktmutasjoner, indeler og kopitallsendringer (DNA), samt fusjionsgener og spleisevarianter (RNA). TSO500 inkluderer 523 gener for DNA-analyser og 56 gener for RNA-analyser.

F1 Liquid CDx: FoundationOne Liquid CDx (Foundation Medicine)² er en «flytende biopsi» som undersøker 324 gener fra celle-fritt tumor-DNA (cfDNA) i blod. Per 01.06.2022 er dette et ekstra tilbud utover TSO500 til pasienter som har ønsket å delta i IMPRESS-Norway-studien.

¹ [TruSight Oncology 500 Assay | For pan-cancer biomarkers in DNA and RNA \(illumina.com\)](#)

² [FoundationOne Liquid CDx | Foundation Medicine](#)

2. Pasientinformasjon

I venstre kolonne finnes pasientinformasjon i de grå boksene.

Patient
OUS
F/63y

Kjønn, alder og behandlende sykehus fremgår av første boks.

Tumor
type
Breast
Y of D: 20XX

Kreftdiagnose og diagnoseår vises i andre boks.

Bio-
material
Distal met
naive
FFPE

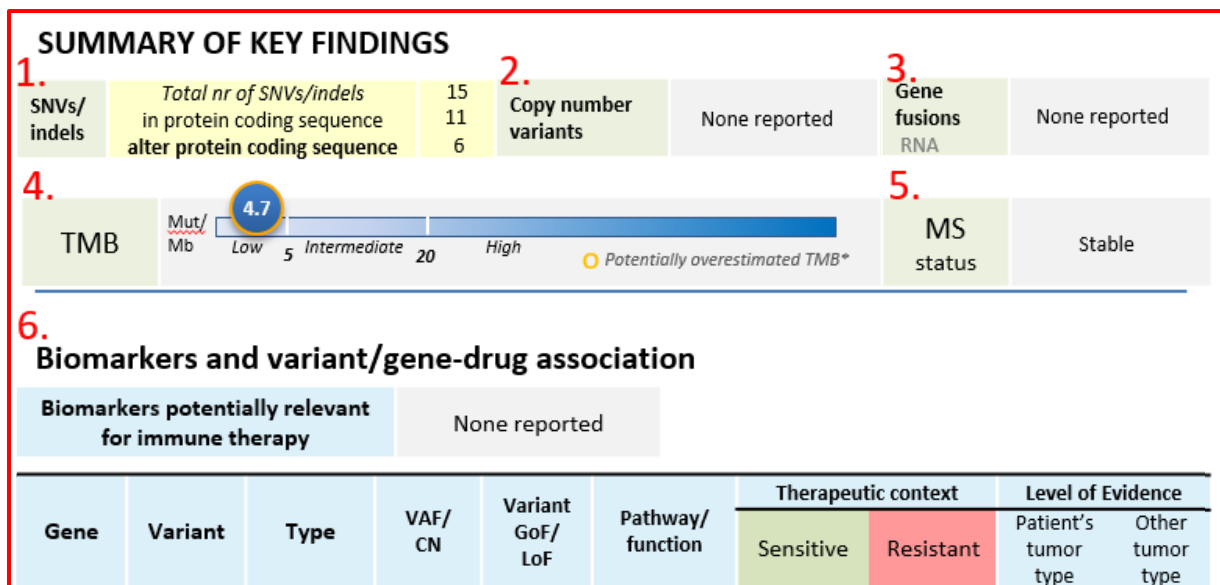
I tredje boks vises hvilken vevsprøve som er brukt, inkludert blokknummer, primærtumor/metastase og om prøven er tatt før eller etter behandling. Første tall i blokknummeret er årstallet for når pasientprøven er tatt.

Tumor
content
~40.0%

I fjerde boks vises tumorcelleprosenten. Denne har betydning for tolkning av prøven.

3. Summary of key findings

På Mol-MDT-møtet gjennomgås resultatene under «Summary of key findings» systematisk hver gang. Klikk på boksene for forklaring:



1. Punktmutasjoner (SNVs), insersjoner og delesjoner (indels)

SNVs/indels	<i>Total nr of SNVs/indels in protein coding sequence</i>	15
	<i>alter protein coding sequence</i>	11
		6

Antall varianter som endrer proteinkoden. Fullstendig liste over alle variantene som endrer proteinkoden finnes i tabellen i høyre side ([se punkt 7](#)).

Singel nucleotid variants (SNVs): En punktmutasjon i et gen som omfatter utbytting av et enkelt nukleotid³.

Insersjoner og delesjoner (indels): Innsetting eller tap av en kort DNA-sekvens på et eller flere nukleotider. Dersom tallet av nukleotider ikke er delelig med tre, resulterer det i en forskyvning av leserammen, og kalles også en frameshift-mutasjon³.

