

ONCOFOCO AMPLIADO
Perfil Genético Tumoral Ampliado (421 genes)

Material: Bloco de tecido em parafina.

Identificação AP:

Diagnóstico Anatomopatológico: Neoplasia fusocelular.

Topografia da amostra: Coxa esquerda.

Porcentagem de células tumorais na amostra: 70%.

RESULTADO E INTERPRETAÇÃO

TIPO TUMORAL: Sarcoma

Variantes Identificadas

Variantes com potencial preditivo de resposta à terapia alvo: 0

Variantes associadas com resistência a terapia alvo: 0

Variantes Patogênicas: 1
(vide tabela 1)

Variantes Patogênicas Identificadas

TP53, p.Leu252_Ile254del

Ensaio Clínicos: 0

Avaliação de Instabilidade Genômica:

Análise de Microsatélite: Microsatélite Estável (MSS)

Tumor Mutational Burden (TMB): baixo/intermediário (5,0 Muts/Mb)

Avaliação de Fusões Gênicas: INCONCLUSIVO (ver comentário)

Comentário: O material disponível para o exame não apresentou quantidade/qualidade suficiente para realização da análise completa do perfil tumoral molecular. Não foi possível obter a quantidade/qualidade de RNA necessária para o processamento, que apresentou perfil de degradação. O RNA está sendo reprocessado e o resultado deste segundo processamento será incorporado a este laudo em até 15 dias, se necessário, podendo alterá-lo.

Síntese da interpretação clínica:

Não foram detectados biomarcadores de resposta nesta amostra. No entanto, terapias para outras indicações podem ser opções de tratamento para este paciente.

Tabela 1: Variantes Patogênicas:

SNVs e Indels - Variantes de nucleotídeo único e pequenas inserções e deleções					
Gene (Transcrito)	Variante	Frequência alélica	Classificação	Estudos relacionados	Nota
TP53 (NM_000546.6)	c.754_762del p.Leu252_Ile254del	60,7%	Patogênica (Tier 2)	Adavosertib (C)	1

C: Nível de evidência (ver descrição no apêndice)

NOTA (1): Este teste não diferencia entre mutações somáticas e germinativas. Considerar, a critério médico, investigação complementar de alterações em genes associados com síndromes de predisposição hereditária ao câncer.

TP53, L252_I254del (p.Leu252_Ile254del)

TP53: O fator de transcrição TP53 regula um grande número de genes que controlam funções

Central de Atendimento

0800-704-1110

Segunda a sexta, das 7h às 19h

Sábado, das 7h às 13h

<http://lare.fleury.com.br>

supressoras tumorais como parada de ciclo celular, reparo de DNA, senescência e apoptose, sendo que a ativação de *TP53* frequentemente leva a apoptose. É o gene mais frequentemente alterado nos cânceres humanos e as mutações missense que estão associadas a um fenótipo agressivo ocorrem em mais de 50% dos tumores.

L252_I254del (p.Leu252_Ile254del): O domínio de ligação ao DNA (DBD) do TP53 permite o contato com sequências de DNA alvo para transativar genes a jusante. Mutações no DBD resultam em alterações conformacionais da proteína, alterando o contato do TP53 com suas sequências alvo de DNA e alterando assim a função transcricional (PMID: 8023157, 11900253). Dado que o TP53 dirige a transcrição de proteínas que permitem a apoptose, a inativação do TP53 resulta em células que abrigam DNA danificado e instabilidade genômica geral (PMID: 11900253, 11900253).

Adavosertib (Nível de evidência C): Adavosertib (AZD1775) é inibidor da tirosina quinase do tipo de molécula pequena WEE1 com potencial atividade sensibilizadora antineoplásica. O AZD1775 seletivamente atua e inibe a WEE1, uma tirosina quinase que fosforila a quinase 1 dependente de ciclina (CDK1, CDC2) para inativar o complexo CDC2/ciclina B. A inibição da atividade da WEE1 evita a fosforilação de CDC2 e prejudica o ponto de verificação de danos no DNA do G2. Isto pode levar à apoptose após o tratamento com agentes quimioterápicos prejudiciais ao DNA. Ao contrário das células normais, a maioria dos cânceres humanos deficientes ou com mutação de *TP53* não tem o ponto de verificação G1, uma vez que *TP53* é o regulador chave do ponto de verificação G1 e estas células baseiam-se no ponto de verificação G2 para reparação de DNA em células danificadas. A anulação do ponto de verificação G2 pode, portanto, tornar as células tumorais deficientes em *TP53* mais vulneráveis a agentes antineoplásicos e aumentar seu efeito citotóxico.

