



Actualització en anatomia patològica: entitats noves i eines diagnòstiques per a una patologia integrada

“IMPLANTACIÓ DEL PROGRAMA D'ONCOLOGIA DE PRECISIÓ EN EL SISTEMA SANITARI
PÚBLIC: BIOMARCADORS QUE HEM DE CONÈIXER”.

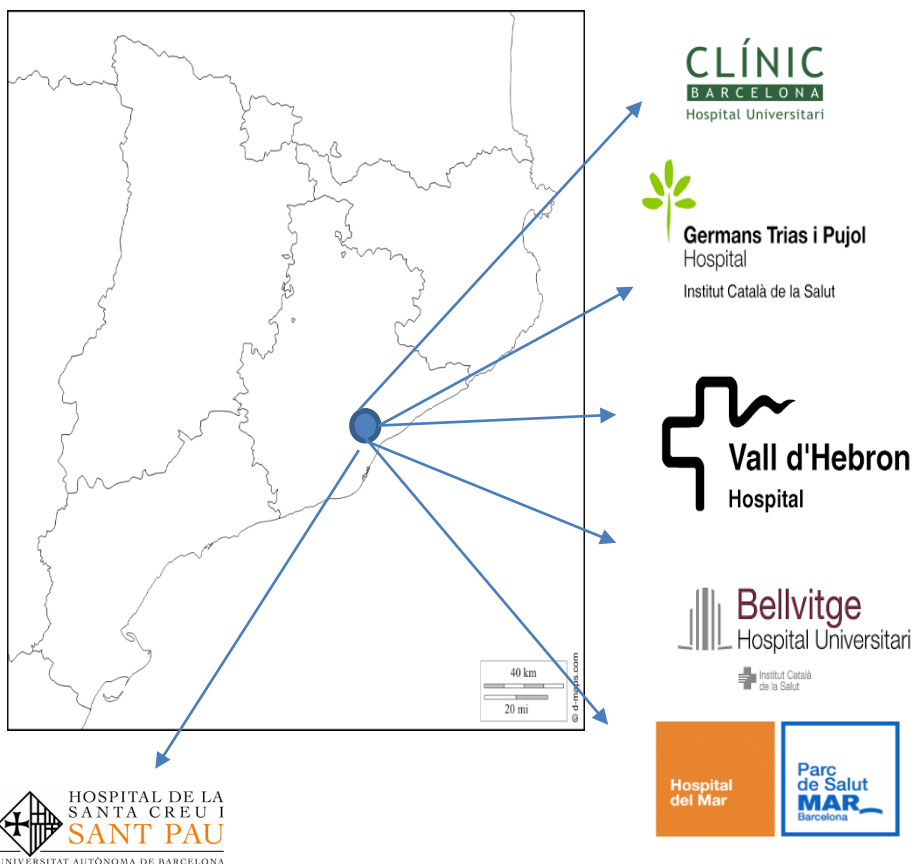
Tumors sòlids

Javier Hernández Losa
Servei Anatomia Patologica Hospital Universitari Vall d'Hebron

Medicina de Precisión en Oncología

Salut/ Servei Català de la Salut

Instrucció 03/2021
Implantació del Programa d'oncologia de precisió en el sistema sanitari públic de Catalunya



6 Centros para analizar muestras por tecnicas de NGS

- **Analisis realizados en 6 centros designados**
- **Analisis de mutaciones somaticas en FFPE y ctDNA**
- **Finalidad terapeutica y Diagnostica**
- **Creación de Comites Moleculares intra e inter-hospitalarios**
- **Creación de una base de datos común**
- **Participación en Controles de Calidad**



Consideraciones Generales del Programa

- La seva **utilitat diagnòstica** per definir els subtipus tumorals en localitzacions tumorals moltconcretes.
- La seva **utilitat pronòstica i predictiva**, sempre que això comporti un canvi d'actitud terapèutica.
- La seva **utilitat terapèutica** per a la indicació de l'ús de fàrmacs diana.

- Gens de **nivell 1**: són aquells els resultats dels quals comporten, si la situació clínica és adequada, la indicació d'un medicament diana amb preu i reemborsament pel CatSalut.
- Gens de **nivell 2**: són aquells els resultats dels quals en assaigs clínics previs han comportat la indicació (o sol·licitud) d'un medicament per l'FDA o preferentment per l'EMA, i estan pendents de valoració o decisió de preu i reemborsament pel CatSalut.
- Gens de **nivell 3**: són aquells els resultats dels quals s'estan utilitzant per a la selecció de pacients en assaigs clínics. Els medicaments en estudi encara no tenen dades finals d'eficàcia i seguretat i, per tant, no estan valorats o aprovats per l'FDA ni per l'EMA.

