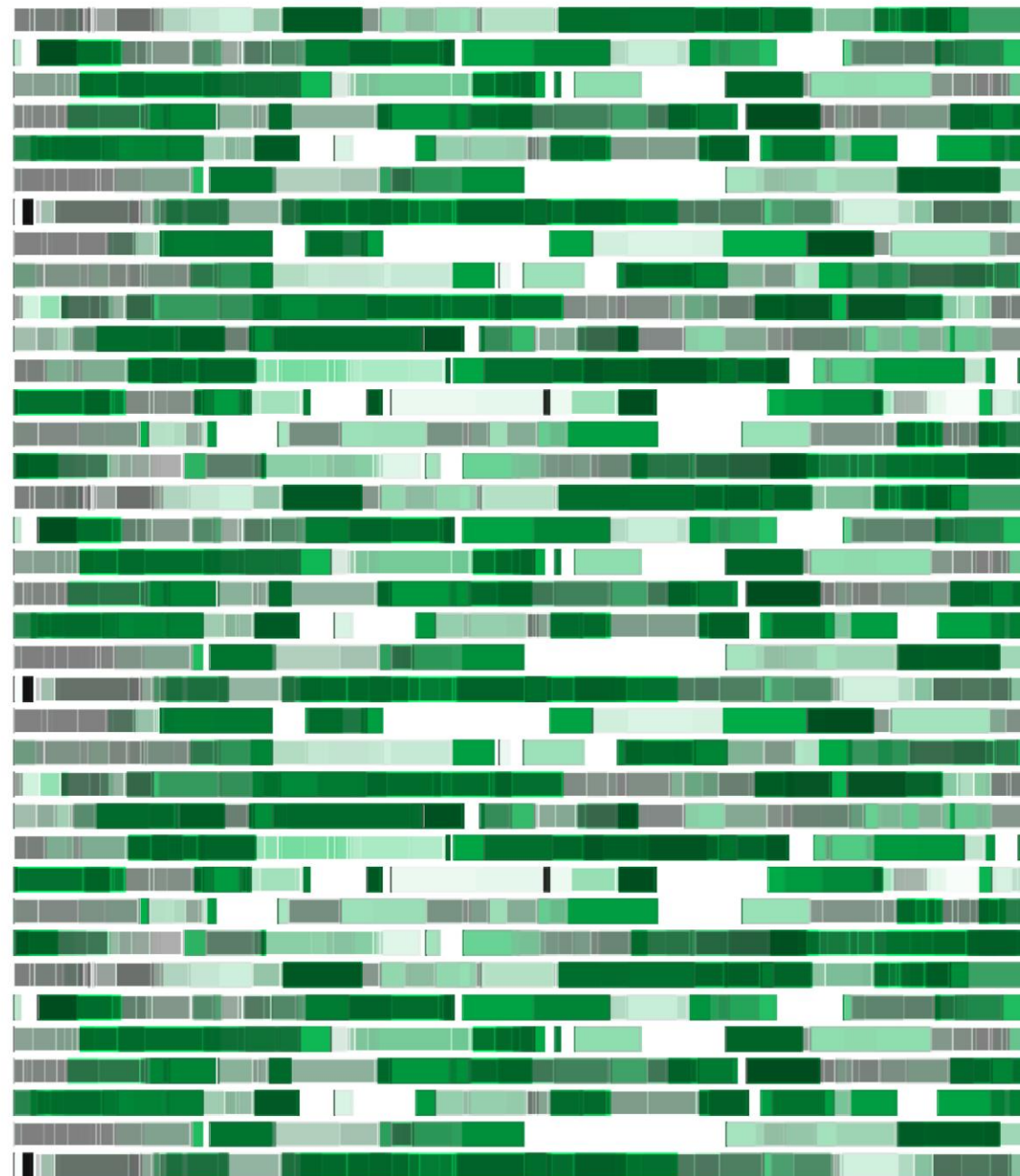


II JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

A TRAVÉS DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 6 Y 7 DE FEBRERO DE 2025

¿QUE DEBE CONTENER UN INFORME DE NGS Y PORQUÉ?

Dr. Javier Hernández Losa
Hospital Universitari Vall d'Hebron



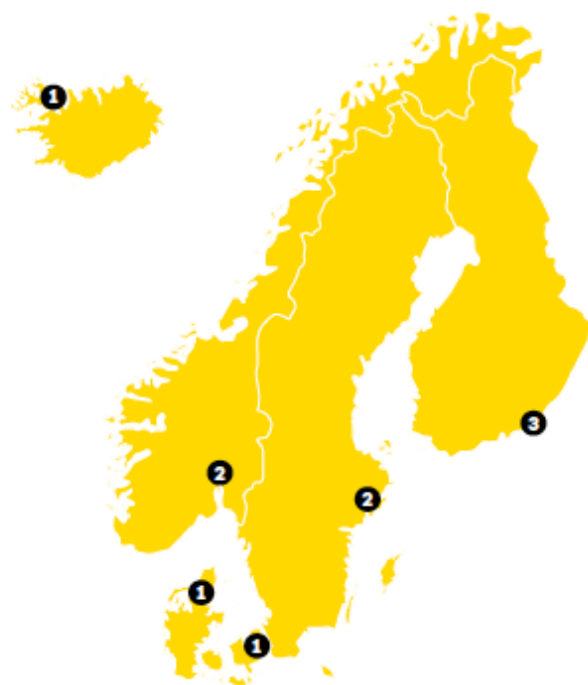


CONFLICTO DE INTERESES

- **Participación en asesoría:** *Pfizer, Lilly, Amgen, Diaceutics, Janssen,*
- **Honorarios por ponencias:** *Lilly, Diaceutics, ThermoFisher , Jannssen, MSD, Roche, Owkin, Takeda*
- **Grant:** Lilly



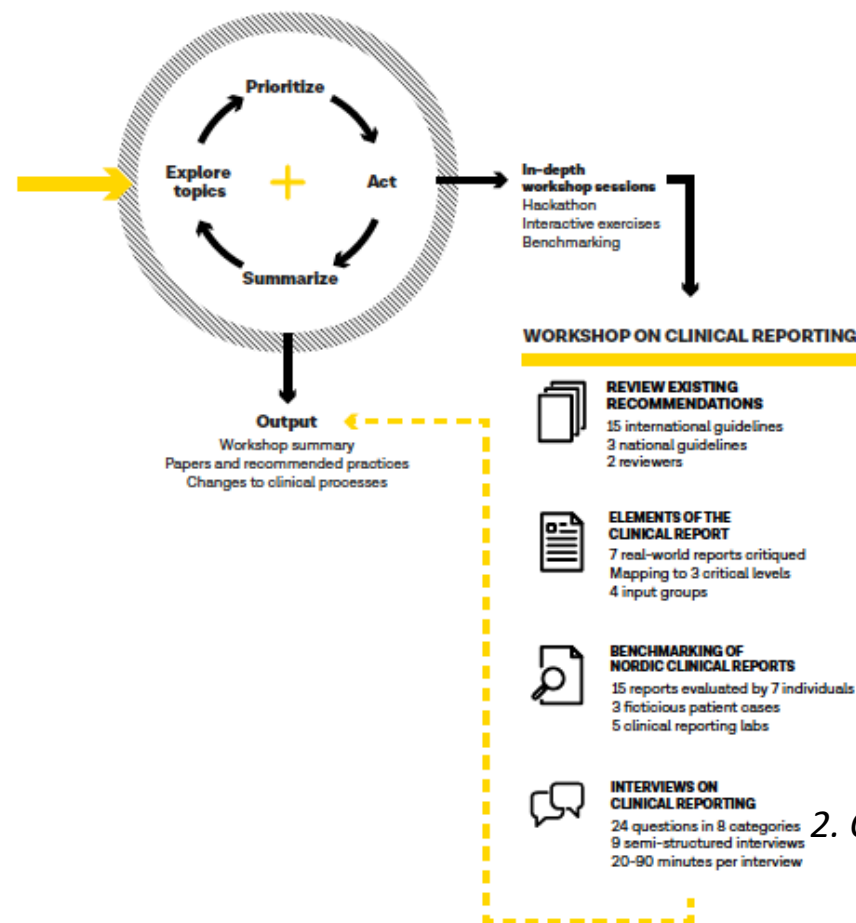
Report Consensus: Work in Multidisciplinary Teams Belgium and Nordic Experience



10
Sites

5
Nordic
countries

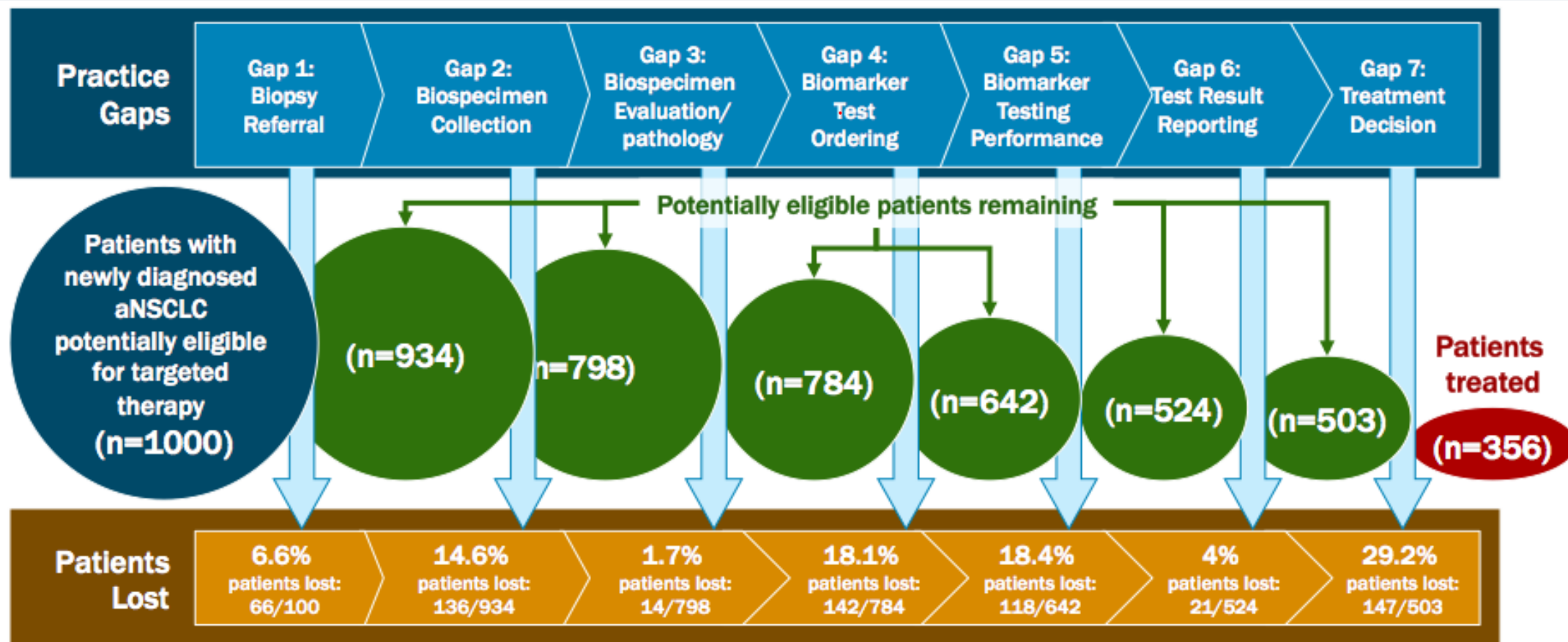
23
Participants



1. *Ann Oncol* 2020 Nov;31(11):1491-1505
2. *Clinical and Translational Oncology* (2022) 24:446–459
3. *Clinical Reporting of NGS data*
4. <https://doi.org/10.1101/2021.03.15.20197236>
5. *BMC Cancer* 2022 22:736



Impact of Clinical Practice Gaps on the Delivery of Precision Oncology: an aNSCLC example





Standardized and simplified reporting of next-generation sequencing results in advanced non-small-cell lung cancer: Practical indications from an Italian multidisciplinary group

Umberto Malapelle^a, Alessandro Delle Donne^b, Fabio Pagni^{c,1}, Filippo Fraggetta^{d,1}, Elena Guerini Rocco^{e,f,1}, Giulia Pasello^{g,1}, Giuseppe Perrone^{h,i,1}, Francesco Pepe^a, Simona Vatrano^d, Sandro Pignata^l, Carmine Pinto^k, Giancarlo Pruneri^{l,1}, Antonio Russo^m, Hector J. Soto Parraⁿ, Stefania Vallone^o, Antonio Marchetti^{p,1}, Giancarlo Troncone^{q,1,2}, Silvia Novello^{q,2}

Page 2

APPENDIX

1) Description of NGS assay (entire gene panel)

2) Specimen processing

3) Definitions and clinical implications of genomic signatures

4) Complete list of detected alterations

45ESCAT levels

<https://www.esmo.org/policy/esmo-scale-for-clinical-actionability-of-molecular-targets-escat>

As this report is meant for use in clinical practice in Italy, the definition of the ESCAT levels will be translated into Italian.