A atividade clínica de AZD1775 como monoterapia ou em combinação com quimioterapia foi demonstrada em um estudo de fase 1 envolvendo 200 pacientes com tumores sólidos refratários. Dos 176 pacientes avaliados para eficácia, 94 (53%) apresentavam doença estável como melhor resposta, e 17 (10%) obtiveram uma resposta parcial. A taxa de resposta em pacientes com mutação *TP53* (n = 19) foi de 21% em comparação com 12% em pacientes do tipo selvagem *TP53* (n = 33) (PMID: 27601554).

Tabela 2: Achados Complementares - Variantes de significado incerto (VUS)

SNVs e Indels- Variantes de nucleotídeo único e Pequenas inserções e deleções			
Gene (Transcrito)	Variante	Frequência alélica	Classificação
<i>ADGRA2</i> (NM_032777.10)	c.2060G>A p.Gly687Asp	41,4%	VUS (Tier 3)
<i>CCNE1</i> (NM_001238.4)	c.439A>G p.Ile147Val	73,3%	VUS (Tier 3)
<i>EPHB4</i> (NM_004444.5)	c.638G>A p.Arg213Gln	48,9%	VUS (Tier 3)
<i>KMT2C</i> (NM_170606.3)	c.10037T>C p.Leu3346Pro	24%	VUS (Tier 3)
<i>LTK</i> (NM_002344.6)	c.728G>A p.Arg243Gln	52,2%	VUS (Tier 3)
<i>MEN1</i> (NM_001370259.2)	c.554T>C p.Val185Ala	48,7%	VUS (Tier 3)
CNVs - Variantes de número de cópias			
Gene (Transcrito)	Variante	Classificação	
<i>AXIN1</i> (NM_003502.4)	Amplificação	VUS (Tier 3)	

Dados gerais do Sequenciamento:

Número total de leituras: 25.907.422

Cobertura média da região alvo: 1.529,48 x

% da região alvo com profundidade de cobertura maior ou igual a 100X: 97,19%

Região alvo refere-se a região codificante e sítios de splice dos genes listados abaixo e região UTR do gene *TERT*.

Dados gerais da análise de Fusões Gênicas:

Não foi possível obter a quantidade/qualidade de RNA necessária para o processamento dessa análise.

Dados da análise no software *Franklin by Genoox*:

Data e versão: 27/05/2024, versão 73.

Indicações: Este é um teste que avalia o perfil genético tumoral, indicado para pacientes oncológicos, e que tem por objetivo identificar e interpretar alterações moleculares acionáveis, auxiliando o clínico na tomada de decisões terapêuticas. O resultado deve ser interpretado à luz de outros achados clínicos, radiológicos e/ou histopatológicos.