Distribución de Regiones Sanitarias del Territorio Catalunya por centros

REGIÓ SANITÀRIA	ÀREA DE GESTIÓ ASSISTENCIAL	Tumors sòlids	REGIÓ SANITÀRIA	ÀREA DE GESTIÓ ASSISTENCIAL	Tumors sòlids
ALT PIRINEU I ARAN	Alt Urgell	H. VALL D'HEBRON	TERRES DE L'EBRE	Altebrat	ICO - H. BELLVITGE
ALT PIRINEU I ARAN	Alta Ribagorça	H. VALL D'HEBRON	TERRES DE L'EBRE	Baix Ebre	ICO - H. BELLVITGE
ALT PIRINEU I ARAN	Aran	H. VALL D'HEBRON	TERRES DE L'EBRE	Montsià	ICO - H. BELLVITGE
ALT PIRINEU I ARAN	Cerdanya	H. CLÍNIC	METRO NORD	Baix Montseny	H. CLÍNIC
ALT PIRINEU I ARAN	Pallars	H. VALL D'HEBRON	METRO NORD	Baix Vallès	H. CLÍNIC
LLEIDA	Lleida	H. VALL D'HEBRON	METRO NORD	Vallès Oriental Central	H. CLÍNIC
C. DE TARRAGONA	Alt Camp i Conca de Barberà	ICO - H. BELLVITGE	METRO NORD	Barcelonès N. i Baix Maresme	ICO - H. GERMANS TRIAS
C. DE TARRAGONA	Baix Camp i Priorat	ICO - H. BELLVITGE	METRO NORD	Maresme Central	ICO - H. GERMANS TRIAS
C. DE TARRAGONA	Baix Penedès	ICO - H. BELLVITGE	METRO NORD	Vallès Occidental Est	H. CLÍNIC
C. DE TARRAGONA	Tarragonès	ICO - H. BELLVITGE	METRO NORD	Vallès Occidental Oest	H. CLÍNIC
CAT. CENTRAL	Anoia	ICO - H. BELLVITGE	METRO SUD	Alt Penedès	ICO - H. BELLVITGE
CAT. CENTRAL	Bages i Solsonès	H. CLÍNIC	METRO SUD	Baix Llobregat Centre i Font Santa -L'Hospitalet Nord	ICO - H. BELLVITGE
CAT. CENTRAL	Berguedà	H. CLÍNIC	METRO SUD	Baix Llobregat Litoral i Sant Boi	ICO - H. BELLVITGE
CAT. CENTRAL	Osona	H. CLÍNIC	METRO SUD	Baix Llobregat Litoral i Viladecans	ICO - H. BELLVITGE
GIRONA	Alt Empordà	H. VALL D'HEBRON	METRO SUD	Baix Llobregat Nord	ICO - H. BELLVITGE
GIRONA	Alt Maresme	ICO - H. GERMANS TRIAS	METRO SUD	Garraf	ICO - H. BELLVITGE
GIRONA	Baix Empordà	H. VALL D'HEBRON	METRO SUD	L'Hospitalet Sud i el Prat de Llobregat	ICO - H. BELLVITGE
GIRONA	Garrotxa	H. VALL D'HEBRON	BCN CIUTAT	Barcelona Dreta	H. DE SANT PAU - H. MAR
GIRONA	Gironès Nord i Pla de l'Estany	H. VALL D'HEBRON	BCN CIUTAT	Barcelona Esquerra	H. CLÍNIC
GIRONA	Gironès Sud i Selva Interior	H. VALL D'HEBRON	BCN CIUTAT	Barcelona Litoral Mar	H. DE SANT PAU - H. MAR
GIRONA	Ripollès	H. VALL D'HEBRON	BCN CIUTAT	Barcelona Nord	H. VALL D'HEBRON
GIRONA	Selva Marítima	H. VALL D'HEBRON			

Publicación de Documentos de cada programa por parte de GenCat

The screenshot shows the GenCat website interface. At the top, there is a dark header with the GenCat logo on the left and 'Contacte', 'CA', and a search icon on the right. Below the header, the text 'CatSalut. Servei Català de la Salut' is displayed. A navigation menu includes 'Inici', 'El CatSalut', 'Serveis sanitaris', 'Centres', 'Tràmits', 'Professionals', and 'Actualitat'. The 'Professionals' menu item is highlighted with a red underline. Below the navigation, a breadcrumb trail reads 'Inici > Professionals > Documentació per a professionals'. The main heading is 'Documentació per a professionals', accompanied by social media icons for Twitter, Facebook, Telegram, WhatsApp, and Print. The content area displays six document cards in a two-column grid:

- Determinacions del perfil genètic de tumors sòlids de l'adult** [1001,92 kB]
- Determinacions del perfil genètic del càncer pediàtric** [503,49 kB]
- Determinacions del perfil genètic de les malalties neoplàstiques hematològiques** [997,64 kB]
- Determinacions del perfil genètic de les síndromes hereditàries de càncer en l'adult i pediatria** [805,84 kB]
- Proposta sobre l'ordenació de la cirurgia bariàtrica en població adulta als hospitals públics de Catalunya**
- Prestació de micropigmentació del complex arèola-mugró 3D** [570,28 kB]

<https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/documentacio-professionals/>

Muestras de Cáncer de Pulmón

	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
tumor	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica
Pulmó cèl·lula no petita	Gefitinib Erlotinib Afatinib Dacomitinib Osimertinib	EGFR	PCR, NGS	Dabrafenib(1) Trametinib (EMA)	BRAF V600	NGS, PCR	Reprotrectinib	ROS1, NTRK translocacions	FISH, NGS
Pulmó cèl·lula no petita	Crizotinib Ceritinib Alectinib Lorlatinib	Translocacions ALK	FISH, NGS, IHC	Brigatinib (EMA)	Translocacions ALK	FISH, NGS, IHC	Poziotinib Amivantanab TAS6417	Exon 20 mutacions EGFR	PCR, NGS
Pulmó cèl·lula no petita	Crizotinib	Translocacions ROS1	FISH, NGS, IHC	Ceritinib(2) Lorlatinib (2) Entrectinib (EMA)	Translocacions ROS1	FISH, NGS, IHC	Sotorasib Adagrasib	KRAS G12C mutacions	PCR, NGS
Pulmó cèl·lula no petita				Larotrectinib(3) (EMA) Entrectinib(3) (EMA)	Translocacions NTRK 1,2,3	FISH, NGS, IHC	Pirotinib	HER2 mut	PCR, NGS
Pulmó cèl·lula no petita				Capmatinib (FDA) Tepotinib (FDA) Crizotinib(4)	MET exon skipping mutations	PCR, NGS			
Pulmó cèl·lula no petita				Selpercatinib (FDA) Pralsetinib (FDA) Cabozantinib (5) Vandetanib (5)	Translocació RET	NGS, FISH			
Pulmó cèl·lula no petita				Mobocertinib(6)	EGFR exon 20 insertion mutation	PCR, NGS			
Pulmó cèl·lula no petita				Poziotinib(7) Trastuzumab- deruxtecan (7)	HER2 exon 20 mutacions				

- **Enfermedad Avanzada/metastàtica o recaída tres enfermedad locoregional**
- **Histología Células No Pequeña**
- **Escamosos en menores de 50 años, no fumadores o fumadores leves (<15 paq/año)**
- **Material de biòpsia, cirugia o Citologia..... ADNct a considerar**

Muestras de Cáncer de Colon

	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
tumor	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica
Colorectal	Cetuximab Panitumumab (Qualsevol línia estadi IV)	KRAS, NRAS, BRAF	qPCR, NGS	Encorafenib (1)	BRAF	qPCR, NGS		EGFR-ECD (Rechallenge anti-EGFR) C-MET	qPCR, NGS
Colorectal				Pembrolizumab (Qualsevol línia estadi IV)	MSI alt	IHQ, panells amplis NGS			

(1) Determinació BRAF: La combinació cetu+encorafenib restaria pendent de finançar al SNS. Indicació es restringiria després de teràpia sistèmica prèvia

*Secuenciación en la biòpsia de enfermedad avanzada, aternativamente pieza quirúrgica
Re-Secuenciación en pacientes que progresan a 1ª línea de teràpia dirigida*