6) Any other requested supplementary information

Page 1

REPORT

Tumor type	Country code	Report date	
Lung adenocarcinoma	
Patient	Physicians	Specimen	NGS assay
Name:	Ordering physician:	ID:
Date of birth:	Pathologist:	Site:	
Sex:		Type:	
Diagnosis:	Laboratory	Date of collection:	
Medical record n.:	Certified: yes/no	Date of receipt:	
	Type of certification:	PD-L1 expression:	
		
	Date of certification:		
		
	Date and type of last quality control:		

Genomic signatures

Tumor mutational burden:
Microsatellite status:

Genomic variants	MAF	ESCAT level
.....		
.....		
.....		
Copy Number Variations Ratio	CNV	
.....		
.....		
.....		
.....		
Wild-type actionable alterations in disease relevant genes		
.....		
.....		
.....		
.....		
Inconclusive results		
.....		

Incidental findings

.....

¹ Information on the ESCAT levels is in the Appendix on page 2.



Propuesta de Informe NGS por parte de Catsalut (version 01)

Salut/ Servei Català
de la Salut

INFORME ASSISTENCIAL

PROGRAMA ONCOLOGIA DE PRECISIO

DADES GENERALS (Dades obtingudes de la sol·licitud d'estudi NGS)

Número de la Petició: _____ Data sol·licitud: (dd/mm/any)
Dades del pacient (mínim dos): CIP / XX
Centre sol·licitant / Centre realitzador de la prova (facultatiu):
Antecedents familiars:
Prova sol·licitada (panel NGS S/P/G/H) _____ Mostra d'origen: _____

INDICACIO (Dades obtingudes de la sol·licitud d'estudi NGS)

Diagnòstic inicial (orientatiu): _____ Data diagnòstic: (dd/mm/any)
Indicació clínica: _____

RESULTATS Informar si la variant està classificada com (PIPAT, si són ACCIONABLES, o No alteració o No valorable.

☐ No alteració identificada ☐ No valorable ☐ Variants patogèniques/accionables:

Tipus de variant (efecte)	Gen	Regió	Tipus de variant (efecte)	Descripció variant	Nomenclatura simplificada	Freqüència al·lèlica (%)	Classificació (guies)
SNV (patogènica)	KRAS	E2	NM_033360.4	c.35G>C, p.(Gly12Asp)	KRAS G12A	30,5	Patogènica (ACMG)

Evidències: Freqüència poblacional, Predictors in vitro, Estudis funcionals, Altres,....).
Data del resultat NGS: (dd/mm/any) ☐ Validació del resultat: (Tècnica)

INTERPRETACIO DELS RESULTATS

Panel sòlid, hematològic i pediàtric

No alteració identificada: No s'ha identificat cap alteració molecular que actualment estigui vinculada amb el maneig clínic del pacient.

No valorable: Degut a limitacions tècniques de l'anàlisi molecular, el resultat de la prova no és informatiu.

Variants patogèniques accionables: Presència d'una alteració patogènica amb implicacions pel maneig del pacient. El seu valor clínic és:

- ☐ DIAGNÒSTIC: Aquesta alteració està associada amb _____ (Diagnòstic final: SNOMED CT).
- ☐ PRONÒSTIC: Aquesta alteració està associada a millor/pitjor pronòstic.
- ☐ TERÀPIA DIRIGIDA: El fármac vinculat a aquesta alteració és _____ (Nom i Nivell).
- ☐ RESPOSTA A TRACTAMENT I TOXICITAT: Aquesta alteració indica que el pacient és sensible/resistent al tractament administrat durant l'inici/recaiguda.

Panel predisposició hereditària (germinal)

Aquests resultats han de ser valorats a la Consulta de Consell Genètic i Càncer Familiar.

No alteració identificada: El resultat d'aquest estudi exclou amb elevada probabilitat l'existència d'una alteració patogènica en els gens analitzats, tot i que no permet confirmar ni descartar que hi hagi una predisposició familiar a desenvolupar la malaltia causada per alteracions en gens o regions no coneguts o no analitzats. Per tant, l'assessorament haurà de basar-se exclusivament en els antecedents personals i familiars.

No valorable: Degut a limitacions tècniques de l'anàlisi molecular, el resultat de la prova no és informatiu. Per tant, l'assessorament haurà de basar-se exclusivament en els antecedents personals i familiars.

Variants patogèniques / probablement patogèniques: Presència d'una alteració patogènica en heterozigosi/homozigosi en el gen X associada a l'increment del risc de càncer (de XXX). El risc de

Salut/ Servei Català
de la Salut

transmissió de l'alteració és del 50%. Es recomana l'estudi de portadors d'aquesta alteració genètica als

ALTRES ALTERACIONS Indicar segons el tipus de panel

familiars de primer grau i continuar amb estudis en cascada als familiars a risc.

☐ Alteracions patogèniques No accionables. (Panel sòlid, hematològic i pediàtric no germinal):

Tipus de variant (efecte)	Gen	Regió	Tipus de variant (efecte)	Descripció de la variant	Nomenclatura simplificada	Freqüència al·lèlica	Classificació (guies)

☐ Variants de significat incert (Panel predisposició hereditària (germinal)):

Tipus de variant (efecte)	Gen	Regió	Tipus de variant (efecte)	Descripció de la variant	Nomenclatura simplificada	Freqüència al·lèlica	Classificació (guies)

INTERPRETACIO DELS RESULTATS

Panel sòlid, hematològic i pediàtric

Alteracions patogèniques No accionables: No s'ha identificat cap alteració molecular que actualment estigui vinculada al maneig clínic del pacient.

Panel predisposició hereditària (germinal)

Aquests resultats han de ser valorats a la Consulta de Consell Genètic i Càncer Familiar.

Variant Significat Desconegut: El resultat d'aquest estudi no és concloent, ja que no permet confirmar ni descartar, en el moment actual, que la variant identificada en el gen X impliqui una predisposició familiar a desenvolupar càncer (de XXX). La identificació de la variant no proporciona una base per canviar el maneig clínic. L'assessorament haurà de basar-se exclusivament en els antecedents personals i familiars.

METODOLOGIA

Tipus panel NGS: (marca i versió). Si custom, especificar els gens analitzats:
Software d'anàlisi:
Genoma de referència:
Sensibilitat de la tècnica:
Cobertura de seqüenciació:
Classificació de les variants:

CONSIDERACIONS

Text llegible.

Signatura facultatiu: (mínim 2)

Data de l'informe: (dd/mm/any)

Revisión por parte de comités

Oncólogos
Patólogos
Biologos Moleculares
Hematólogos
Genetistas

Todos los centros representados





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

INFORMACIÓ PACIENT, SOL-LICITANT

Centre sol·licitant:
Metge sol·licitant:

Nom del Pacient:
Data Naixement:
CIP Pacient:
Referència d'origen:
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:
Origen de la mostra: Pulmó
Tipus de mostra: Bloc de parafina
Referència DNA: , Mostra Valorable
Referència RNA: , 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, FGFR4, 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, RSP02, RSP03
Genoma de referència Homo sapiens GRCh37/hg19
Sensibilitat Variants puntuals: freqüència al·lèlica de la variant: ≥ 5%
CNVs: > 8 còpies
Gens de fusió: transcrits 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 substitutius 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 realitzi dels resultats obtinguts mitjançant aquests estudis, així com tampoc de les eventuais 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

Dra. Marta Sesé
Dr. Javier Hernández Losa

Versión 03 de informe.....

REVIEW

Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group

Table 1. Recommendations and guidelines for the standardisation of multigene sequencing	
Society guidelines	Author/journal
Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists	Roy S, et al. <i>J Mol Diagn.</i> 2018. ¹³⁶
Canadian College of Medical Geneticists	Hume S, et al. <i>J Med Genet.</i> 2019. ¹³⁷
College of American Pathologists	www.cap.org 2020. ¹³⁸
	Szymanski J, et al. <i>J Pathol Inform.</i> 2018. ¹³⁹
	Burke W, et al. <i>Curr Protoc Hum Genet.</i> 2014. ¹⁴⁰
US FDA	Kaul K, et al. <i>J Mol Diag.</i> 2001. ¹⁴¹
IQN Path	Deans Z, et al. <i>Virchows Arch.</i> 2017. ¹⁴²
	Matthijs G, et al. <i>Eur J Hum Genet.</i> 2015. ¹⁴³
A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists	Jennings L, et al. <i>J Mol Diagn.</i> 2017. ¹⁴⁴
College of American Pathologists	Aziz N, et al. <i>Arch Pathol Lab Med.</i> 2015. ¹⁴⁵

FDA, Food and Drug Administration; IQN Path, International Quality Network for Pathology.

Rev Esp Patol. 2020;53(3):167–181

SéAP-IAP

REVISTA ESPAÑOLA DE
Patología

www.elsevier.es/patologia



REVISIÓN

Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores predictivos en el carcinoma de pulmón de célula no pequeña avanzado. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica



Fernando López-Ríos^{a,*}, Luis Paz-Ares^b, Julián Sanz^c, Dolores Isla^d, Lara Pijuan^e, Enriqueta Felip^f, José Javier Gómez-Román^g, Javier de Castro^h, Esther Conde^a y Pilar Garridoⁱ

Tabla 4 Propuesta de informe de resultados de anatomía patológica

Identificación del paciente y médico solicitante (o persona autorizada en su defecto)
Diagnóstico anatomopatológico
Tipo de muestra que se remite: <ul style="list-style-type: none">Tratamiento previo (sí/no)Momento de la biopsia (inicial/recaída/progresión)Fecha de toma de la muestra
Identificación del código externo en el caso de centros de referencia
Medio en el que se recibe la muestra (fresco, congelación, parafina, etc.)
Origen anatómico de la muestra
Fecha de solicitud, recepción de la muestra y emisión de resultados.
Identificación de la técnica realizada para la determinación del biomarcador, especificando mutaciones o otras alteraciones detectables. En el caso de reactivos comerciales, indicar si poseen el sello «Productos de diagnóstico <i>in vitro</i> », nombre comercial y número de lote
Calidad de la muestra, especificando el porcentaje de células tumorales y si se ha hecho enriquecimiento de la muestra mediante micro- o macrodissección, así como concentración de ADN y pureza
Especificar en comentarios si la muestra es adecuada o inadecuada
Resultado del análisis, definiendo tipo de alteración molecular detectada o ausencia de alteraciones moleculares
Identificación del profesional responsable de la determinación (todas las fases)
Identificación del responsable del laboratorio (opcional)
Información o comentarios adicionales que sean interés para el médico peticionario
Acreditación o participación en programas de calidad

REVIEW

How to read a next-generation sequencing report—what oncologists need to know

S. Schmid^{1,2*}, W. Jochum³, B. Padberg³, I. Demmer³, K. D. Mertz⁴, M. Joerger¹, C. Britschgi⁵, M. S. Matter⁶, S. I. Rothschild⁷ & A. Omlin¹

¹Division of Medical Oncology and Hematology, Cantonal Hospital St. Gallen, St. Gallen; ²Inselspital Bern, University of Bern, Bern; ³Institute of Pathology, Cantonal Hospital St. Gallen, St. Gallen; ⁴Institute of Pathology, Cantonal Hospital Baselland, Liestal; ⁵Department of Medical Oncology and Hematology, University Hospital Zürich, Zürich; ⁶Institute of Pathology, University Hospital of Basel, University of Basel, Basel; ⁷Department of Medical Oncology and Comprehensive Cancer Center, University Hospital Basel, Basel, Switzerland



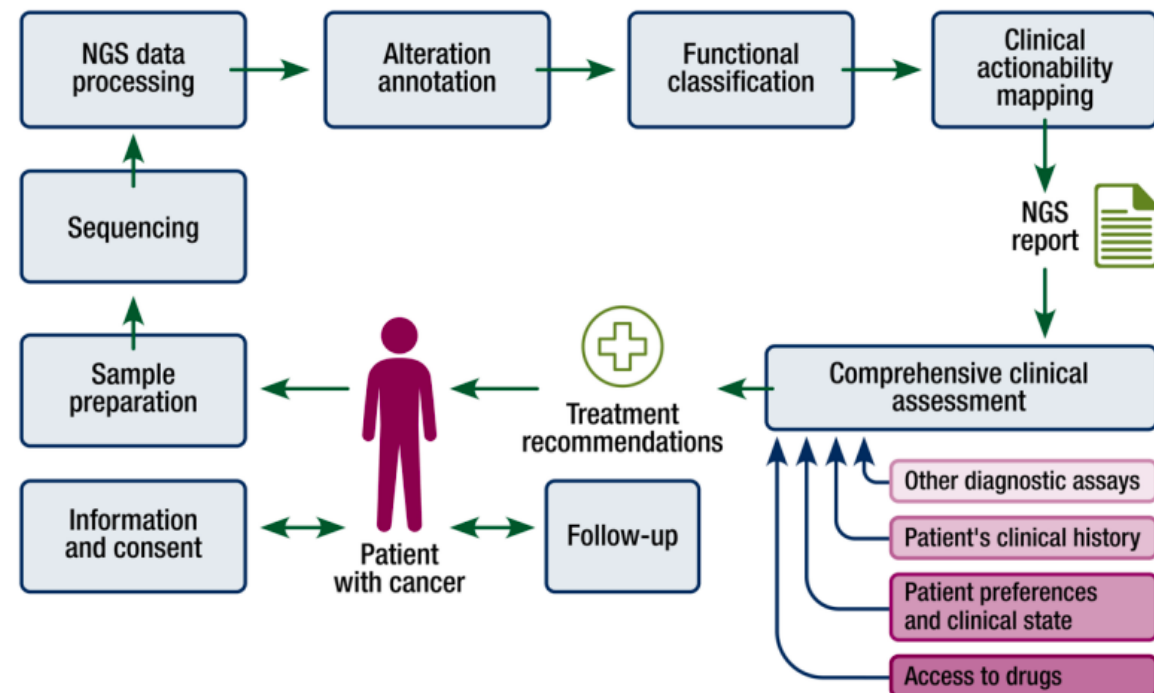
Available online 29 September 2022

Table 3. The NGS report: minimal content requirements

Laboratory/patient/sample identifier	<ul style="list-style-type: none"> • Patient's name, date of birth, sex • ID number • Date specimen collected • Date specimen received • Date results reported • Ordering physician • Laboratory name
Specimen used for NGS testing	<ul style="list-style-type: none"> • Specimen type (FFPE, frozen tissue, liquid biopsy) • In case of tumor tissue: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Tissue information with diagnosis ◦ Tumor cell content
Results	<ul style="list-style-type: none"> • Results with test name • Range • Use standard gene nomenclature • For variants also VAF (variant allele frequency)
Methodology/procedure	<ul style="list-style-type: none"> • Target description • Specimen-enrichment method • Limit of detection • Additional assay limitations
Procedure	<ul style="list-style-type: none"> • Type of procedure (e.g. NGS) • Defined target (e.g. name of target tested such as gene, locus, or genetic defect; use HUGO-approved gene nomenclature, HGVS nomenclature) • Analytic interpretative comment • Clinical interpretative comment • Pathologist/designee signature • LDT reporting language • ASR language