Central de Atendimento

0800-704-1110

Segunda a sexta, das 7h às 19h

Sábado, das 7h às 13h

<http://lare.fleury.com.br>

Método: Extração e fragmentação de RNA e DNA genômico, seguida de identificação molecular específica, captura e enriquecimento da região-alvo (éxons e limites exon-intron de 421 genes) com kit customizado. Após o sequenciamento de nova geração (NGS) das sequências-alvo, utilizando-se as plataformas NextSeq500 ou NovaSeq6000 (Illumina), é realizado o alinhamento das sequências e detecção de variantes com base na versão do genoma *GRCh37*, utilizando o *pipeline* de bioinformática desenvolvido e validado internamente versão v.3.10. O critério mínimo de qualidade do sequenciamento do DNA exige profundidade de cobertura maior ou igual a 100X para no mínimo 95% da região alvo (regiões codificantes e sítios de *splice* dos genes analisados). São reportadas as alterações pontuais e pequenas deleções e inserções em regiões com cobertura mínima de 100X e frequência alélica mínima de 5% para SNVs e 10% para Indels (pequenas inserções e deleções); deleções ou inserções de tamanho intermediário como, por exemplo, inserções do tipo Alu, podem não ser detectadas. São reportadas alterações de número de cópias (ganhos de quatro vezes ou mais ou perdas). A definição da carga mutacional (do inglês *tumor mutation burden - TMB*) é realizada pelo cálculo do número de alterações somáticas não-sinônimas dividido pelo tamanho da região alvo em megabases. O resultado é apresentado em valores de TMB baixo/intermediário (menor que 14 muts/Mb) ou TMB alto (maior ou igual a 14 muts/Mb). O critério mínimo de qualidade do sequenciamento do RNA exige média de cobertura maior ou igual a 200X. São reportadas fusões gênicas detectadas com um score maior ou igual a 0,90. O *skipping* do exon 14 do gene *MET* é reportado quando o nível de inclusão do exon 14 é menor ou igual a 0,90. A análise de instabilidade de microssatélite é realizada utilizando o kit MSI Analysis System, Version 1.2, (Promega), software de análise GeneMarker. Variantes detectadas com critérios inferiores ao mínimo estabelecido podem ser reportadas a depender de sua relevância clínica. As variantes encontradas são classificadas e interpretadas considerando-se o quadro clínico do paciente pelo software de inteligência artificial *Franklin by Genoox*, seguido de análise pela equipe técnico-científica e assessores médicos. A classificação de patogenicidade das variantes pelo software de inteligência artificial *Franklin by Genoox* é realizada em cinco categorias: patogênica, provavelmente patogênica, significado incerto (VUS), provavelmente benigna, ou benigna. Variantes com classificação provavelmente benigna ou benigna não são reportadas. A classificação de variantes somáticas adotada neste teste não deve ser utilizada, transposta ou interpretada para diagnóstico de doença de origem germinativa. A classificação das variantes em *Tiers* toma como base as orientações do Colégio Americano de Patologia (CAP), *Association for Molecular Pathology* (AMP) e *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (Li, et al. J Mol Diagn 2017, 19: 4-23): Tier 1 – variantes que apresentam forte significado clínico, com drogas estabelecidas e/ou estudos de consenso com grandes coortes; Tier 2 – variantes com potencial significado clínico, que apresentam alguma correlação com outros tumores que não os avaliados neste teste; Tier 3 – variantes de significado incerto, que não foram observadas em um número suficiente de amostras, ou banco de dados e/ou que atualmente não apresentam resultados convincentes de sua associação com a neoplasia em questão; Tier 4 (não reportadas) – variantes observadas em frequência significativa em bancos de dados populacionais e sem evidências de associação a neoplasias. Os níveis de evidência das drogas associadas estão descritos no apêndice. Este teste não faz distinção entre variantes somáticas e variantes germinativas, e, portanto, não tem a intenção de fornecer informações sobre a predisposição ao câncer. Para variantes detectadas com frequências alélicas próximas ou acima de 20% em genes associados a síndromes de predisposição hereditária ao câncer, considerar, a critério clínico, investigação por teste germinativo complementar.