Muestras de Melanoma

	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
tumor	Fàrmacs (1)	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs	gens	tècnica
Melanoma	Vemurafenib + Cobimetinib Dabrafenib + Trametinib Encorafenib + Binimetinib	BRAF	qPCR, NGS				Inhibidors Kit	CKIT	

(1) En adjuvència, no es disposaria d'opcions terapèutiques finançades: dabrafenib/trametinib té decisió de finançament negativa i la resta iBRAF/iMEK no tenen la indicació en adjuvència

Muestras de Cancer de Ovario

	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
tumor	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs/línia	gens	tècnica	Fàrmacs/línia	gens	tècnica
Ovari	Olaparib	BRCA1/2	NGS, Sanger (germinal)-MPLA(1)					HER2	IHQ, FISH

(1) també HRD, myChoice

Pacientes Cancer de Ovario no mucinoso candidatos a Qt. En caso de mutacion de BRCA1/2 Indicado inhibidor de PARP (Olaparib) de mantenimiento tras Qt de Paclitaxel. Futuro puede ser independiente de la mutación de BRCA1/2.

Muestras de Tumores Gastrointestinales

	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
tumor	Fàrmacs	gens	tècnica	Fàrmacs/	gens	tècnica	Fàrmacs/línia	gens	tècnica
GIST	Imatinib	KIT, PDGFR	Sanger, NGS	Avapritinib (1)	PDGFR alfa (mut D842V)	Sanger, NGS			

(1) Autoritzat EMA però actualment sense sol·licitud de comercialització a Espanya

Pacientes GIST candidatos a Imatinib en adyuvancia o enfermedad irresecable o metastatica

Tumores Cerebrales

tumor	TIER 1. Fàrmacs finançats CatSalut			TIER 2. Fàrmacs EMA/FDA, sense preu			TIER 3. Fàrmacs en assaig clínic		
	Fàrmacs/Línia	gens	tècnica	Fàrmacs/línia	gens	tècnica	Fàrmacs/línia	gens	tècnica
Gliomes línia mitja							ONC201	H3K27M	IHQ, NGS
Gliomes							Vorasidenib, olatusidenib	IDH1, IDH2	IHQ, seqüenciació, NGS
Gliomes							Osimertinib	EGFR, EGFRvIII	FISH, IHQ
Gliomes							Olaparib	ATRX	IHQ
Gliomes							Infigratinib	fusions; mutacions FGFR1-TACCL, FGFR3-TACC3 amplificació FGFR1, 2, or 3; or FGFR1, 2, 3, o 4	NGS
Glioblastoma	Temozolomida (1)	MGMT	MS-PCR						
Gliomes							Entrectinib, larotrectinib	NTRK, ROS1, ALK	NGS
Gliomes epiteliode							Vemurafenib	BRAF V600E	NGS

(1) Metilació MGMT no seria restricció reguladora de la indicació autoritzada.

Indicacions

- En pacients amb gliomes difusos està indicada la determinació de mutació *IDH1/2* i mutació del promotor de *TERT* amb finalitat diagnòstica i pronòstica (6, 7).

Hi ha altres gens amb implicació terapèutica en fase experimental en gliomes, en què NGS pot aportar informació. En gliomes difusos *IDH* no mutat es considera d'interès determinar mutació de *H3.3 G34R/V* en gliomes hemisfèrics (IHQ o seqüenciació) particularment en pacients joves (menor de 50 anys i pèrdua nuclear *ATRX*), i mutació *H3 K27M* en gliomes difusos de tàlem, tronc, medul·la espinal (línia mitjana).

Muestras de Cancer de Endometrio

	Gens amb Utilitat Diagnòstica o Pronòstica accionable		
tumor	Aplicació	gens	tècnica
Endometri	Implicacions pronòstiques i de indicació d'adjuvancia	<i>POLE, TP53</i>	NGS

h) Sarcomes de parts toves

El diagnòstic de sarcomes presenta altes taxes de discòrdia diagnòstica entre els patòlegs. El diagnòstic del subtipus específic de sarcomes és essencial per a la presa de decisions terapèutiques. Més de la meitat d'aquests tumors tenen associades alteracions moleculars la detecció de les quals ens pot ajudar a objectivar el diagnòstic. Els panells NGS poden ajudar al diagnòstic i, a més, obren la porta a estratègies terapèutiques agnòstiques de tumor (NTRK tier 2).

Per a l'estudi de sarcomes es proposa el panell NGS "Archer FusionPlex Expanded Sarcoma", que inclou els gens *ALK, BCOR, BCOR ITD, BRAF, CAMTA1, CIC, CSF1, CTNNB1, EGFR, EPC1, ERG, ESR1, EWSR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FOS, FOSB, FOXO1, FUS, GLI1, HMGA2, JAZF1, MDM2, MEAF6, MET, MGEA5, MKL2, MYOD1, NCOA1, NCOA2, NR4A3, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUTM1, PAX3, PDGFB, PHF1, PLAG1, PRKCA, PRKCB, PRKCD, RAF1, RET, ROS1, SS18, STAT6, TAF15, TCF12, TFE3, TFG, USP6, VGLL2, YAP1* i *YMHA*E.

Información enviada a los Centros Participantes

Procediments Laboratori d'anatomia patològica



01 Gestió de mostres



Enviament

(Servei de missatgeria específic de cada centre hospitalari)

1. Introduir en un sobre encoixinat:

- Mostres correctament identificades
- H / E indicant % tumoral i marcada àrea tumoral per fer macrodissecció (si s'escau).
- Requeriments: Contingut tumoral > 30%
- Formulari de sol·licitud degudament emplenat (es realitzarà informàticament quan sigui possible)
- Informe d'Anatomia Patològica

2. Enviar mostres a temperatura ambient a:

Att: Dr. Javier Hernández/ Dra. Marta Sesé

Laboratori Biologia Molecular

Servei d'Anatomia Patològica

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Passeig Vall d'Hebron 119-129 / 08035. Barcelona

Telèfon: 934 894 582

Mail: NGSpatologia@vhebron.net

3. Recepció, comprovació de dades, acceptació de la idoneïtat i registre al sistema informàtic de la mostra rebuda al Servei Anatomia Patològica (HUVH)

Horari de recepció de mostres: de dilluns a divendres en horari de 9.00-17.00h

Acceptació / Rebuig

Rebuig de la mostra: es reportarà al centre mitjançant correu electrònic o telefònicament i es procedirà a la devolució del material.

Motius de rebuig:

- mostra que no coincideixi amb la identificació de la sol·licitud.
- mostra que arribi fora de l'horari establert.
- mostra que es trobi deteriorada o parcialment destruïda un cop es valora la seva idoneïtat per a la realització de les anàlisis de NGS.
- mostra que no continguin les indicacions proposades per CatSalut.