ESMO Recommendations on clinical reporting of genomics test results for solid cancers

J. van de Haar¹ & P. Roepman² & F. Andre^{3,4,5}, J. Balmaña⁶, E. Castro⁷, D. Chakravarty⁸, G. Curigliano^{9,10}, A.M. Czarnecka^{11,12}, R. Dienstmann^{6,13,14}, P. Horak^{15,16}, A. Italiano^{17,18,19}, C. Marchiò^{20,21}, K. Monkhorst²², C.C. Pritchard²³, B. Reardon^{24,32}, H.E. G. Russnes^{25,26}, B. Sirohi²⁷, A. Sosinsky²⁸, T. Spanic²⁹, C. Turnbull^{30,31}, E. Van Allen^{24,32,33}, C. B. Westphalen^{34,35}, D. Tamborero³⁶ & J. Mateo⁶ &





QUE APARTADOS TIENE UN INFORME

Identificación Paciente y el laboratorio

1. Datos de identificación del paciente
2. Datos de identificación del solicitante
3. Motivo de la solicitud o indicación del estudio.
4. Identificación del laboratorio

Vall d'Hebron Hospital
Servei d'Anatomia Patològica

Vall d'Hebron
Barcelona Campus Hospitalari

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

INFORMACIÓ PACIENT, SOL-LICITANT

Centre sol·licitant:

Metge sol·licitant:

Nom del Pacient:

Data Naixement:

CIP Pacient:

Referència d'origen:

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

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



QUE APARTADOS TIENE UN INFORME

Identificación Paciente y el laboratorio

1. Datos de identificación del paciente
2. Datos de identificación del solicitante
3. Motivo de la solicitud o indicación del estudio.
4. Identificación del laboratorio

Datos de la muestra a analizar

1. Tipo de muestra que se analiza (FFPE, Citología, etc.)
2. Identificación/vinculación de la muestra de origen
3. Calidad de la muestra y **contenido tumoral**.
4. Identificación de los ácidos nucleicos extraídos.
5. Calidad de las librerías obtenidas

Vall d'Hebron Hospital
Servei d'Anatomia Patològica

Vall d'Hebron
Barcelona Campus Hospitalari

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

INFORMACIÓ PACIENT, SOL·LICITANT

Centre sol·licitant:
Metge sol·licitant:
Nom del Pacient:
Data Naixement:
CIP Pacient:
Referència d'origen:
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: VH21B-29600
Origen de la mostra: Pulmó
Tipus de mostra: Bloc de parafina
Referència DNA: Mostra Valorable
Referència RNA: Mostra Valorable
Contingut tumoral: 70%



QUE APARTADOS TIENE UN INFORME

Identificación Paciente y el laboratorio


1. Datos de identificación del paciente
2. Datos de identificación del solicitante
3. Motivo de la solicitud o indicación del estudio.
4. Identificación del laboratorio

Datos de la muestra a analizar


1. Tipo de muestra que se analiza (FFPE,Citologia, etc.)
2. Identificación/vinculacion de la muestra de origen
3. Calidad de la muestra y contenido tumoral.
4. Identificacion de los acidos nucleicos extraidos.

Resultados obtenidos

1. Expresar los resultados obtenidos acordes a la HGVS
2. Clasificar las alteraciones encontradas de manera clara y concisa
3. Incluir las VAFs encontradas



Vall d'Hebron
Hospital
Servei d'Anatomia Patològica



Vall
d'Hebron
Barcelona Campus Hospitalari

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

INFORMACIÓ PACIENT, SOL·LICITANT

Centre sol·licitant:
Metge sol·licitant:

Nom del Pacient:
Data Naixement:
CIP Pacient:
Referència d'origen:
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:
Origen de la mostra: Pulmó
Tipus de mostra: Bloc de parafina
Referència DNA: Mostra Valorable
Referència RNA: 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.



Variant nomenclature:

Unambiguous reporting – HGVS nomenclature

- HUGO Gene Name
- cDNA coordinates
- Protein consequence
- Transcript used for coordinates
- Reference genome assembly/chromosomal position

EGFR exon 21 single nucleotide substitution

DNA change: c.2573T>G

Amino Acid Change : p.L858R

c. 2573T>G;p.(Leu858Arg)

Transcript : NM_005228.4

Chr7:55259514





- Interpretación de resultados
- Descripción de las variantes de interés clínico
- Significado clínico y biológico
- Evidencias que soportan la clasificación informada
- (Bases de datos, referencias bibliográficas)
- **Recomendaciones de tratamiento a consensuar en cada centro con Patólogos y Oncólogos**



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, FGFR4, 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, RSPO2, RSPO3

Genoma de referència

Homo sapiens GRCh37/hg19

Sensibilitat

Variants puntuals: freqüència al·lèlica de la variant: $\geq 5\%$

CNVs: > 8 còpies

Gens de fusió: transcrits que representin ≥ 100 lectures

Torrent Suite 5.12.1 i Ion Reporter 5.18.0.2

Software

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 líndar 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 panel. 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 substitutius 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 realitzi 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

Dra. Marta Sesé

Dr. Javier Hernández Losa





Clasificación variantes: Guías y recomendaciones

PATOGENICIDAD



ONCOGENICIDAD

© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

Genetics
in Medicine

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

Sue Richards, PhD¹, Nazneen Aziz, PhD^{2,16}, Sherri Bale, PhD³, David Bick, MD⁴, Soma Das, PhD⁵,

The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 19, No. 1, January 2017



SPECIAL ARTICLE

Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer

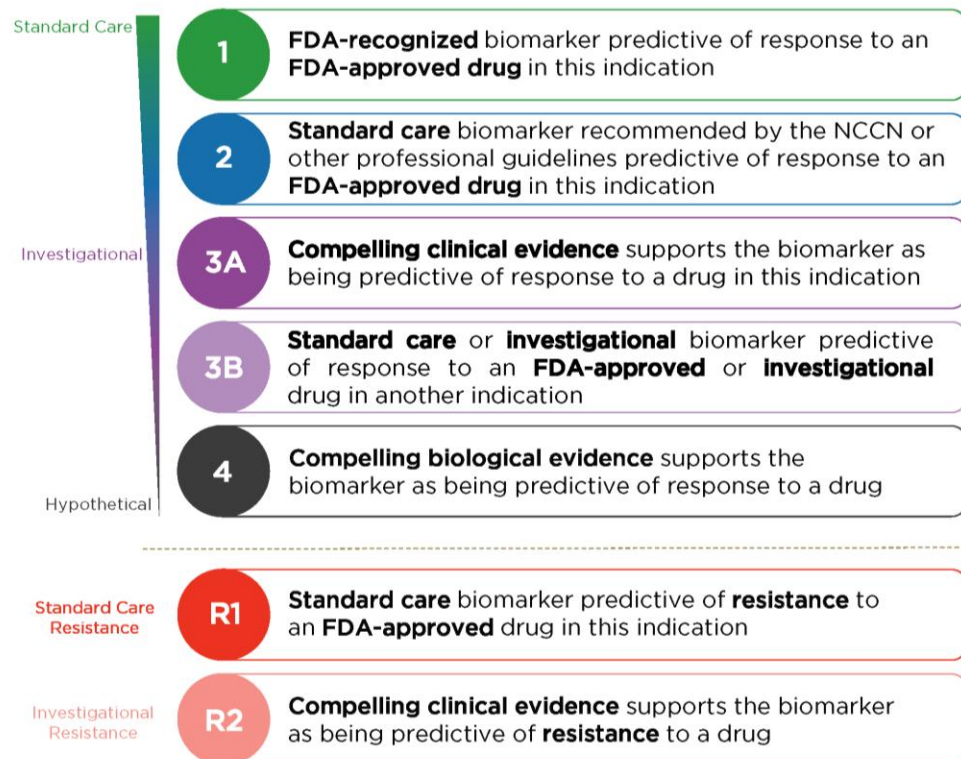


A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists

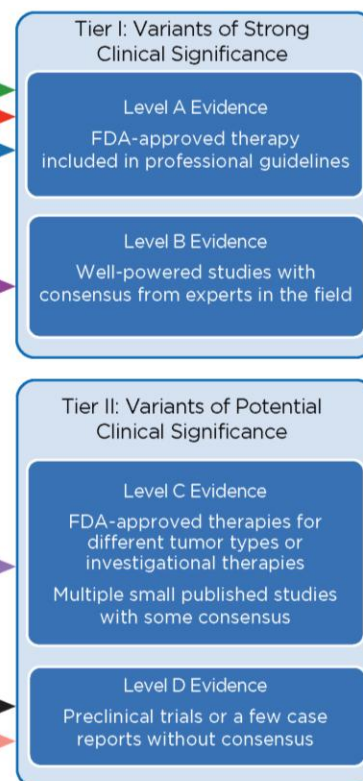
Marilyn M. Li,^{*,†} Michael Datto,^{*,‡} Eric J. Duncavage,^{*,§} Shashikant Kulkarni,^{*,¶} Neal I. Lindeman,^{*,||} Somak Roy,^{*,***} Apostolia M. Tsimberidou,^{*,††} Cindy L. Vnencak-Jones,^{*,‡‡} Dayna J. Wolff,^{*,§§} Anas Younes,^{*,¶¶} and Marina N. Nikiforova^{*,***}



OncoKB Levels of Evidence



AMP/ASCO/CAP Variant Categorization¹



ESCAT Levels of Evidence

	ESCAT evidence tier		Clinical implication
Ready for routine use	I Alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials	I-A	Access to the treatment should be considered standard of care
		I-B	
		I-C	
Investigational	II Alteration-drug match is associated with antitumour activity, but magnitude of benefit is unknown	II-A	Treatment to be considered "preferable" in the context of evidence collection either as a prospective registry or as a prospective clinical trial
		II-B	
Hypothetical target	III Alteration-drug match suspected to improve outcome based on clinical trial data in other tumour type(s) or with similar molecular alteration	III-A	Clinical trials to be discussed with patients
		III-B	
	IV Pre-clinical evidence of actionability	IV-A	Treatment should "only be considered" in the context of early clinical trials. Lack of clinical data should be stressed to patients
		IV-B	
Combination development	V Alteration-drug match is associated with objective response, but without clinically meaningful benefit		Clinical trials assessing drug combination strategies could be considered
Lack of Evidence	X Lack of evidence for actionability		The finding should not be taken into account for clinical decision



Workshop virtual en elaboración e interpretación de informes NGS. Primera Edición.



28
septiembre
2020

15:00-15:20 h. **Bienvenida e introducción con "El valor de la NGS como herramienta para mejorar la medicina personalizada en el tratamiento oncológico"**
Dr. Aleix Prat. Hospital Clínic de Barcelona.

15:20-15:40 h. **"Principales características de la NGS, paso a paso en el análisis de variantes, bases de datos y consejos prácticos"**

Workshop en elaboración e interpretación de informes de NGS. 2ª Edición.

REUNIÓN SEMIPRESENCIAL



24
noviembre
2021

Workshop en elaboración e interpretación de informes de NGS. 3ª Edición.