2. Kopitallsvariasjon (CN)

Copy number variants	None reported
-----------------------------	---------------

Copy number variants (CN): Kopitallsvariasjon er endringer i antall kopier av et bestemt DNA-segment, og omfatter både tap eller et ekstra antall kopier av et DNA-segment, et gen, eller hele kromosomer³. Vi rapporterer typisk kun kopitallsendringer >6.

³ [The European Society for Medical Oncology \(ESMO\) Precision Medicine Glossary - ScienceDirect](#)

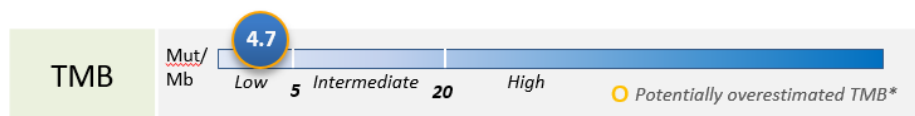
Genamplifikasjon: Kopitallsøkning av et bestemt DNA-segment⁴.

3. Genfusjoner

Gene fusions RNA	None reported
------------------	---------------

Gene fusions: En genfusjon dannes gjennom en fusjonering av DNA-segmenter fra to fysisk adskilte gener. Fusjonen skyldes kromosomale omorganiseringer som translokasjoner, inversjoner, segmentale delesjoner eller duplikasjoner⁴. En påvist fusjon må ha minst 3 unike sekvenser (reads) som støtter funnet.

4. Tumormutasjonsbyrde (TMB)



Tumor mutation burden (TMB): TMB er et mål på mengden av mutasjoner i tumor-DNA og estimeres av antall ikke-synonyme mutasjoner detektert innenfor kodende DNA-områder delt på antall Mb sekvensert. Filter for varianter som inngår i TMB-beregningen er satt til minimum 5 % variant allfrekvens og minimum 50 sekvensfragmenter som dekker mutasjonssete. TMB-klassifiseringen er som følger: "lav TMB" for < 5 mut/Mb, "intermediær TMB" for 5-20 mut/Mb, and "høy TMB" for > 20 mut/Mb.

Mutasjonsbyrden varierer mellom tumortyper fra få til flere tusen mutasjoner. For eksempel har lavgradig kreft og pediatrike krefttyper ofte en lav TMB, mens epiteliale krefttyper med miljømessige DNA-skader har oftere en høy TMB. Studier har vist at høy TMB korrelerer med høye nivåer av neoantigener, som er kreftspesifikke antigener som kan gi et bedre antitumor respons, og dermed også bedre respons på immunterapi. Det er derfor mulig at TMB kan fungere som en prediktiv biomarkør for respons på immunterapi⁵. Den kliniske signifikansen av TMB-verdien bør betraktes på bakgrunn av pasientens tumortype.

5. Mikrosatelittinstabilitet (MSI)

MS status	Stable
-----------	--------

Microsatellite instability (MSI): Mikrosatellitter er repeterende DNA-sekvenser som varierer fra én til seks nukleotider. Hvis antallet av repetisjoner i tumor varierer fra normale celler betegnes dette som mikrosatelittinstabilitet (MSI). MSI er en indikator for om det foreligger et defekt DNA mismatch repair (dMMR) system da de repeterende sekvensene er ustabile og svært sensitive for mismatch-feil. Ved dMMR får tumor en opphopning av mutasjoner som fører til dannelse av neoantigener, som igjen kan stimulere et antitumor respons, og dermed også respons på immunterapi. Det er derfor

⁴ [Genetics: Glossary of terms - UpToDate](#)

⁵ [Tumour Mutational Load | OncologyPRO \(esmo.org\)](#)

mulig at MSI kan fungere som en predektiv biomarkør for respons på immunterapi⁶. TSO500-panelet analyserer 130 predefinerte MSI-seter for vurdering av MS-status. Et minimum av 40 slike seter må være analyserbare for å kunne pålitelig konkludere MS-status.

6. Biomarkørtabellen

Biomarkers and variant/gene-drug association

Biomarkers potentially relevant for immune therapy			None reported						
Gene	Variant	Type	VAF/ CN	Variant GoF/ LoF	Pathway/ function	Therapeutic context		Level of Evidence	
						Sensitive	Resistant	Patient's tumor type	Other tumor type

I biomarkørtabellen løftes det opp genvarianter, kopitallsvariasjoner, genfusjoner, eller prøver med høy TMB eller MSI som etter nøye kvalitetssikring, sortering, analyse og tolkning vurderes å være av behandlingmessig konsekvens for pasienten. I vurderingen ser man på om forandringene er godt karakterisert og om det er forskningsresultater som tilsier at det kan være mulighet for effekt av ett eller flere medikamenter. Genforandringer som ikke kan gi behandling, men som potensielt kan være relevante kommenteres på i en separat tabell under biomarkørtabellen:

Additional results: Variants of potential relevance

Gene	Variant	GoF/LoF	Comments
xxx	xxx	xxx	

Additional results: Copy number variant

Gene	Variant	GoF/LoF	Comments
xxx	xxx	xxx	

Additional results: Variants of unknown significance in treatment relevant genes

Gene	Variant	GoF/LoF	Comments
xxx	xxx	xxx	

Ordforklaringer:

Biomaker: Vi definerer en biomarkør som en genforandring som vurderes å være av behandlingmessig relevans for pasienten, enten fordi forskningsresultater tilsier at det kan være effekt av et legemiddel eller fordi forandringen kan gi resistens til behandling.

Gain of Function (GoF): En aktiverende genforandring som fører til økt aktivering av genproduktet. Noen ganger nevnes «likely GoF».

Loss of Function (LoF): En inaktiverende genforandring som fører til redusert eller ingen genprodukt. Noen ganger nevnes «likely LoF».

⁶ [Microsatellite Instability - Defective DNA Mismatch Repair \(esmo.org\)](https://www.esmo.org/microsatellite-instability-defective-dna-mismatch-repair)

Level of evidence: ESMO Scale of Clinical Actionability for Molecular Targets (ESCAT) er et klassifiseringssystem for å rangere biomarkører og dens terapeutiske implikasjon basert på klinisk evidens⁷.

Variant of uncertain significance (VUS): Varianter med usikker signifikans eller «VUSer» definerer varianter hvor man enda ikke kjenner til den funksjonelle betydningen.

7. Tabell over varianter som endrer proteinkoden

Variants that alter protein coding sequence (N=7)

Gene symbol	Protein change	Coding status	VAF tumor DNA
-------------	----------------	---------------	---------------

Fullstendig liste over varianter som endrer proteinkoden finnes i tabellen til høyre. Det kan forekomme at tilsynelatende kjente varianter som ses i denne tabellen ikke løftes opp og rapporteres, hvis varianten for eksempel er definert som en variant av usikker betydning (VUS) og dermed ikke har noen diagnostisk eller behandlingsmessig konsekvens.

Ordforklaringer:

Missense mutation: En punktmutasjon som fører til en aminosyreendring.

Frameshift mutation: En mutasjon som forskyver leserammen til DNA, og dermed lager en helt ny proteinkodesekvens nedstrøms for mutasjonen.

Stop-gained mutation: En punktmutasjon som fører til et for tidlig stoppkodon. Kalles også en nonsense mutation.

Stop-lost mutation: En punktmutasjon i stoppkodonet som fjerner stoppkodonet og fører til fortsatt translasjon. Kalles også en nonstop mutation.

Splice site mutation: En mutasjon som legger til, fjerner eller endrer antallet av nukleotider i et spleise-område (splice region, splice donor eller splice acceptor) på grensen mellom et ekson og et intron, og som kan føre til tap av eksoner eller tillegg av introner og dermed en endret proteinkodesekvens.

Insertion mutation: Et tillegg av en eller flere nukleotider i DNA-sekvensen. Ved «inframe insertion»-mutasjoner vil ikke leserammen endres av mutasjonen.

Deletion mutation: Tap av en eller flere nukleotider i DNA-sekvensen. Ved «inframe deletion»-mutasjoner vil ikke leserammen endres av mutasjonen.

Synonymous mutation: En punktmutasjon som ikke endrer proteinkoden.

⁷[A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets \(ESCAT\) - ScienceDirect](#)

Variant allele fraction (VAF): Variant allelfaksjonen defineres som forholdet mellom antallet ganger en variant er observert, med det totale antallet varianter observert ved samme lokus. VAF kan blant annet antyde om varianten kommer fra somatiske celler eller er nedarvet i kimbanen. For eksempel indikerer en VAF på omkring 50 % eller 100 % at varianten er i kimbanen. Motsatt vil en veldig lav VAF antyde at varianten ikke er sterk driver av tumorevolusjonen og dermed ikke en sterk biomarkør ved eventuelle behandlingsmuligheter.

Kilder:

¹[TruSight Oncology 500 Assay | For pan-cancer biomarkers in DNA and RNA \(illumina.com\)](#)

²[FoundationOne Liquid CDx | Foundation Medicine](#)

³[The European Society for Medical Oncology \(ESMO\) Precision Medicine Glossary - ScienceDirect](#)

⁴[Genetics: Glossary of terms - UpToDate](#)

⁵[Tumour Mutational Load | OncologyPRO \(esmo.org\)](#)

⁶[Microsatellite Instability - Defective DNA Mismatch Repair \(esmo.org\)](#)

⁷[A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets \(ESCAT\) - ScienceDirect](#)