El laboratori es reserva el dret de rebutjar qualsevol petició que no sigui conforme.

Acceptació de la mostra: s'avisarà al centre emissor de la correcta recepció mitjançant correu electrònic o telefònicament.

02

Comunicació de resultats



Un cop finalitzades les anàlisis moleculars sobre les mostres rebudes, es procedirà a introduir l'**informe de resultats** en el sistema informàtic. S'enviarà còpia encriptada de l'informe al centre/facultatiu sol·licitant per correu electrònic.

L'informe s'integrarà a través de la Història Compartida de Catalunya dins la història clínica del pacient sol·licitant.

Segons el resultat molecular obtingut, el laboratori podrà realitzar proves addicionals complementàries o anul·lar-les segons criteri facultatiu i s'informarà el centre sol·licitant d'aquestes modificacions.

Atenció personalitzada

A tots els professionals que ho requereixin a través de telèfon o per correu electrònic.

Mail per consultes/incidències/reclamacions: NGSpatologia@vhebron.net

03

Devolució de mostres

L'excedent de les mostres processades serà retornat mitjançant el mateix sistema de missatgeria de cada un dels centres d'origen per al seu emmagatzematge definitiu.

Freqüència de devolució de mostres: setmanal.

FORMULARI DE SOL·LICITUD

Programa d'Oncologia de Precisió

DADES DEL PACIENT	
Nom i Cognoms:	
Data de Naixement:	Sexe:
CIP:	Núm.petició:

PROCEDÈNCIA		CENTRE DE DESTÍ	
Centre:	Codi:	Centre:	Codi:
Metge sol·licitant:			

DIAGNÒSTIC I INDICACIÓ
Diagnòstic: _____
Indicació: <input type="checkbox"/> Diagnòstic <input type="checkbox"/> 1a línia de tractament <input type="checkbox"/> 2a línia de tractament <input type="checkbox"/> Teràpia dirigida <input type="checkbox"/> Altres (indicar):

DADES DE LA MOSTRA
Tipus de mostra: <input type="checkbox"/> Sang perifèrica <input type="checkbox"/> Moll d'os <input type="checkbox"/> Material fixat e inclòs en parafina (indicar tipus d'òrgan/teixit): <input type="checkbox"/> Citologia <input type="checkbox"/> Biòpsia líquida <input type="checkbox"/> Altres (indicar):
Data d'extracció:

SOL·LICITUD D'ESTUDI DE MARCADORS MOLECULARS MITJANÇANT SEQÜENCIACIÓ MASSIVA (NGS)			
Tumors sòlids de l'adult	<input type="checkbox"/> Càncer de pulmó de cèl·lula no petita	Tumors pediàtrics	<input type="checkbox"/> Càncer pediàtric
	<input type="checkbox"/> Càncer colorectal		
	<input type="checkbox"/> Melanoma		
	<input type="checkbox"/> Càncer d'ovari		
	<input type="checkbox"/> GIST (Tumors de l'estroma gastrointestinal)		
	<input type="checkbox"/> Tumors del sistema nerviós central		
	<input type="checkbox"/> Càncer d'endometri		
	<input type="checkbox"/> Sarcomes de parts toves		
	<input type="checkbox"/> Altres (especificar)		

Creación de Solicitud de estudios NGS

Tumors sòlids de l'adult

- Càncer de pulmó de cèl·lula no petita
- Càncer colorectal
- Melanoma
- Càncer d'ovari
- GIST (Tumors de l'estroma gastrointestinal)
- Tumors del sistema nerviós central
- Càncer d'endometri
- Sarcomes de parts toves
- Altres (especificar)



Tecnologia NGS Automatizada

Library preparation to variant interpretation

Report*

Ion Torrent™ Genexus™
Integrated Sequencer (Available November 2019)

Ion Torrent™ GX5™ Chip:
12–15M reads/lane



14 hours for a single-lane run
(approx. 24 hours for full chip)
Up to 32 Samples per run



For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

- ✓ Workflow optimization batches (n=4 samples/line)
- ✓ Full automation
- ✓ Reduction in TAT (14 hours)
- ✓ Possibility to combine FFPE and Liquid Biopsy analysis

ONCOMINE PRECISION ASSAY (OPA)

DNA			RNA	
Genes con cobertura Hotspot:			Fusiones Génicas:	
<p>CNV (ganancia y pérdida de copias):</p>				
AKT1	ESR1	MAP2K2	ALK	RET
AKT2	FGFR1	MET	AR	ROS1
AKT3	FGFR2	MTOR	CD274	RSPO2
ALK	FGFR3	NRAS	CDKN2A	RSPO3
AR	FGFR4	NTRK1	EGFR	
ARAF	FLT3	NTRK2	ERBB2	
BRAF	GNA11	NTRK3	ERBB3	
CDK4	GNAQ	PDGFRA	FGFR1	
CDKN2A	GNAS	PIK3CA	FGFR2	
CHEK2	HRAS	PTEN	FGFR3	
CTNNB1	IDH1	RAF1	KRAS	
EGFR	IDH2	RET	MET	
ERBB2	KIT	ROS1	PIK3CA	
ERBB3	KRAS	SMO	PTEN	
ERBB4	MAP2K1	TP53		