25
octubre
2022

16:00 - 16:10 h. **Bienvenida y presentación**
Beatriz Bellosillo. Parc de Salut Mar

16:10 - 17:00 h. **Resolución y discusión en grupo de los casos seleccionados del "Programa de Garantía de Calidad en informes de NGS: Piloto en Cataluña"**
Beatriz Bellosillo y Javier Hernández

17:00 - 17:45 h. **Puesta en común de los resultados agregados del "Programa de Garantía de Calidad en informes de NGS: Piloto en Cataluña"**
Beatriz Bellosillo y Javier Hernández

17:45 - 18:00 h. **Despedida y cierre**
Javier Hernández. Hospital Vall d'Hebrón



Por favor, confirmar asistencia a: eva.llado@roche.com



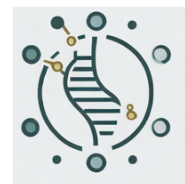
Hotel Barceló Sants
Plaça dels Països Catalans, s/n
08014 Barcelona





MÓDULO PILOTO NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS)

SeAP-IAP
[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]



- Nueva convocatoria ejercicio 2024
- 52 centros participantes



Centro Participante	Ciudad
BASURTUKO OSPITALEA	Bilbao
CIMA	Pamplona
Complejo Asistencial Universitario de León	León
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC)	A Coruña
Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí	Barcelona
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia	Valencia
Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela	Santiago Compostela
HCU VIRGE DE LA ARRIXACA	Murcia
Hospital Clinic de Barcelona	Barcelona
Hospital Clínico Universitario de Valencia / INCLIVA	Valencia
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa	Zaragoza
Hospital de Girona	Girona
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Hospital del mar	Barcelona
Hospital Dr Peset	Valencia
Hospital General Universitario de Albacete	Albacete
Hospital General Universitario de Castellón	Castellón
Hospital Joan XXIII Tarragona	Barcelona
Hospital La Fe de Valencia	Valencia
Hospital Mutua Terrassa	Barcelona
Hospital Regional Universitario de Málaga	Málaga
Hospital San Cecilio de Granada	Granada
Hospital Universitari de Bellvitge	Barcelona
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	Barcelona
Hospital Universitari Vall d'Hebron	Barcelona
Hospital Universitario 12 de Octubre	Madrid
Hospital Universitario de Burgos	Burgos
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CACERES	Caceres
Hospital Universitario de Cruces	Bilbao
Hospital Universitario de Fuenlabrada	Madrid
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrin	Las Palmas Gran Canaria
Hospital Universitario de Jaén	Jaen
Hospital Universitario de Jerez de la Frontera	Cádiz
Hospital Universitario de Toledo	Toledo
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Santander
Hospital Universitario Puerta del Mar	Cádiz
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba	Córdoba
Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid)	Valladolid
Hospital universitario Son Espases	Mallorca
Hospital Universitario Virgen del Rocío - IBIIS, Sevilla	Sevilla
Hospital Universitario Virgen Macarena	Sevilla
Hospital Universitario Ramon y Cajal	Madrid
Laboratorio de Biología Molecular del Cáncer (LBMC). CIMES. Málaga	Málaga



ACTIVIDAD INFORMES NGS-SEAP 2024



15/01/2024

Inscripciones

Preparación de
hoja de
inscripción a
participantes.



14/02/2024

Final Inscripciones

Subida de documentación a
la Web
Excel + vcfs



12/03/2024

Envío informes NGS laboratorios

Envío de los
informes de los
casos por parte
de laboratorios.



Abril 2024

Reunión Local de análisis resultados

Presentación de
casos y análisis
de informes.



Abril-Mayo

Reunión coordinadores

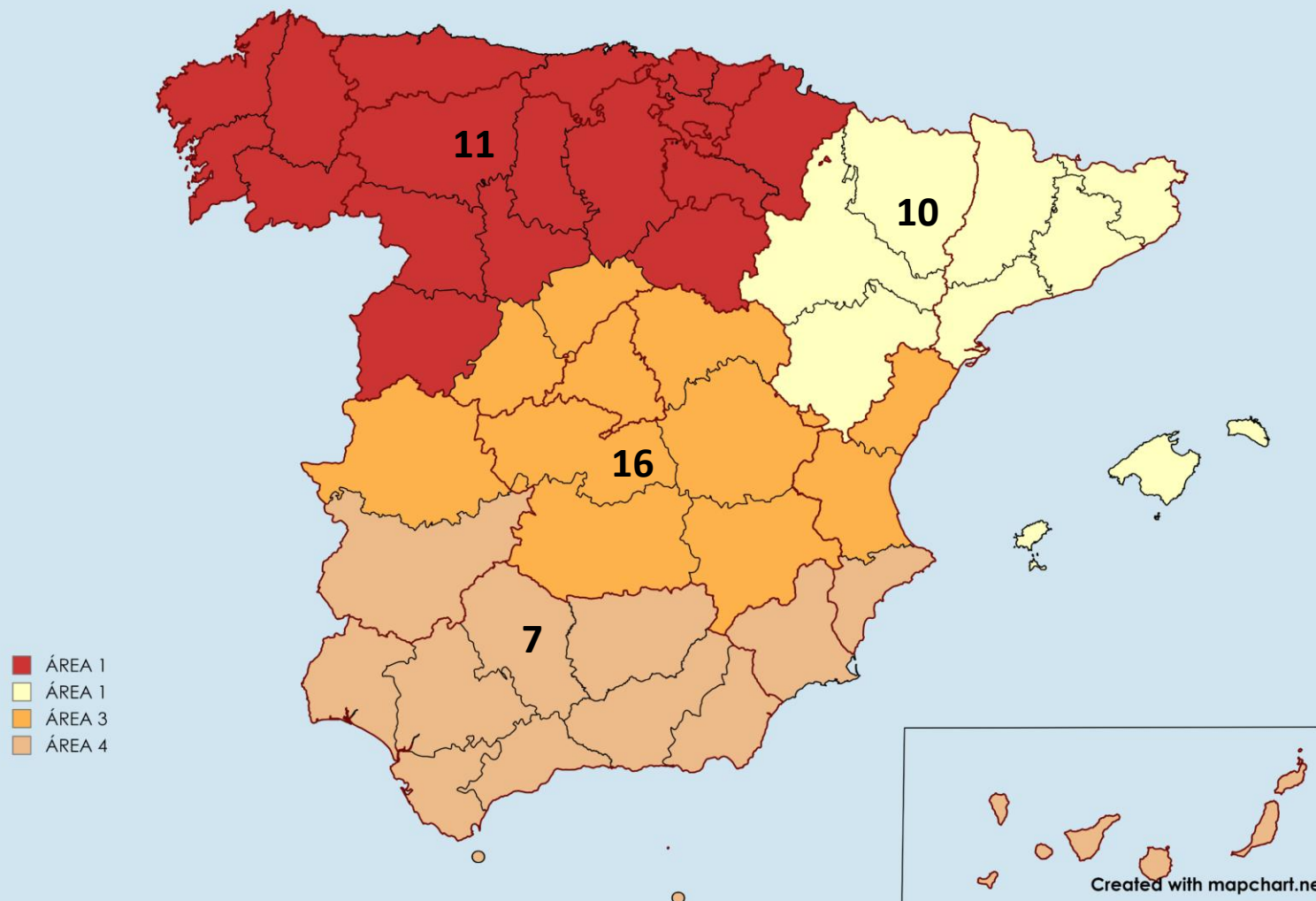
Reunion global de
análisis de resultados.
Redacción documento
consenso



258 INFORMES

44 CENTROS

CENTROS PARTICIPANTES





CASOS (RESUMEN)

Caso 1	Al diagnóstico: mutación en KRAS y variante de efecto desconocido en MET
Caso 2	Al diagnóstico: duplicación exón 20 de EGFR y variante de efecto desconocido en ERBB3
Caso 3	Al diagnóstico: mutación L858R en EGFR y amplificación de EGFR
Caso 4	Al diagnóstico: skipping 14 de MET (RNA) y mutación causante (DNA)
Caso 5	Al diagnóstico: sin alteraciones
Caso 6	En progresión a Crizotinib (ALK+): Fusión de ALK y una mutación de resistencia en ALK



ARMONIZACIÓN DE INFORMES

GENOTIPADO

INTERPRETACIÓN

DATOS INFORMES

ARMONIZACIÓN DE INFORMES

APARTADOS	PUNTUACIÓN
GENOTIPADO	2
INTERPRETACIÓN	2
DATOS INFORMES	2
PUNTUACIÓN TOTAL	6

GENOTIPADO		PUNTOS
Resultado correcto (método permite detección de la variante)		0
Resultado correcto (método NO permite detección de la variante)		0
Error crítico de genotipado		-2
Genotipo mal nombrado (mis-positioned)		-1
Variante solo reportada a nivel proteico		-0,2
No se utiliza HGVS o se usa incorrectamente (inserción vs duplicación)		-0,2
Error mínimo en nomenclatura HGVS (faltan paréntesis en aa)		0
Falta secuencia de referencia, o error en la versión secuencia o transcrito		-0,2
INTERPRETACIÓN		PUNTOS
Todos los elementos esenciales incluidos		0
Ausencia de interpretación		-2
Error de interpretación crítico		-2
Comentario confuso		-1
NO se indica respuesta a tratamiento dirigido		-1
Interpretación realizada en contexto clínico erróneo		-1
Sobre-interpretación/interpretación inadecuada		-1
Usa nombres de fármacos (molécula y nombre comercial)		0
¿Informa VUS?		Pregunta
DATOS INFORMES		PUNTOS
Información insuficiente del tipo de estudio de NGS realizado		-0,2
No se indica la metodología utilizada		-0,5
Todos los datos correctos		0
Los identificadores de paciente son insuficientes		0
Hay identificadores erróneos		-0,5
No se ha incluido el motivo de estudio		-0,2
No se identifica el identificador de la muestra utilizada		-0,5
No se indica el tipo de muestra		-0,5
Fecha de muestra/recepción y fecha de generación informe		-0,5
No se incluyen identificadores de paciente en cada pagina del informe		-0,2
No aparece el responsable del informe o no está firmado		-0,5
No se incluye numero de pagina		-0,2
La paginación no es del tipo 1 de 2, 2 de 2		-0,2
La información clínica relevante se "pierde" en un informe demasiado largo		0
Hallazgos Incidentales (sospecha germinal, alteraciones no esperadas)		Pregunta
Indicar la calidad de los laboratorios para realizar estos informes		Pregunta
Consentimiento informado del paciente en el informe		Pregunta
Limitaciones de los estudios realizados metodológicamente (ej regiones BRCA1, etc... no cubiertas correctamente)		Pregunta
		TOTAL

II JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

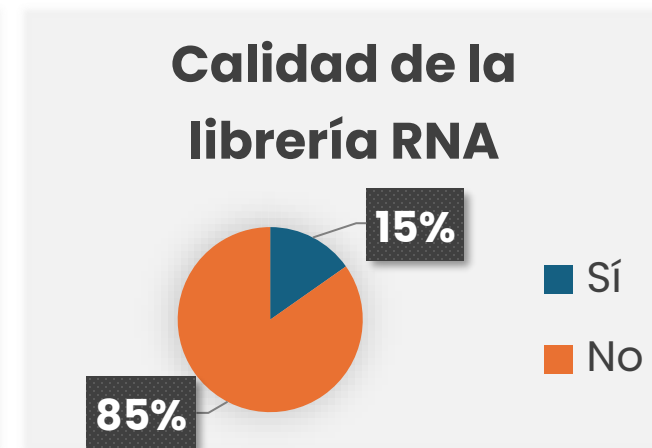
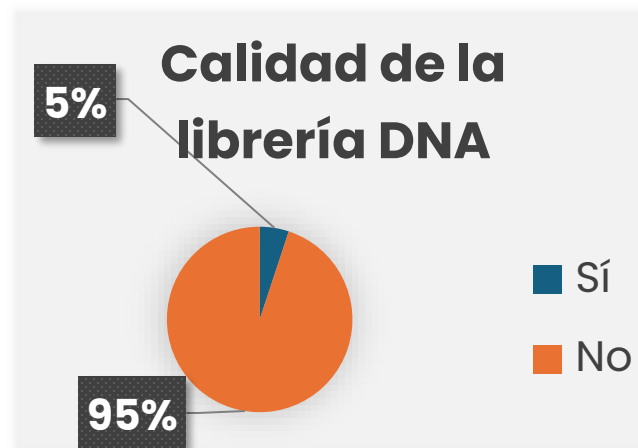
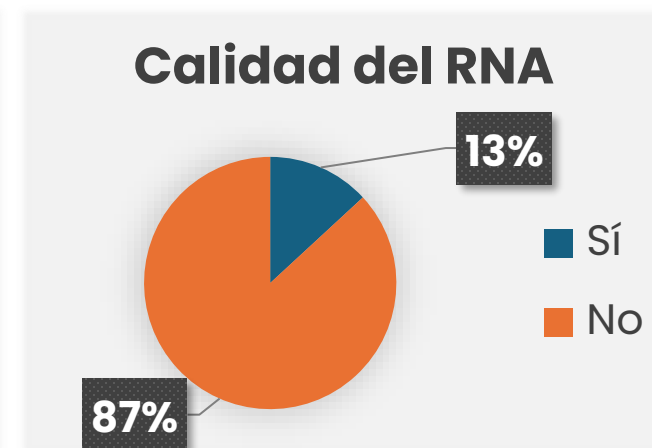
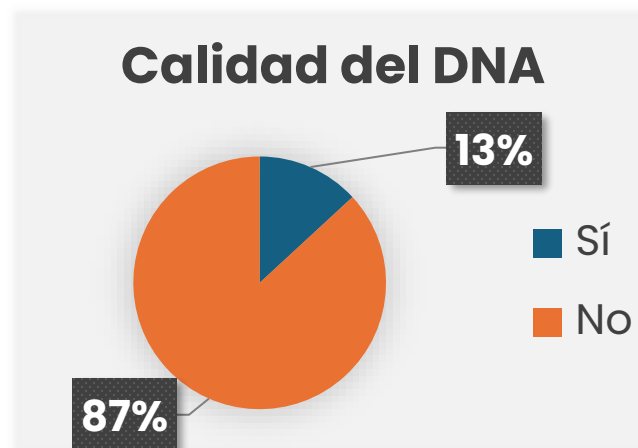
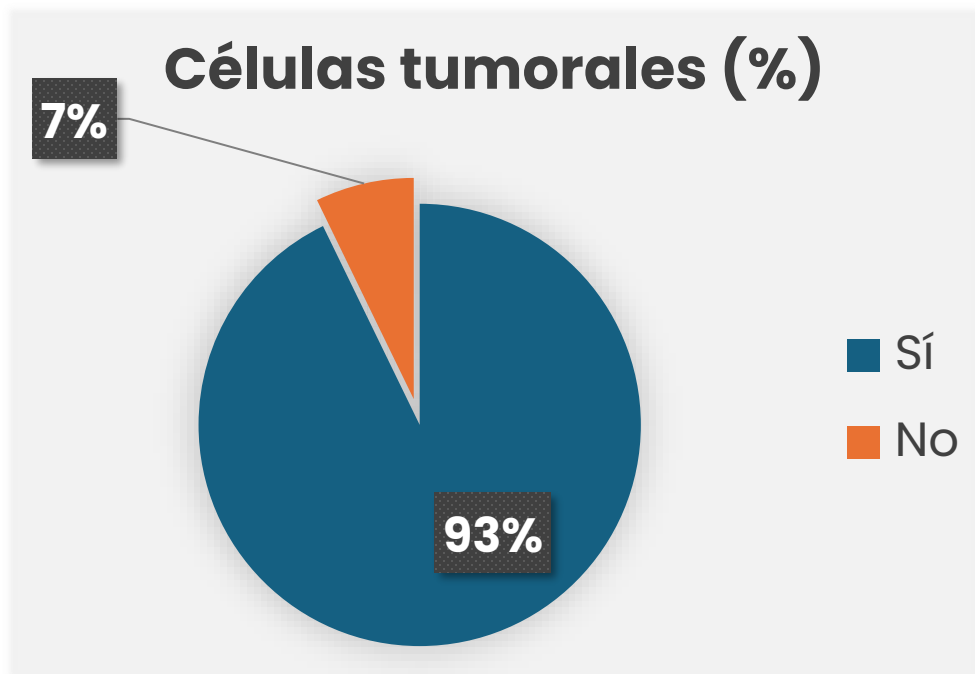
A TRAVÉS DE LAS VÍAS
DE SENALIZACIÓN
SEVILLA, 6 Y 7
DE FEBRERO DE 2025