Genes analisados: *ABL1 ABL2 ACVR1 ACVR1B AKT1 AKT2 AKT3 ALK ALOX12B AMER1 ANKRD26 APC AR ARAF ARFRP1 ARID1A ARID1B ARID2 ASXL1 ASXL2 ATM ATR ATRX AURKA AURKB AXIN1 AXL B2M BAP1 BARD1 BCL10 BCL2 BCL2L1 BCL2L11 BCL2L2 BCL6 BCOR BCORL1 BLM BRAF BRCA1 BRCA2 BRD3 BRD4 BRIP1 BTG1 BTG2 BTK C11ORF30 (EMSY) CALR CARD11 CASP8 CBF3 CBL CCND1 CCND2 CCND3 CCNE1 CD22 CD274 CD70 CD79A CD79B CDC73 CDH1 CDK12 CDK4 CDK6 CDK8 CDKN1A CDKN1B CDKN2A CDKN2B CDKN2C CEBPA CHEK1 CHEK2 CIC CREBBP CRKL CRLF2 CSF1R CSF3R CTCF CTLA4 CTNNA1 CTNNB1 CUL3 CUL4A CUX1 CXCR4 CYLD CYP17A1 DAXX DDR1 DDR2 DDX41 DICER1 DIS3 DNMT3A DNMT3B DOT1L EED EGFR EIF1AX EIF4A2 ELANE EP300 EPCAM EPHA3 EPHA5 EPHA7 EPHB1 EPHB4 ERBB2 ERBB3 ERBB4 ERCC2 ERCC4 ERG ERFF1 ESR1 ETNK1 ETV1 ETV6 EZH2 FAM175A (ABRAXAS1) FAM46C (TENT5C) FANCA FANCC FANCD2 FANCE FANCF FANCG FANCL FAS FAT1 FBXW7 FGF10 FGF12 FGF14 FGF19 FGF23 FGF3 FGF4 FGF6 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FH FLCN FLT1 FLT3 FLT4 FOXA1 FOXL2 FOXO1 FOXP1 FRS2 FUBP1 GABRA6 GATA1 GATA2 GATA3 GATA4 GATA6 GID4 GLI1 GNA11 GNA13 GNAQ GNAS GPR124 (ADGRA2) GRIN2A GRM3 GSK3B GSTP1 H3F3A HDAC1 HGF HIST1H1C HIST1H3B HNF1A HRAS HSD3B1 HSP90AA1 ID3 IDH1 IDH2 IGF1R IGF2 IKBKE IKZF1 IL7R INHBA INPP4B IRF2 IRF4 IRS2 JAK1 JAK2 JAK3 JUN KAT6A KDM5A KDM5C KDM6A KDR KEAP1 KEL KIT KLF4 KLHL6 KMT2A KMT2C KMT2D KRAS LMO1 LRP1B LTK LYN MAF MAP2K1 MAP2K2 MAP2K4 MAP3K1 MAP3K13 MAPK1 MAX MCL1 MDM2 MDM4 MED12 MEF2B MEN1 MERTK MET (incluindo *skipping* do exon 14) MITF MKNK1 MLH1 MLL3 MPL MRE11A (MRE11) MSH2 MSH3 MSH6 MST1R MTAP MTOR MUTYH MYC MYCL MYCN MYD88 MYO1 NBN NCOA3 NCOR1 NF1 NF2 NFE2L2 NFKBIA NKX2-1 NOTCH1 NOTCH2 NOTCH3 NOTCH4 NPM1 NRAS NSD1 NT5C2 NTRK1 NTRK2 NTRK3 NUP93 P2RY8 PAK1 PAK3 PALB2 PARK2 (PRKN) PARP1 PARP2 PARP3 PAX5 PBRM1 PDCD1 PDCD1LG2 PDGFRA PDGFRB PDK1 PHF6 PHOX2B PIK3C2B PIK3C2G PIK3CA PIK3CB PIK3CD PIK3CG PIK3R1 PIK3R2 PIM1 PLCG2 PMS1 PMS2 POLD1 POLE PPARG PPM1D PPP2R1A PPP2R2A PPP6C PRDM1 PRKAR1A PRKCI PRKDC PRSS8 PTCH1 PTEN PTPN11 PTPRD PTPRO PTPRT QKI RAB35 RAC1 RAD21 RAD50 RAD51 RAD51B RAD51C RAD51D RAD52 RAD54L RAF1 RANBP2 RARA RASA1 RB1 RBM10 RECQL4 REL RET RHEB RHOA RICTOR RIT1 RNF43 ROS1 RPTOR RUNX3 RUNX1T1 SDHA SDHB SDHC SDHD SETBP1 SETD2 SF3B1 SGK1 SH2B3 SMAD2 SMAD3 SMAD4 SMARCA4 SMARCB1 SMC3 SMO SNCAIP SOCS1 SOX10 SOX2 SOX9 SPEN SPOP SRC SRP72 SRSF2 STAG2 STAT3 STAT4 STAT5B STK11 SUFU SYK TAF1 TBX3 TCF3 TEK TERT TET1 TET2 TGFBR1 TGFBR2 TIPARP TMPRSS2 TNFAIP3 TNFRSF14 TOP1 TOP2A TP53 TP63 TSC1 TSC2 TSHR TXNRD2 TYMS TYRO3 U2AF1 VEGFA VHL WHSC1 (NSD2) WHSC1L1 (NSD3) WISP3 (CCN6) WT1 XPO1 XRCC2 YAP1 ZNF217 ZNF703 ZRSR2.*

Genes analisados para fusões: O teste avalia regiões de fusões de 50 genes principais. As fusões envolvendo os 50 genes principais podem ocorrer com diferentes genes parceiros.