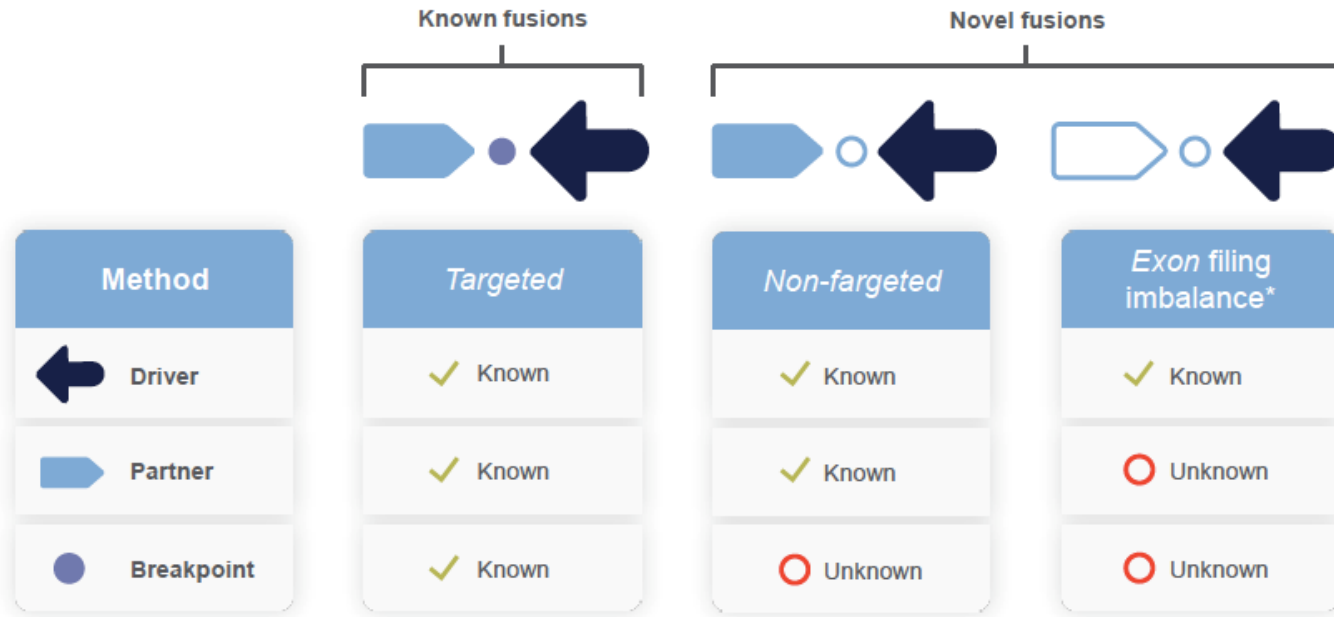
45 genes

14 genes

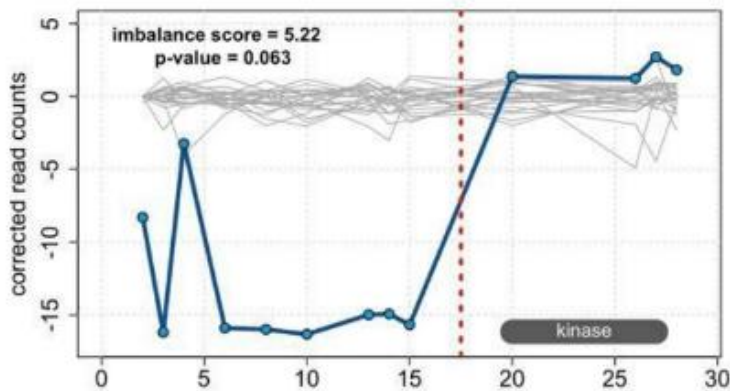
18 variants

FusionSync Detection Technology

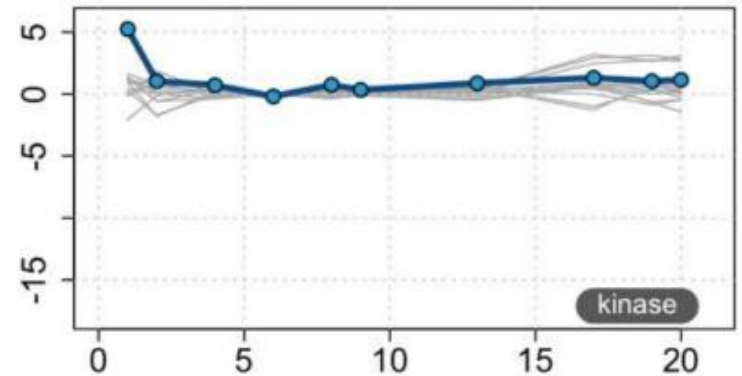
FusionSync Detection Technology is a synchronous approach that combines three methods for sensitive, specific, and broad detection of known and novel fusions



ALK FUSION



NO FUSION



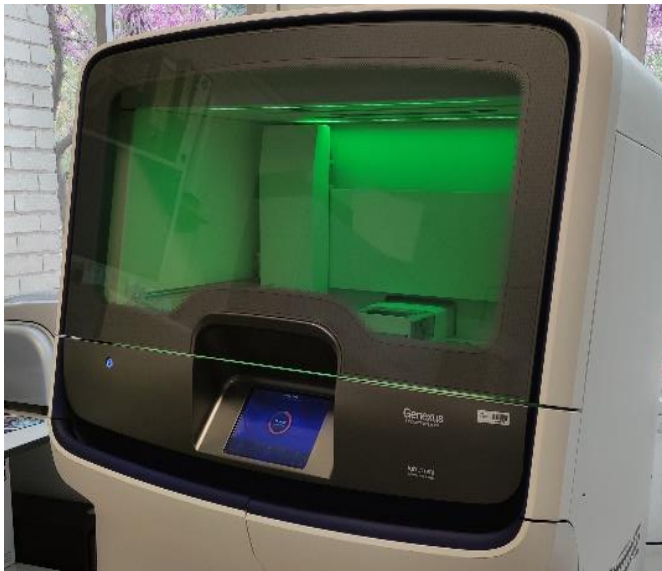
Oncomine Precision Assay (OPA)

Alteraciones hotspots: 45 genes

CNVs: 14 genes

Fusiones génicas: 19

Tipo Tumoral: tumor sólido como NSCLC, cancer de colon, melanoma



Oncomine Focus Assay (OFA)

Alteraciones hotspots : 35 genes

CNVs: 19 genes

Fusiones génicas: 23

Tipo Tumoral: tumor sólido como NSCLC, cancer de colon, melanoma



Fusion Plex Sarcomas

Fusiones génicas: 56

Tipo Tumoral: sarcomas



Oncomine Comprehensive Assay (OCA)

Alteraciones hotspots : 87 genes

Genes cobertura completa: 48 genes







CNVs: 43 genes

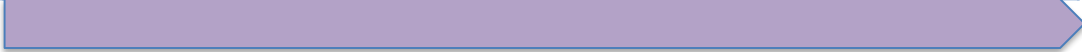
Fusiones génicas: 51


Tipo Tumoral: tumor de ovario




Flujo de trabajo del laboratorio

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
				
Extracción DNA +RNA 2	Cuantificación 3	Extracción DNA+RNA 2	Comité Molecular	 Análisis 5
	Carga Genexus 4	Análisis  5	Cuantificación 3	Selección del material  1
	Selección del material 1 		Carga Genexus 4	







ESTUDI DE BIOMARCADORS EN TUMORS SÒLIDS MITJANÇANT SEQÜENCIACIÓ MASSIVA (NGS)

INFORMACIÓ PACIENT, SOL-LICITANT

Centre sol·licitant: [REDACTED]

Metge sol·licitant: [REDACTED]

Nom del Pacient: [REDACTED]

Data Naixement: [REDACTED]

CIP Pacient: [REDACTED]

Referència d'origen [REDACTED]

Indicació: Adenocarcinoma metastàtic de pulmó – 2a línia de tractament

S'assumeix la possessió del consentiment informat per part del sol·licitant.