		CENTRO 1	CENTRO 2	CENTRO 3	CENTRO 4	CENTRO 5	CENTRO 6	CENTRO 7	CENTRO 8	CENTRO 9	CENTRO 10
GENOTIPADO		PUNTOS									
Resultado correcto (método permite detección de la variante)	0	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Resultado correcto (método NO permite detección de la variante)	0										
Error crítico de genotipado	-2	No	No	No	No	No	No	No	No	Si	No
Genotipo mal nombrado (mis-positioned)	-1	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Variante solo reportada a nivel proteico?	-0,2	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
NO se utiliza HGVS o se usa incorrectamente (inserción vs duplicación)	-0,2	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Hay un error mínimo en nomenclatura HGVS (faltan paréntesis en aa)?	0	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Falta secuencia de referencia, o hay error en la versión secuencia o transcrito?	-0,2	No	No	No	No	No	No	Si	No	No	No
INTERPRETACIÓN		PUNTOS									
¿Están todos los elementos esenciales incluidos?	0	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Hay ausencia de interpretación?	-2	No	No	No	No	No	Si	No	No	No	No
¿Hay un error de interpretación crítico?	-2	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Comentario confuso	-1	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Se indica respuesta a tratamiento dirigido?	-1	Si	A medias	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Interpretación realizada en contexto clínico erróneo?	-1	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Sobre-interpretación/interpretación inadecuada ?	-1	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Se evita el uso de nombres de fármacos (molécula y nombre comercial)?	0										
¿Informa VUS?	Pregunta	N/A									
DATOS INFORMES		PUNTOS									
Información insuficiente del tipo de estudio de NGS realizado	-0,2	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Se indica la metodología utilizada?	-0,5	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Todos los datos correctos	0	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Los identificadores de paciente son insuficientes	0										
Hay identificadores erróneos	-0,5	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
¿Se ha incluido el motivo de estudio?	-0,2	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Se incluye el identificador de la muestra utilizada?	-0,5	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Se indica el tipo de muestra?	-0,5	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Fecha de muestra/recepción y fecha de generación informe	-0,5	A medias	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	A medias
¿Se incluyen identificadores de paciente en cada pagina del informe?	-0,2	Si	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si	Si
¿Aparece el responsable del informe? / ¿Está firmado el informe?	-0,5	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿Se incluye el numero de pagina?	-0,2	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
¿La paginación es del tipo 1 de 2, 2 de 2....?	-0,2	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	A medias
La información clínica relevante se "pierde" en un informe demasiado largo	0	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Hallazgos Incidentales (sospecha germinal, alteraciones no esperadas)	Pregunta										
Indicar la calidad de los laboratorios para realizar estos informes	Pregunta										
Consentimiento informado del paciente en el informe	Pregunta										
Limitaciones de los estudios realizados metodológicamente (ej regiones BRCA1, etc... no cubiertas correctamente)	Pregunta										
TOTAL		-0,25	-0,9	-0,4	-0,2	-0,2	-2	-0,2	0	-2	-0,35
Comentarios							No Interpretación			Reporta EGFR Del 19 y CTNNB1	



ARMONIZACIÓN DE INFORMES: RESULTADOS GENERAL / MUESTRA

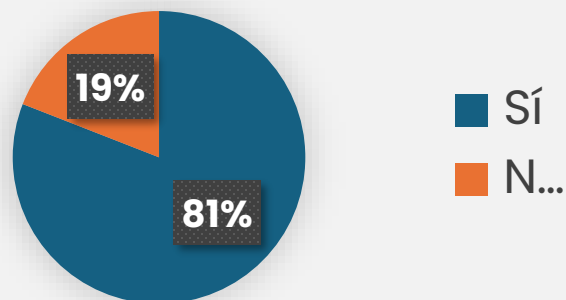


CONCENTRACIONES?