ABL1 AKT3 ALK AXL ARID1A BRAF EGFR ERG ESR1 ETV1 ETV4 ETV5 ETV6 EWSR1 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FUS JAK2 KIF5B KMT2A MAST1 MAST2 MET MSH2 MYH11 NOTCH1 NOTCH2 NR4A3 NRG1 NTRK1 NTRK2 NTRK3 PAX3 PBX1 PDGFRA PDGFRB PIK3CA PPARG RAF1 RARA RET ROS1 RSPO2 RSPO3 RUNX1 TAF15 TERT TFE3 TMPRSS2.

Referências:

1. Illumina, Inc. Multiplexing Sample Preparation Guide (Part # 1005361 Rev. D). 2011.
2. Roche NimbleGen, Inc. NimbleGen SeqCap EZ Exome Library SR User's Guide (Version 2.2). 2010.
3. Marilyn M. Li, et al. J Mol Diagn 2017, 19: 4-23
4. Li H. and Durbin R. Bioinformatics 2009;25:1754-60.
5. Richards CS, et al. Genet Med 2015; 17, 405-423.
6. Garraway LA, J Clin Oncol 31:1806-1814, 2013
7. Van Allen EM. J Clin Oncol 31:1825-1833, 2013
8. Lee V, Oncologist. 2016;21(10):1200-1211
9. Goodman AM, Mol Cancer There. In Press 2017;16:2598-608
10. ChaTheres ZR et al. Genome Medicine 2017, 19:9(1):34
11. McKenna et al. Genome Research 2010 20:1297-303

A interpretação do resultado deste exame e a conclusão diagnóstica dependem da análise conjunta dos dados clínicos e demais exames do paciente. As conclusões deste teste envolvem o conhecimento científico atual e podem ser modificadas no futuro de acordo com a incorporação de novos conhecimentos pela ciência. Os dados do sequenciamento ficam arquivados, sendo possível reavaliação futura a critério do médico assistente.

Método desenvolvido e validado pela área de Análises Clínicas.

APÊNDICE – Níveis de evidência

Paciente:

Ficha:

Médico:

Tier 1 – Nível A	Biomarcador preditivo de resposta ou resistência a droga aprovada pelo FDA para esta indicação (excluindo quimioterapia e terapias hormonais)
Tier 1 – Nível B	Biomarcador preditivo de resposta ou resistência a uma droga para esta indicação, segundo consenso de especialistas no campo (incluindo biomarcadores recomendados como padrão terapêutico pelo NCCN)
Tier 2 – Nível C	Biomarcador preditivo de resposta ou resistência a droga aprovada pelo FDA para outra indicação (incluindo biomarcadores recomendados como padrão terapêutico pelo NCCN); ou Biomarcador com suporte de ter potencial preditivo de resposta a droga por evidência clínica
Tier 2 – Nível D	Biomarcador com evidências pré-clínicas ou poucos relatos de caso de ter potencial preditivo de resposta a droga

Tier 3	Biomarcador atualmente sem associação evidente a câncer
--------	---

FDA: Food and Drug Administration

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

Laudado por: DR. ALOISIO SOUZA F. DA SILVA - CRM: 100649

Assinado por: DR. ALOISIO SOUZA F. DA SILVA - CRM: 100649

Ficha:

Liberado em:

Responsável Técnico: DRA KATIA ZANOTELLI FASSINA



Fleury S.A. - CRM 23034
Anvisa

A interpretação do resultado deste(s) exame(s) e a conclusão diagnóstica são atos médicos, dependem da análise conjunta dos dados clínicos e demais exames do (a)paciente.

Central de Atendimento

0800-704-1110

Segunda a sexta, das 7h às 19h

Sábado, das 7h às 13h

<http://lare.fleury.com.br>

** RESULTADO INDISPONIVEL PARA RETIRADA VIA INTERNET **

Ficha: 3150192381

Liberado em: 28/05/2024 14:37

Responsável Técnico: DRA KATIA ZANOTELLI FASSINA



Fleury S.A. - CRM 23034
Anvisa

A interpretação do resultado deste(s) exame(s) e a conclusão diagnóstica são atos médicos, dependem da análise conjunta dos dados clínicos e demais exames do (a)paciente.

Central de Atendimento

0800-704-1110

Segunda a sexta, das 7h às 19h

Sábado, das 7h às 13h

<http://lare.fleury.com.br>