INFORMACIÓ MOSTRA

Numero Biòpsia Vall Hebron [REDACTED]

Origen de la mostra: Pulmó

Tipus de mostra: Bloc de parafina

Referència DNA: [REDACTED] Mostra Valorable

Referència RNA: [REDACTED] Mostra Valorable

Contingut tumoral: 70%

RESULTATS

1. Variants ACCIONABLES

Mutacions puntuals (SNV)/ Indels					
Gen	regió	Descripció de la variant	Freqüència al·lèlica	Classificació	Accionabilitat (Tier)
EGFR	Exó 21	NM_005228.5:c.2573T>G, p.(Leu858Arg)	27,6%	Patogènica	1

2. ALTRES alteracions

Mutacions puntuals (SNV)/ Indels					
Gen	regió	Descripció de la variant	Freqüència al·lèlica	Classificació	Accionabilitat (Tier)
TP53	Exó 7	NM_000546.5:c.722C>T; p.(Ser241Phe)	43,5%	Patogènica	-

3. Variants DE SIGNIFICAT INCERT

No s'han detectat altres alteracions de significat incert

*Les VUS no estan ben caracteritzades en la literatura científica en la data d'elaboració de l'informe. Aquestes variants s'inclouen al mateix en cas que puguin ser clínicament rellevants en un futur.

COMENTARIS i RECOMANACIONS

La mutació L858R detectada al gen EGFR està associada a sensibilitat a inhibidors tirosina cinasa anti-EGFR.

METODOLOGIA

Panel NGS Oncomine Precision Assay (ThermoFisher Scientific)

Llistat de gens estudiats

Gens amb cobertura Hotspot (50 gens): AKT1, AKT2, AKT3, ALK, AR, ARAF, BRAF, CDK4, CDKN2A, CHEK2, CTNNB1, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, GNA11, GNAQ, GNAS, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, MTOR, NRAS, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, RAF1, RET, ROS1, SMO, TP53
CNV (guany y pèrdua de còpies) (14 gens): ALK, AR, CD274, CDKN2A, EGFR, ERBB2, ERBB3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, KRAS, MET, PIK3CA, PTEN

Fusions Gèniques (19 gens): ALK, AR, BRAF, EGFR, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NRG1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUTM1, RET, ROS1, RSO2, RSO3

Genoma de referència Homo sapiens GRCh37/hg19

Sensibilitat Variants puntuals: freqüència al·lèlica de la variant: ≥ 5%

CNVs: > 8 còpies

Gens de fusió: trànscripats que representin ≥100 lectures

Software Torrent Suite 5.12.1 i Ion Reporter 5.18.0.2

Classificació de les variants No s'informen les variants benignes o probablement benignes.

LIMITACIONS i CONSIDERACIONS

- Existeixen regions del genoma amb característiques que no permeten determinar amb exactitud els canvis en la seva seqüència (com regions repetitives, homopolimers o regions riques en GC).
- La presència de polimorfismes poc freqüents podria produir que alguna regió del DNA no es pogués analitzar correctament.
- Les variants descrites en població general amb una MAF superior al 1% no es reporten
- Poden existir variants reals en la mostra que no s'hagin informat per estar sota el llindar de sensibilitat establert.
- Poden existir variants amb significat clínic en altres gens no inclosos en aquest estudi. No s'han estudiat variants en el DNA no codificant, pseudogens, expansions repetitives de trinucleòtids o alteracions epigenètiques.
- Aquesta metodologia només permet identificar els gens de fusió inclosos en el panell. No permet detectar grans insercions i delecions.
- No s'han confirmat les variants per metodologies alternatives.
- L'estudi s'ha realitzat a partir de mostra tumoral i no s'han realitzat estudis específics per a descartar o confirmar si les alteracions trobades són somàtiques o germinals.
- La interpretació de variants es realitza en funció del coneixement existent en el moment d'emissió d'aquest informe. L'aparició de nova informació científica podria canviar en el futur aquesta interpretació.

CLÀUSULA D'EXEMPCIÓ DE RESPONSABILITAT DIAGNÒSTICA

Els estudis genètics de marcadors moleculars mitjançant seqüenciació massiva (NGS) estan destinats exclusivament a professionals de la salut qualificats per a la seva interpretació. Els resultats obtinguts mitjançant aquests estudis i la informació que es pugui derivar dels mateixos no poden ser considerats en cap cas com a substituïts del consell diagnòstic o tractament mèdic d'un professional especialitzat, ni constitueixen per si mateixos una consulta mèdica. Els resultats obtinguts han de ser interpretats, juntament amb altres dades clíniques, dins del context general d'una consulta mèdica dirigida per professionals especialistes en diagnòstic genètic i/o clínic. L'Hospital Universitari Vall d'Hebron no es fa responsable de l'ús que es realitza dels resultats obtinguts mitjançant aquests estudis, així com tampoc de les eventuals conseqüències perjudicials derivades d'aquest ús, fent expressa reserva d'exercir les accions legals oportunes en el supòsit d'un ús indegut dels citats estudis. Les dades obtingudes en aquest estudi són confidencials i es regulen segons la Llei de Protecció de Dades Personals i garantia dels drets digitals (Llei orgànica 3/2018, de 5 de desembre).

Barcelona, a 27 de setembre de 2021.