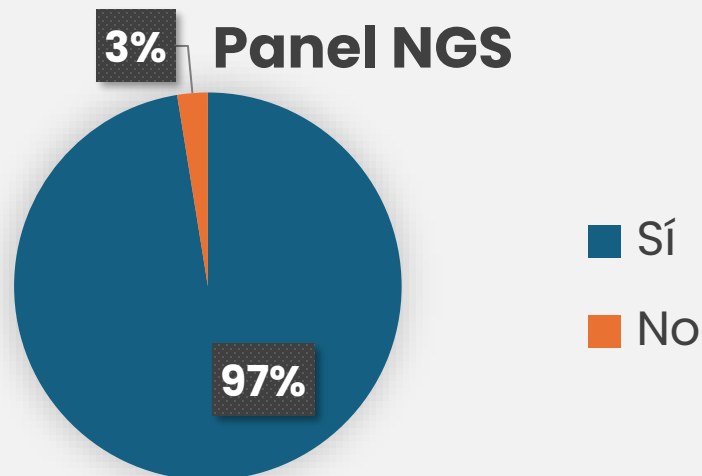


ARMONIZACIÓN DE INFORMES: RESULTADOS GENERAL / PROCEDIMIENTO

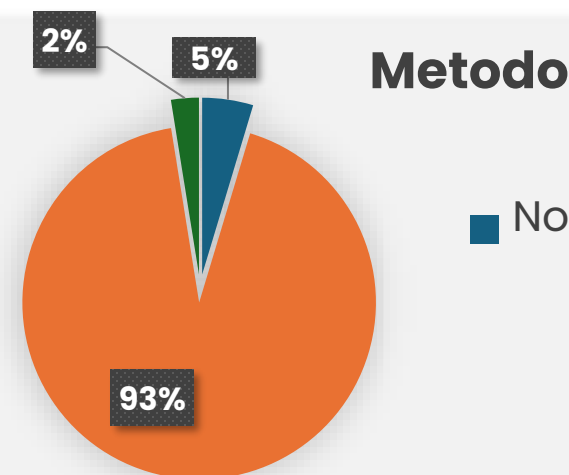
Equipo NGS



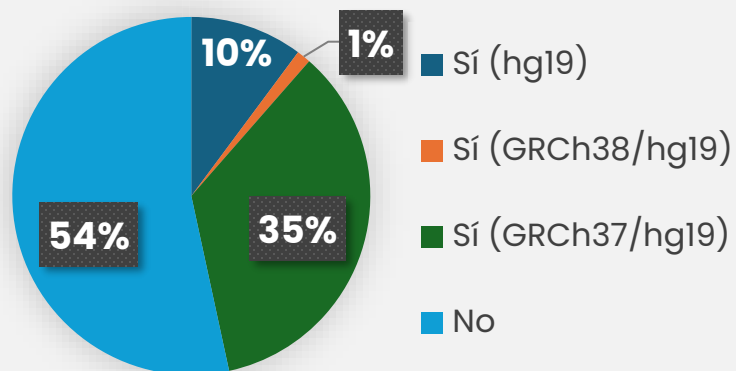
Panel NGS



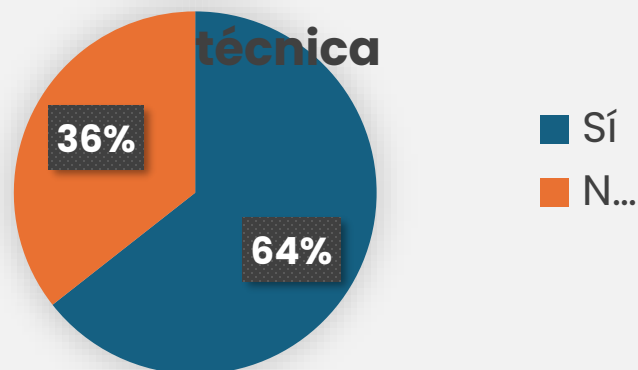
Metodología



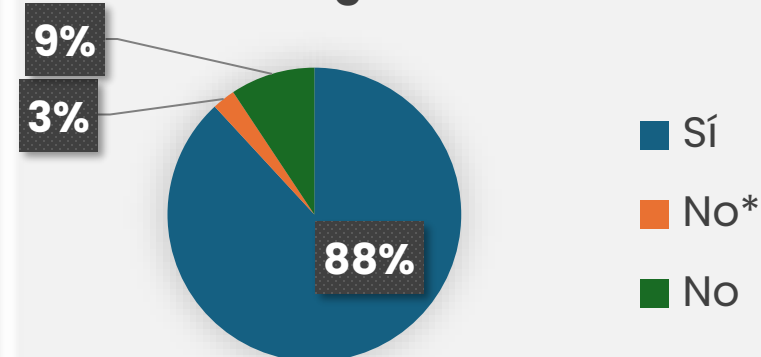
Genoma de referencia



Limitaciones de la técnica



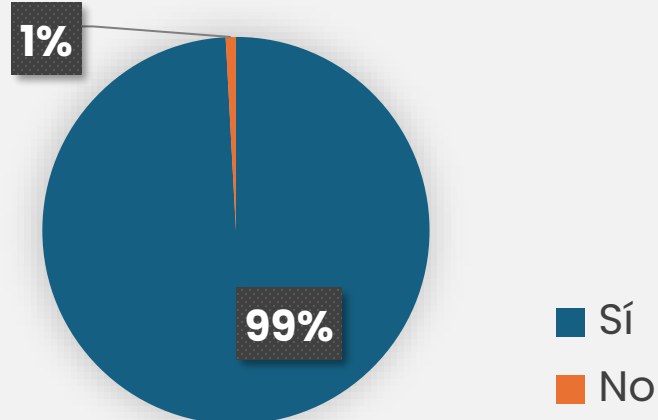
Listado de genes testeados



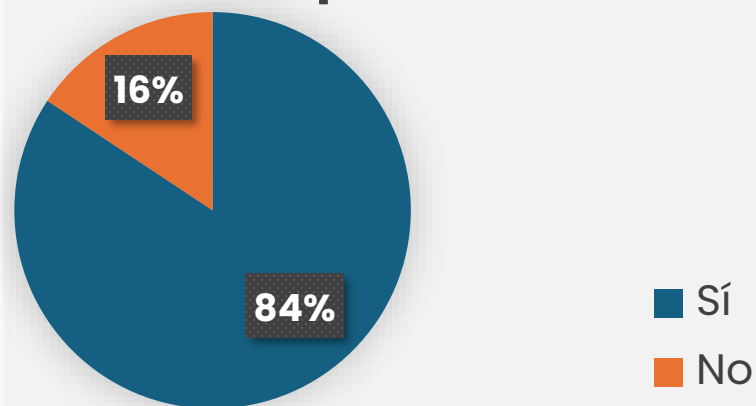


ARMONIZACIÓN DE INFORMES: RESULTADOS GENERAL / INTERPRETACIÓN

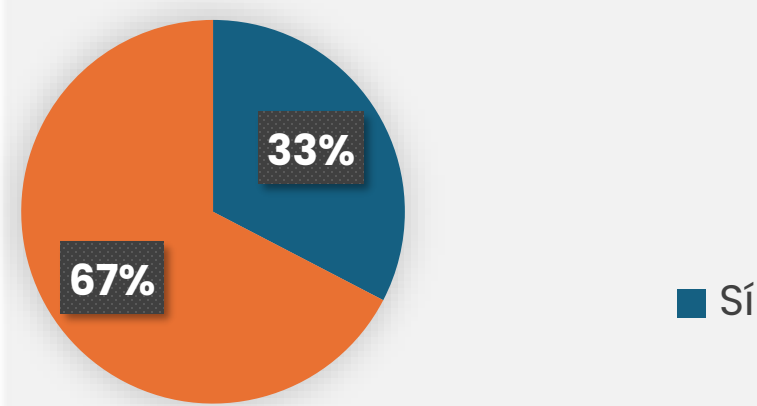
Resultados de biomarcadores



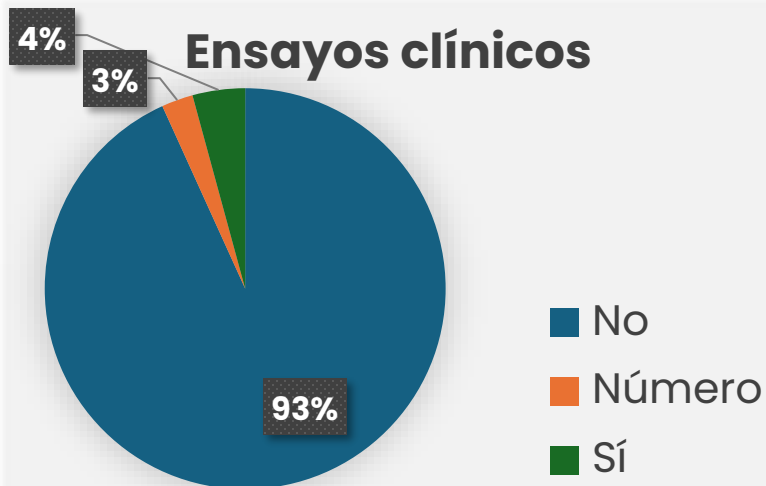
Interpretación



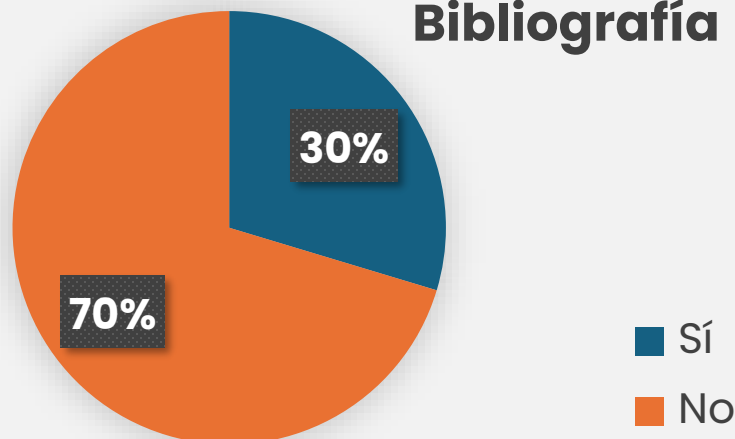
Recomendaciones terapéuticas



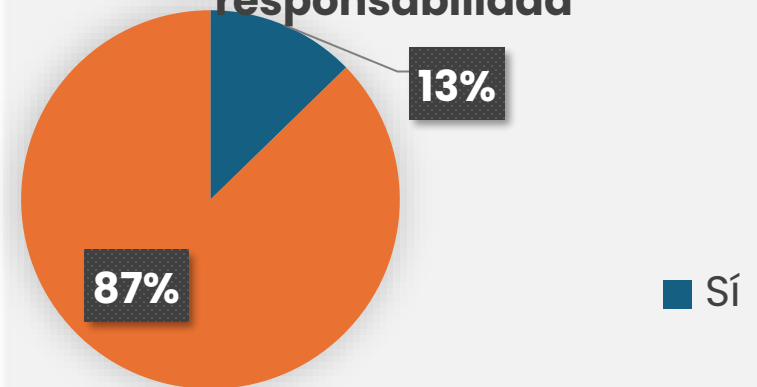
Ensayos clínicos



Bibliografía



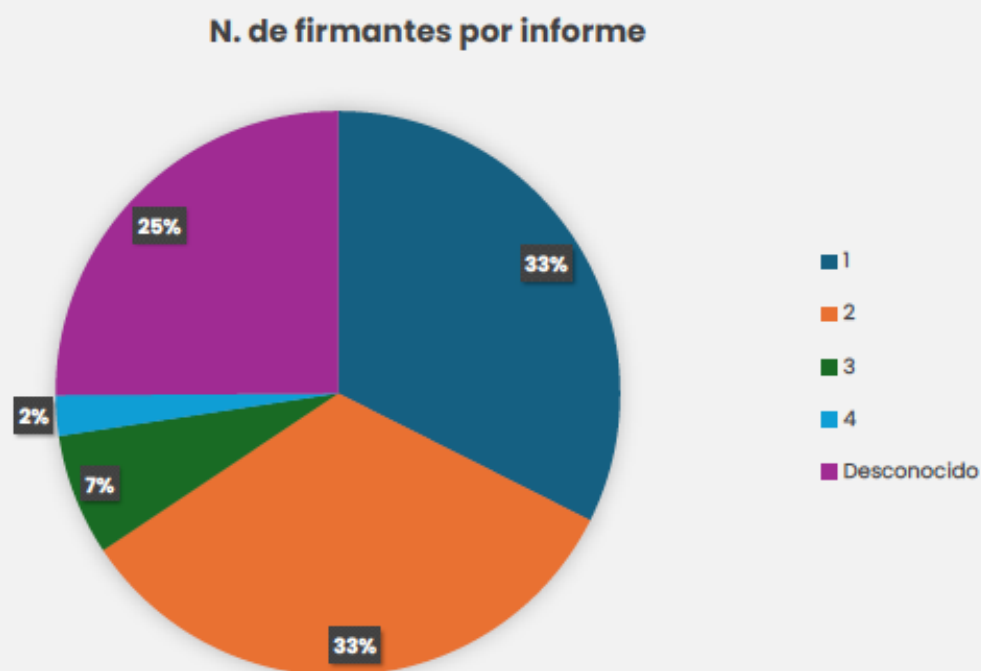
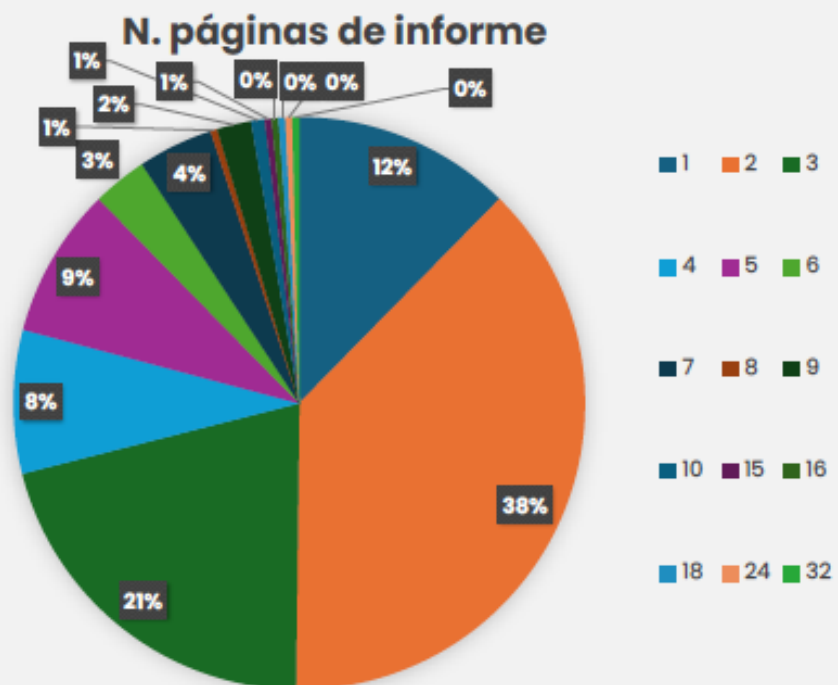
Cláusula de exención de
responsabilidad

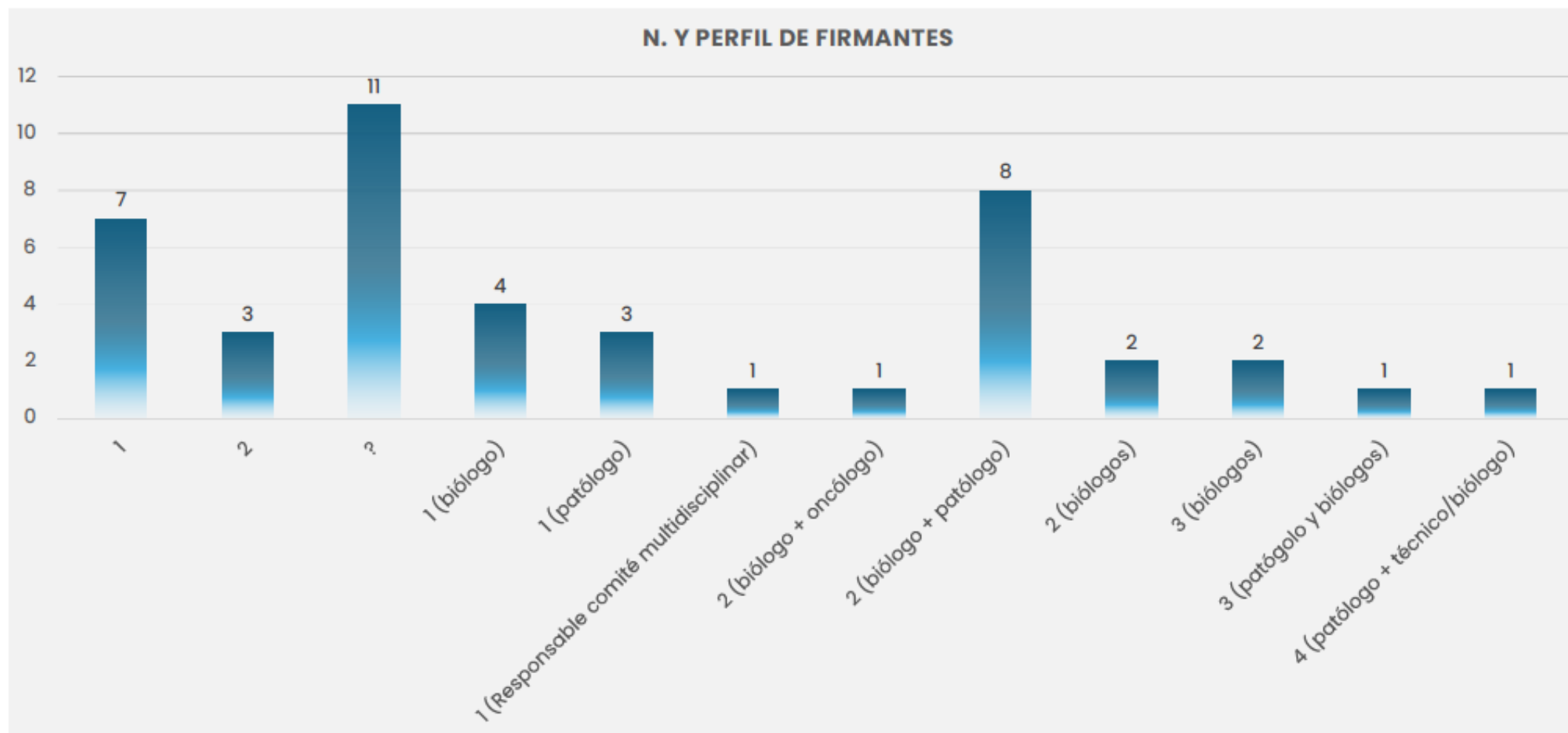




ARMONIZACIÓN DE INFORMES: RESULTADOS GENERAL

INFORME





Ejemplo de informes del caso 01

II JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

A TRAVÉS DE LAS VÍAS
DE SENALIZACIÓN
SEVILLA, 6 Y 7
DE FEBRERO DE 2025



Nombre actividad: *Interpretación de informes de NGS en Patología Molecular*

Agenda ZONA 02

Coordinadores:

Dr. Beatriz Bellosillo. Hospital del Mar. Barcelona

Dr. Javier Hernandez-Losa. Hospital Univ. Vall d'Hebron. Barcelona

Fecha del evento: martes 7 Mayo.