Validació Facultativa

Dr. Marta Sesé

Dr. Javier Hernández Losa

Comité Molecular Interno del Servicio de Anatomía Patológica

Integrantes

- Jefe de Servicio
- Patólog@s
- Biólog@s

Periodicidad

1º y 3º jueves de cada mes a las 8:30

Objetivos

- Priorizar casos
- Presentación de casos complicados
- Detectar nuevas necesidades
- Establecer nuevas pruebas moleculares
- Detectar problemas



Comité Molecular Interno de Cáncer de pulmón

Integrantes

Patólog@s & Biólog@s

Periodicidad

Después del análisis de cada carrera de secuenciación

Objetivos

Discusión/decisiones de cada caso individualmente:

- Muestra
- Resultado molecular vs. Histológico
- Historia clínica del paciente
- Validación del Informe Final



Comités Moleculares inter-hospitalarios 2021

Septiembre 21

Noviembre 21



Comite Interno
de pulmón

Incorporacion
Oncologia
Althia Pulmon

Incorporacion
Oncologia
Althia Pulmon
+ Colon

Incorporacion
Oncologia VH+
Althia
Pulmon + Colon
Radiologos

Incorporacion
Oncologia
H.Arnau
Vilanova
H. Trueta

1

Oncólogos
VH
Patólogos
VH
Biólogos VH

2

Oncólogos
VH
Patólogos
VH
Biólogos VH
Oncólogos
Althia
Patólogos
Althia

3

Oncólogos
VH
Patólogos
VH
Biólogos VH
Oncólogos
Althia
Patólogos
Althia

4







Oncólogos
VH
Patólogos
VH
Biólogos VH
Oncólogos
Althia
Patólogos
Althia
Radiólogos
VH

5

Oncólogos
Patólogos
Biólogos
Radiólogos
4 centros



Flujo de trabajo del laboratorio

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
			Selección de casos por parte clínicos	Comité Molecular
Extracción DNA +RNA ②	Cuantificación ③	Extracción DNA+RNA ②	Comité Molecular	 Análisis ⑤
	Carga Genexus ④	Análisis  ⑤	Cuantificación ③	Selección del material  ①
	Selección del material ① 	Envío casos NGS semana	Carga Genexus ④	



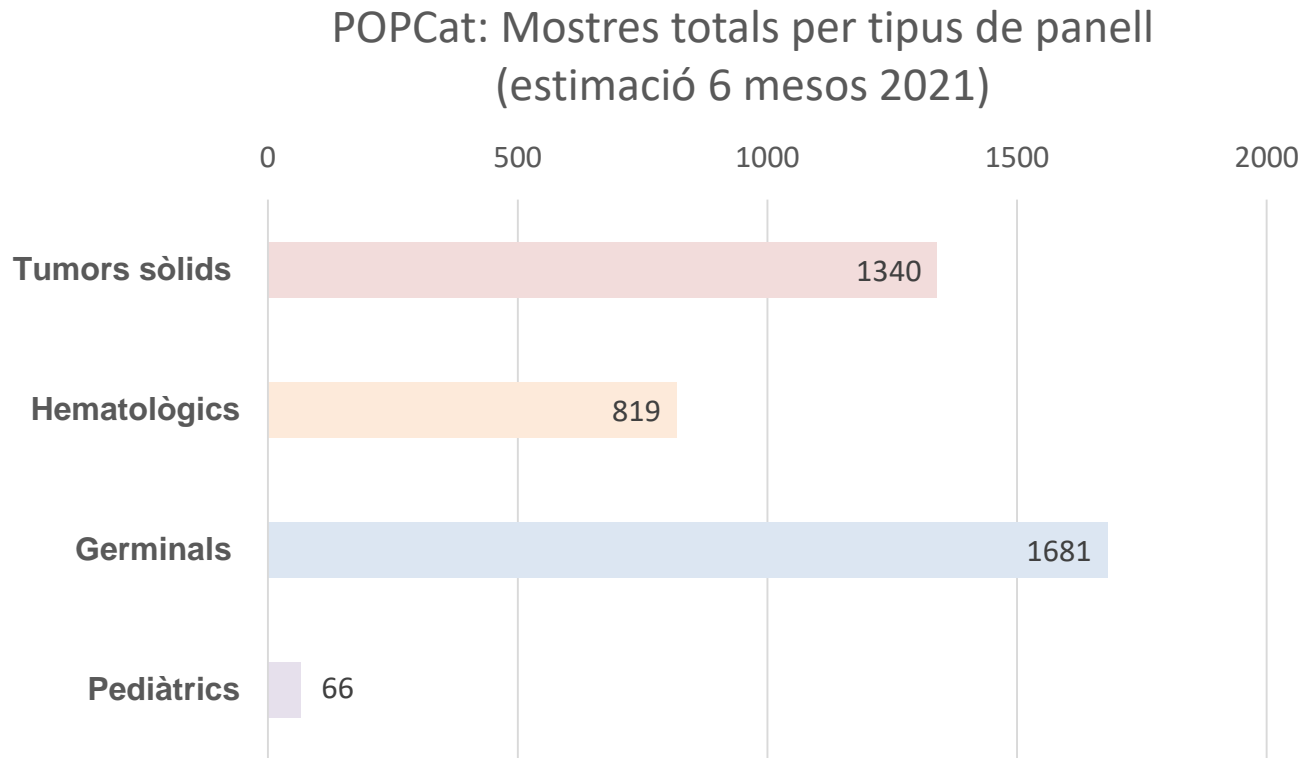
Organización:

- Se realiza los viernes a las 8.00 de la mañana con una duración aproximada de 1 hora, aunque depende del número de casos.
- Se emplea la herramienta TEAMS
- Se realiza una invitación general a todos los implicados
 - Oncólogos Solicitantes
 - Patólogos Solicitantes
 - Biólogos de los centros
 - Radiólogos