Lugar: Hotel AC-Sants (Barcelona)

Horario 16:00-18:00H

Asistentes: 50

16.00-16.10 Presentación de la actividad a realizar por parte de los Coordinadores

16.10-17.10 Presentación de los casos enviados con los resultados obtenidos

Presentación de los resultados de los informes a nivel local

Presentación de los resultados de los informes a nivel Nacional

17.10-17.50 Discusión de casos y consenso en la redacción de los informes

17.50-18.00 Conclusiones finales



Nombre actividad: *Interpretación de informes de NGS en Patología Molecular*

Agenda ZONA 01

Coordinadores:

Dr. Javier Freire. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

Dr. Ihab abdulkader. Complejo Hospitalario (CHUS). Santiago de Compostela

Fecha del evento miércoles 8 Mayo.

Lugar: Hospital de Cruces (Bilbao)

Horario 12:00-14:00H

Asistentes: 26

12.00-12.10 Presentación de la actividad a realizar por parte de los Coordinadores

12.10-13.10 Presentación de los casos enviados con los resultados obtenidos

Presentación de los resultados de los informes a nivel local

Presentación de los resultados de los informes a nivel Nacional

13.10-13.50 Discusión de casos y consenso en la redacción de los informes

13.50-14.00 Conclusiones finales

Presentación de los resultados de los informes a nivel local

Presentación de los resultados de los informes a nivel Nacional

13.10-13.50 Discusión de casos y consenso en la redacción de los informes

13.50-14.00 Conclusiones finales



Nombre actividad: *Interpretación de informes de NGS en Patología Molecular*

Agenda ZONA 04

Coordinadores:

Dr. Michele Biscuola. Hospital Univ. Virgen del Rocío. Sevilla

Dr. Miguel Carnero. Hospital Univ. Dr. Negrin. Las Palmas

Fecha del evento: Viernes 10 Mayo.

Lugar: Hotel IBIS (Sevilla)

Horario 12:00-14:00H

Asistentes: 42

12.00-12.10 Presentación de la actividad a realizar por parte de los Coordinadores

12.10-13.10 Presentación de los casos enviados con los resultados obtenidos

Presentación de los resultados de los informes a nivel local

Presentación de los resultados de los informes a nivel Nacional

13.10-13.50 Discusión de casos y consenso en la redacción de los informes

13.50-14.00 Conclusiones finales





DISCUSIÓN

1. Cual es la longitud ideal de un informe
2. Has consensuado tu informe con tu Servicio de oncología
3. Se discuten los informes en el comité molecular
4. Has modificado informes en base a la discusión en el comité
5. Incluyes bibliografía en el informe
6. Se incluyen guías de referencia en la interpretación de resultados (Si cuales)
7. Se incluyen datos de calidad del laboratorio
8. Limitaciones de los estudios (regiones no cubiertas, etc..)
9. Se dispone de Consentimiento informado para las determinaciones
10. Si hay sospecha de alteraciones germinales
11. Se reportan VUS en práctica asistencial

www.menti.com use code **29518249**

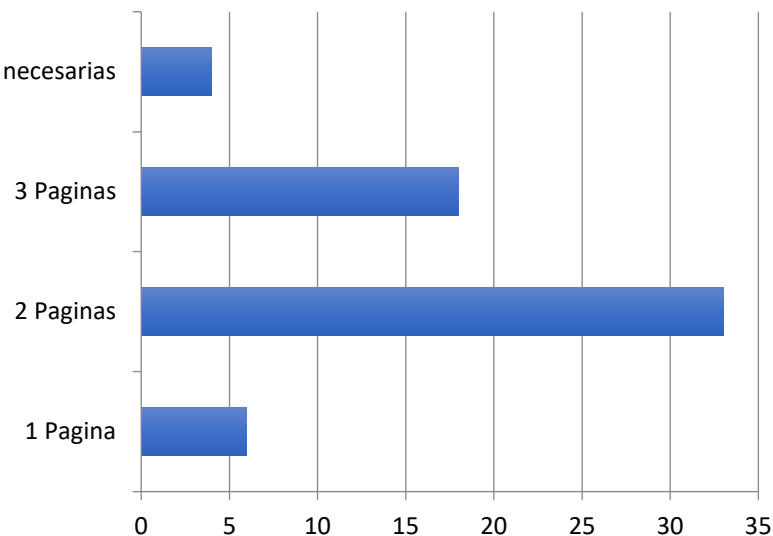




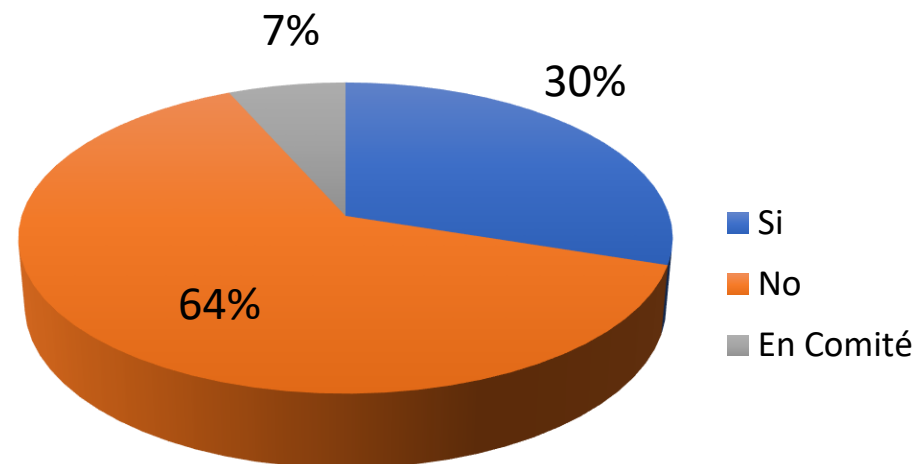
Cual consideras la longitud ideal de un informe?

N=61

Las que sean necesarias



Has consensuado tu informe de NGS con Oncologia Medica N=60



¿Se discuten los informes en el Comité Molecular??

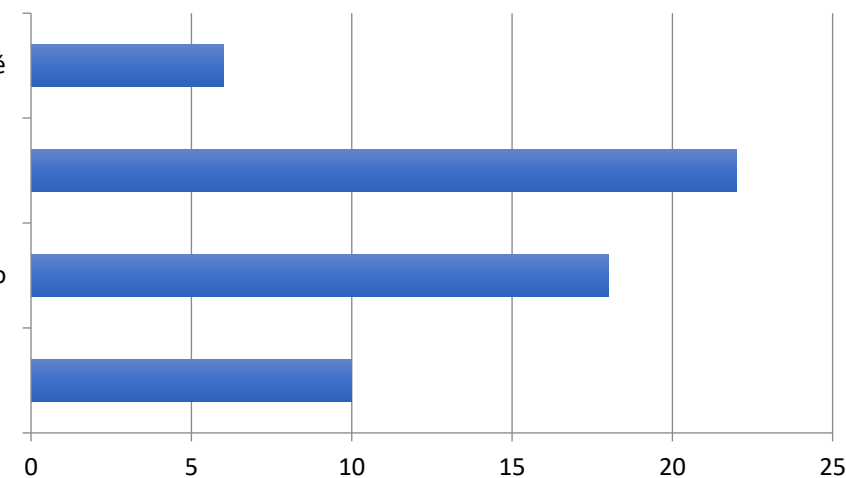
N=61

No tenemos comité

Si

No

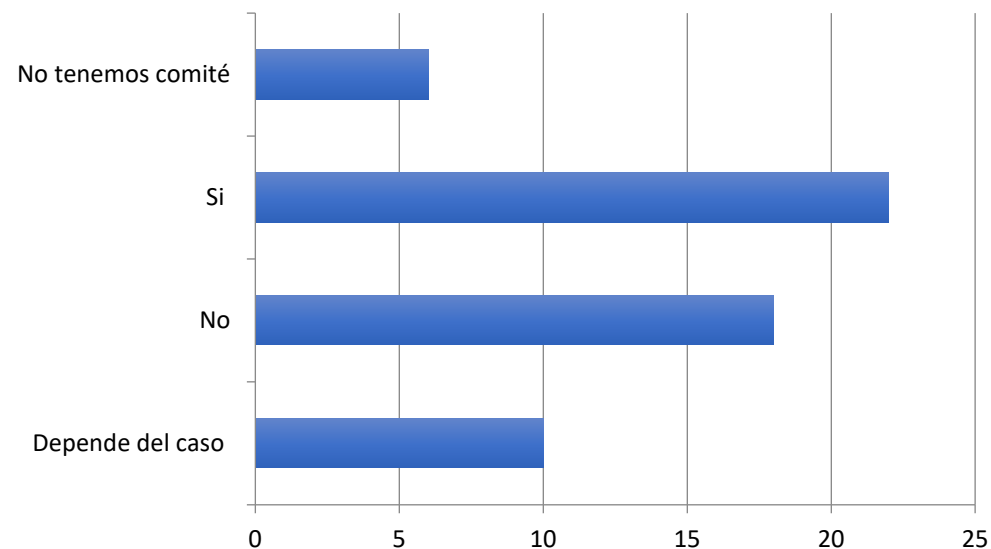
Depende del caso





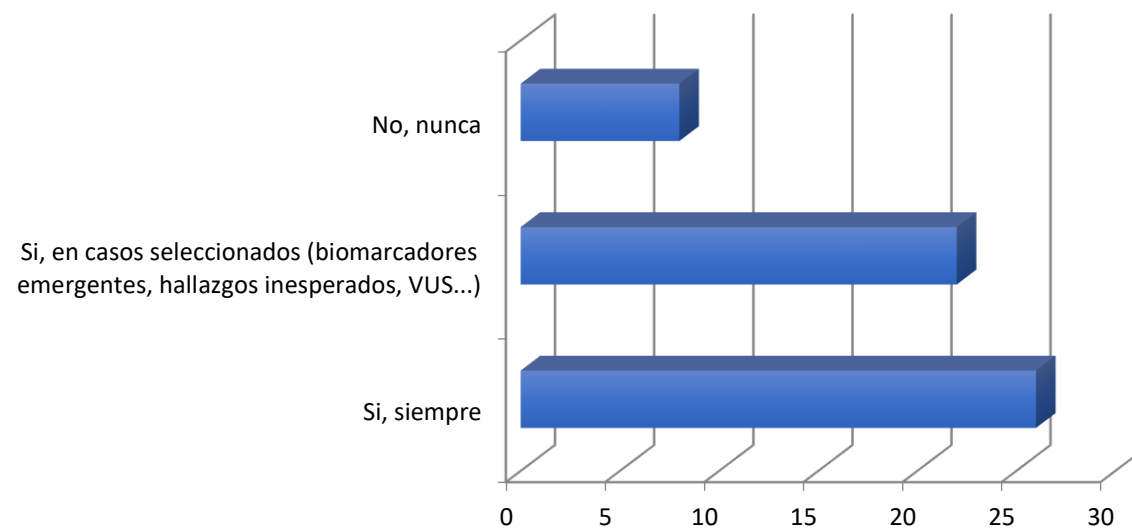
¿Se discuten los informes en el Comité Molecular??

N=56



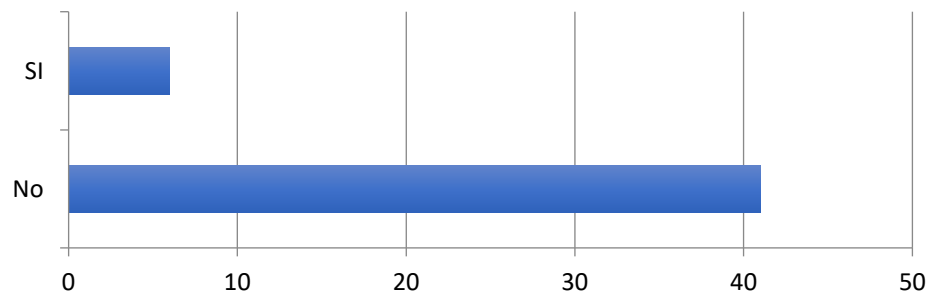
¿Incluyes bibliografía en el informe?

N=56



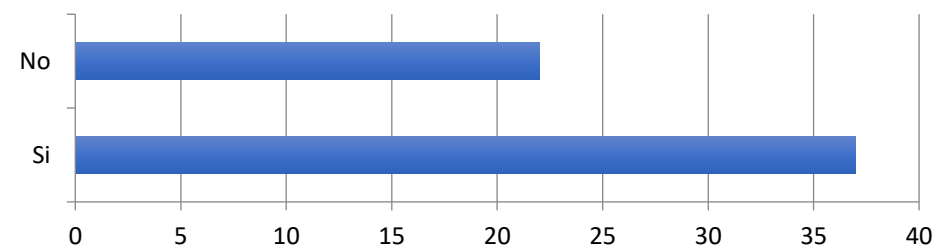
Habéis modificado el informe en base al consenso del Comité?

N=47



¿Incluyes guías de referencia?

N=56





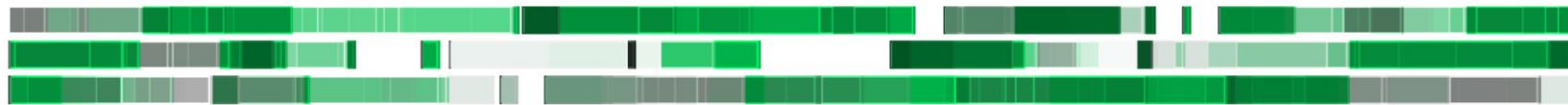
Join at mentimeter.com | use code 5395 9314

Mentimeter

Qué guías referencias en los informes de NGS empleas?

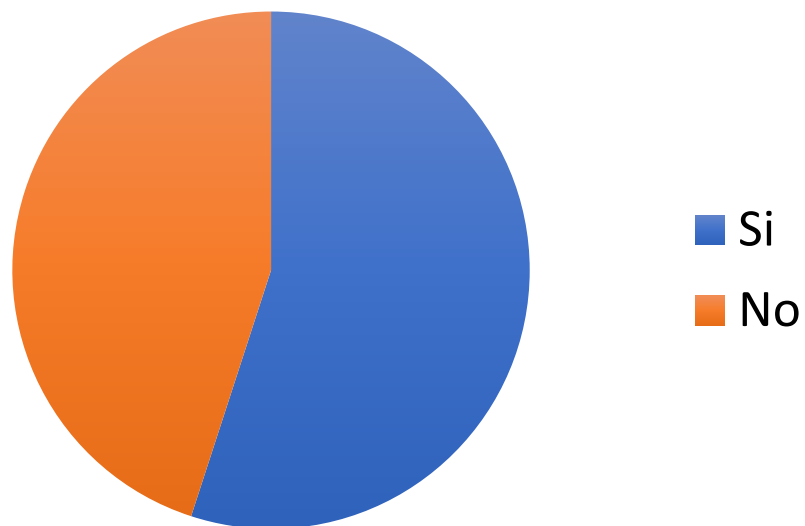
27 responses





Incluyes datos de Calidad en los Informes?

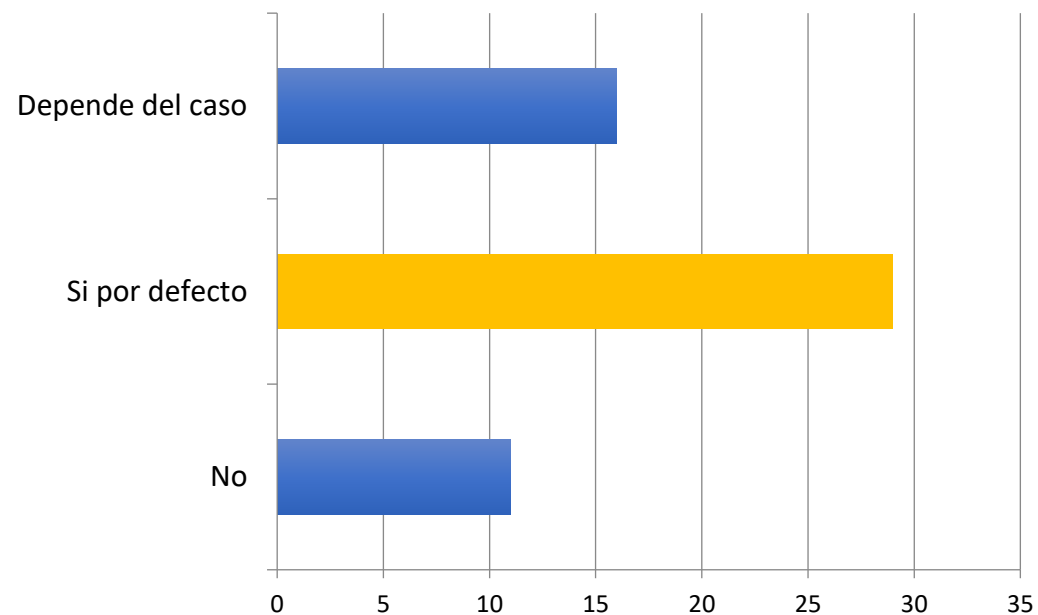
N=58



ISO 9001:2015

Incluyes limitaciones de los estudios?

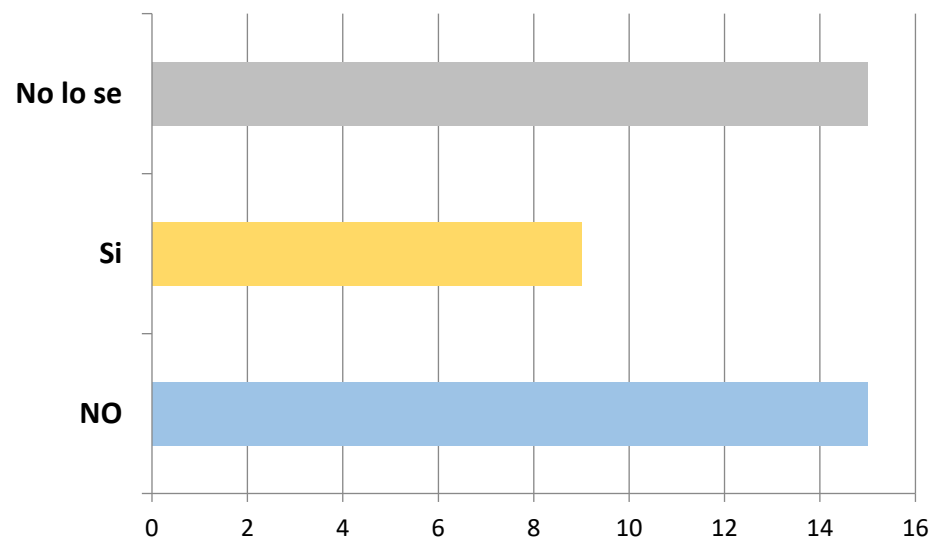
N=56





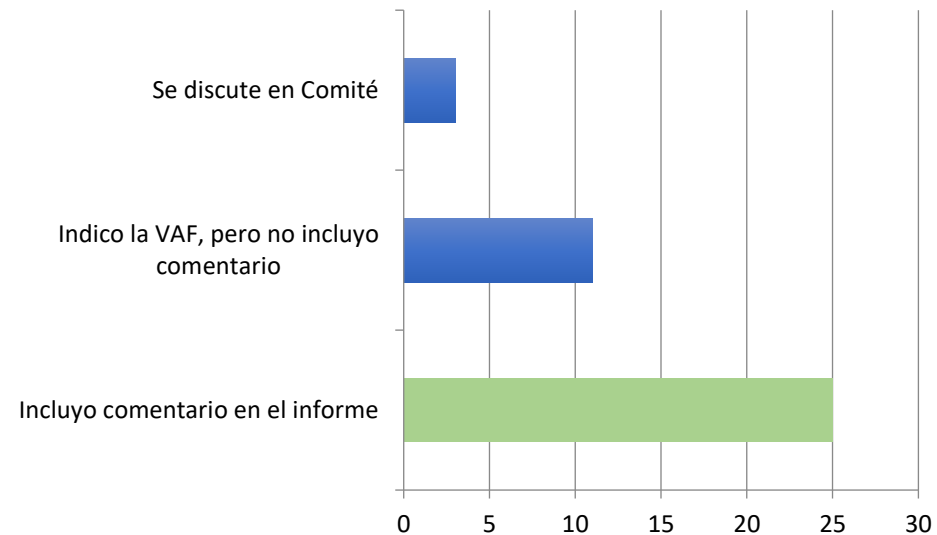
Dispones de un Consentimiento informado?

N=39



Si tienes sospecha de alteracion germinal?

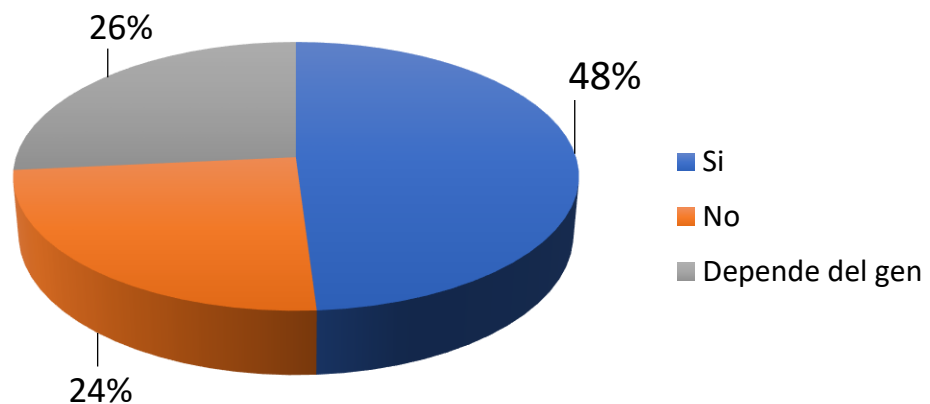
N=39





Incluyes las VUS en los informes de NGS?

N=41



SeAP-IAP

[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]



Sociedad Española
de Oncología Médica

SEOM



Nombre actividad: **Interpretación de informes de NGS en Patología Molecular**

Reunión de miembros SEAP-SEOM para establecer el Consenso de redacción de informes de NGS.

Fecha del evento martes 9 Julio 2024.

Lugar: SEDE de SEAP (C/ Alcalá, 209 - Bajo C - 28028 MADRID)

Horario 11:00-14:00H

Asistentes: 25

Responsable de la actividad:

Dr. Javier Hernández Losa. *Servicio Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'hebron*

Coordinadores de la actividad (8 miembros)

Dr. Javier Hernández Losa. *Servicio Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'hebron. Barcelona*

Dra. Beatriz Bellosillo. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Mar. Barcelona*

Dr. Javier Freire. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander*

Dr. Ihab abdukkader. *Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario (CHUS). Santiago*

Dr. Federico Rojo. *Servicio de Anatomía Patológica. Fundación Jimenez Diaz. Madrid*

Dra. Sarai Palanca. *Unidad de Biología Molecular. Hospital la Fe de Valencia. Valencia*

Dr. Michele Biscuola. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Univ. Virgen del Rocio. Sevilla*

Dr. Miguel Carnero. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Dr. Negrin. Las Palmas*

Miembros de SEOM: (8 representantes)

Dr. Hugo Arasanz Esteban. *Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona*

Dra. Rebeca Lozano Mejorada. *Servicio de Oncología Médica. Complejo asistencial Univesitario de Salamanca. Salamanca*

Dra. Clara Montagut. *Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona*

Dr. Joaquin Mateo Valderrama. *Servicio de Oncología Médica. Vall d'Hebron Instituto Oncológico (VHIO). Barcelona*

Dra. Angela Lamarca Lete. *Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Jimenez Diaz. Madrid*

Dra. Rebeca Mondéjar Solis. *Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario de la Princesa. Madrid*

Dra. M^a Isabel Blancas López-Barajas. *Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario San Cecilio. Granada*

Dra. Reyes Bernabé Caro. *Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocio. Sevilla.*

Miembros de Calidad SEAP: 2 representantes

Miembros de SEAP: 7 representantes

SeAP-IAP

[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]



Sociedad Española
de Oncología Médica

SEOM

Metodo Analítico

Tipo de análisis empleado

Información del panel usado

Lista de genes y/o regiones

Si es un kit comercial

Nº referencia/ Nombre del kit comercial

Equipo de secuenciación usado

Limite de detección, sensibilidad y especificidad

Regiones de baja cobertura

Método de validación empleado (Ej. Secuenciación Sanger).

Genoma de referencia

Version de los Software y pipelines empleados

COMENTARIS I RECOMANACIONS

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

METODOLOGIA

Panel NGS	OncoPrint 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, FGFR4, 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, RSPO2, RSPO3
Genoma de referència	Homo sapiens GRCh37/hg19
Sensibilitat	Variants puntuals: freqüència al·lèlica de la variant: $\geq 5\%$ CNVs: > 8 còpies Gens de fusió: transcrits 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 lílindar 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 substituts 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 realitzi dels resultats obtinguts mitjançant aquests estudis, així com tampoc de les eventuales 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

Dra. Marta Sesé
Dr. Javier Hernández Losa



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, FGFR4, 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, RSPO2, RSPO3

Genoma de referència Homo sapiens GRCh37/hg19
Sensibilitat Variants puntuals: freqüència al·lèlica de la variant: $\geq 5\%$
CNVs: > 8 còpies
Gens de fusió: transcrits 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 substitutius 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 realitzi dels resultats obtinguts mitjançant aquests estudis, així com tampoc de les eventuais 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

Dra. Marta Sesé
Dr. Javier Hernández Losa

- Identificación del responsable del informe del análisis de NGS.
- Fecha de informe



OTRAS COSAS A TENER EN CUENTA

- Incorporar la afectación del gen alterado (gen supresor, oncogen) (Level B)
- Describir las alteraciones encontradas de manera “entendible” Ej: BRAF V600E
- Los resultados deberían discutirse en Comites Moleculares de Tumores
- Se deberían realizar los estudios de NGS en un plazo de 5-10 días.
- Paginado correcto 1/3, 2/3, etc...
- Todas las paginas deben llevar los identificadores en cada una de las paginas



CONCLUSIONES

Los informes de NGS deben contener la información necesaria acorde a las guías y los sistemas de acreditación como informes clínicos que son.

La composición y diseño de informe debería estar consensuado entre los “realizadores” y los “receptores” de los mismos

Se está trabajando desde la SEAP-SEOM para establecer un consenso de informe de NGS

GRACIAS!

II JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

A TRAVÉS DE LAS VÍAS
DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 6 Y 7
DE FEBRERO DE 2025