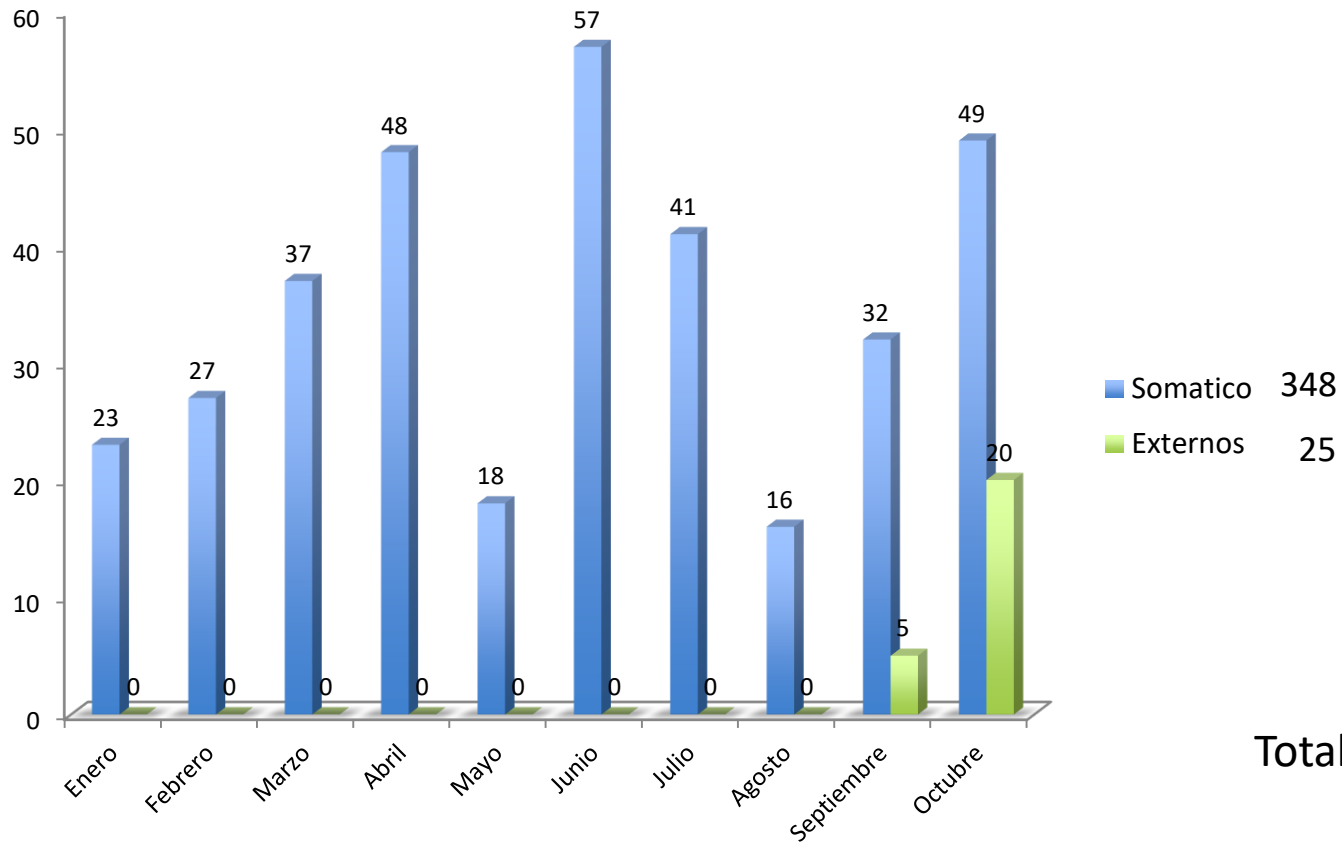
Funcionamiento:

- Revisión de casos por parte de Anatomía y realización de estudios NGS según criterios establecidos.
- Envío de informes a través del Sistema Informático-SAP, o encriptados a los no ICS.
- Envío semanal de un listado con los resultados obtenidos a los diferentes emisores
- Selección de casos interesantes a incluir en el comité Molecular
- Presentación de los casos por parte de Oncología Médica.
- Presentación de datos moleculares por parte del Laboratorio de Molecular
- Discusión libre por parte de todos los participantes

Anàlisi de casos totals per panell:

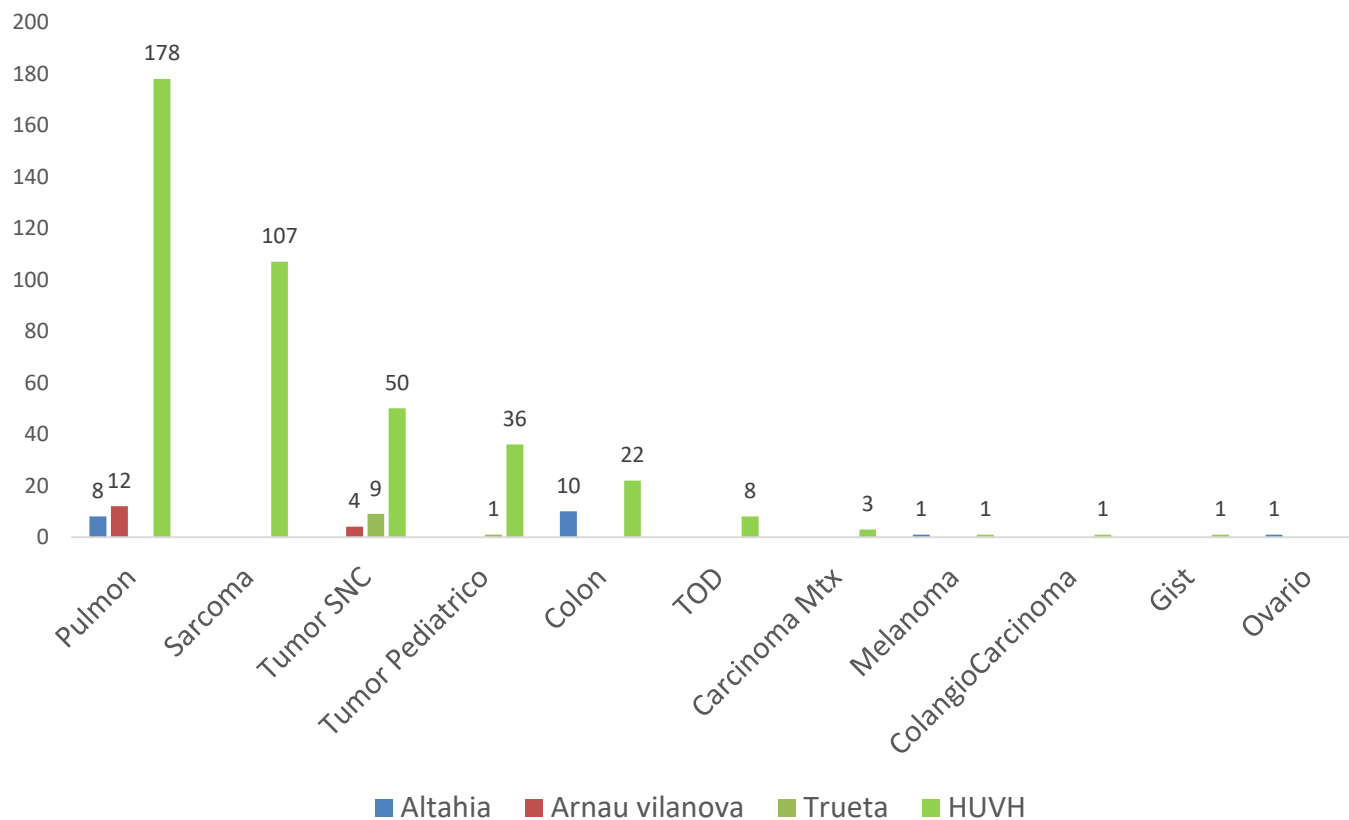


Paneles realizados de NGS 2021



Total: 373

Analisis NGS Tumores Sólidos- Pediaticos



N=451