

Determinacions del perfil genètic de tumors sòlids de l'adult

Servei Català de la Salut

Setembre 2023 (versió 3)

Índex

1. Participants	3
1.1. Comissió d'experts	3
1.2. Comitè científic assessor i coordinadors del programa d'oncologia de precisió	3
2. Introducció	4
3. Metodologia	4
4. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics	5
4.1. Consideracions generals	5
4.2. Consideracions segons el diagnòstic, pronòstic, predicció de resposta i/o tractament ...	6
4.2.1. Càncer de pulmó de cèl·lula no petita	7
4.2.2. Càncer colorectal	9
4.2.3. Melanoma	9
4.2.4. Càncer d'ovari	10
4.2.5. Tumor de l'estroma gastrointestinal (GIST)	10
4.2.6. Càncer de mama	11
4.2.7. Tumors del sistema nerviós central	12
4.2.8. Càncer d'endometri	13
4.2.9. Càncer de tiroide	13
4.2.10. Sarcomes	14
5. Bibliografia	16

1. Participants

1.1. Comissió d'experts

Joan Albanell, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Consorci Sanitari Parc de Salut Mar; cocoordinador.

Eduarne Arriola, cap de la Secció d'Oncologia Mèdica, Consorci Sanitari Parc de Salut Mar.

Agustí Barnadas, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Sant Pau.

Beatriz Bellosillo, cap clínic de Biologia Molecular. Consorci Sanitari Parc de Salut Mar.

Josep M Borràs, director del Pla director d'oncologia.

Joan Brunet, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. ICO Girona.

Montserrat Domènech, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Althaia. Manresa.

Joan Manel Fontanet, secretari de la Comissió Farmacoterapèutica del SISCAT.

Pedro Jares, especialista del Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Clínic.

Javier Hernandez, especialista del Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Vall d'Hebron.

Pedro Luis Fernández, cap del Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Germans Trias i Pujol.

Xavier Matias-Guiu, cap del Servei d'Anatomia Patològica. Hospital de Bellvitge i Hospital Arnau de Vilanova.

Meritxell Mollà, cap del Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Clínic.

Pilar Mur, coordinadora del programa d'Oncologia de precisió. Pla director d'oncologia.

Aleix Prat, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Clínic; cocoordinador.

Ramon Salazar, director general ICO l'Hospitalet.

Antonieta Salud Salvia, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Arnau de Vilanova.

Miquel Àngel Seguí, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Parc Taulí.

Josep Taberner, president del Consell Assessor. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Vall d'Hebron.

1.2. Comitè científic assessor i coordinadors del programa d'oncologia de precisió

Joan Albanell, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Parc de Salut Mar.

Beatriz Bellosillo, cap de la Secció de Biologia Molecular i Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge.

Josep M. Borràs, secretari del comitè. Director del Pla director d'oncologia.

Francesc Bosch, cap del Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Javier Briones, director de la Unitat d'Hematologia Clínica. Servei d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Joan Brunet, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia Girona.

Johanna Caro, tècnica de l'Àrea de Participació. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de

Catalunya.

Cristina Casanovas-Guitart, coordinadora de la cartera de serveis de la Gerència de Planificació Operativa i Avaluació.

Dolors Colomer, cap de la Secció Hematopatològica. Hospital Clínic de Barcelona.

Montserrat Domènech, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Althaia, Hospital de Sant Joan de Déu.

Joan M. Fontanet, secretari tècnic de la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT. Gerència del Medicament.

Àlex Guarga, gerent de Planificació Operativa i Avaluació.

Anna Meseguer, responsable d'Operacions i Relacions Institucionals de la Direcció General de Recerca i Innovació en Salut. Departament de Salut.

Meritxell Mollà, cap del Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Clínic de Barcelona.

Lucas Moreno, cap del Servei d'Oncohematologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Pilar Mur, coordinadora del programa d'Oncologia de precisió. Pla director d'oncologia.

Aleix Prat, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Clínic de Barcelona.

Josep M. Ribera, cap del Servei d'Hematologia Clínica. Institut Català d'Oncologia Badalona.

Ramon Salazar, director de l'Institut Català d'Oncologia l'Hospitalet.

Josep Taberner, president del Comitè. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Vall d'Hebron.

2. Introducció

A Catalunya es diagnostiquen uns 40.000 nous pacients amb càncer per any, que es tracten en centres de referència seguint la Instrucció 01/2019 del CatSalut. Actualment, mitjançant la Instrucció 03/2021 del CatSalut es pretén implementar l'oncologia de precisió en el sistema sanitari de Catalunya.

Els tipus tumorals seleccionats per realitzar les determinacions genètiques són: càncer de pulmó de cèl·lula no petita, colorectal, melanoma, ovari, gliomes, GIST, endometri, sarcomes, càncer de tiroide i càncer de mama. Les recomanacions establertes en aquests documents no comporten que el clínic, d'acord amb el seu criteri davant del pacient concret (urgència terapèutica, no candidat a tractaments biològics, etc.), opti per no estudiar el tumor del pacient amb seqüenciació massiva de nova generació (NGS) acordada pel grup de treball.

3. Metodologia

Els centres de referència definits per realitzar les proves NGS (panels genètics) en aquests tipus de tumors sòlids són els següents: Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Sant Pau, Hospital del Mar, Hospital de Bellvitge, Hospital Clínic i Hospital Germans Trias i Pujol.

Els panels NGS i les plataformes que es consideren adequades per a la majoria de pacients, i disponibles en el centres de referència (pel que fa a sarcomes, vegeu l'apartat corresponent), es

mostren a la taula següent:

Gen	Trànscrip	TEIXIT																		
		Ion Torrent											Illumina							
		Oncomine Solid Tumor (OST DNA/RNA)		Oncomine Focus Assay DNA (OFA DNA/RNA)				Oncomine Comprehensive assay v3 (OCA DNA/RNA)			Oncomine Precision Assay (OPA DNA/RNA)			TruSight Tumor 15		TruSight RNA Fusion Panel		TruSight Tumor 500		
		DNA	RNA	DNA		RNA		DNA		RNA	DNA		RNA	DNA	RNA	DNA		RNA		
MUT	FUSION	MUT	AMP	FUSION	MUT	AMP	FUSION	MUT	AMP	FUSION	MUT	FUSION	MUT	AMP	FUSION					
AKT1	NM_001014432.1	MUT		MUT				MUT	AMP			MUT			MUT					
ALK	NM_004304.4	MUT	FUS	MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		
AR	NM_000044.3			MUT	AMP			MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		
BRAF	NM_004333.4	MUT		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT		FUS	MUT		MUT	AMP	FUS	
BRCA1	NM_007294.3									FUS						MUT	AMP	FUS		
BRCA2	NM_000059.3									FUS						MUT	AMP	FUS		
CTNNB1	NM_001904.3	MUT		MUT				MUT				MUT				FUS		MUT		
EGFR	NM_005228.4	MUT		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		
ERBB2	NM_004448.3	MUT		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		
ESR1	NM_000125.3			MUT				MUT	AMP	FUS		MUT		FUS		FUS		MUT	AMP	FUS
FGFR1	NM_023110.2	MUT			AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		FUS		MUT	AMP	FUS
FGFR2	NM_022970.3	MUT		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		FUS		MUT	AMP	FUS
FGFR3	NM_001163213.1	MUT		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		FUS		MUT	AMP	FUS
HRAS	NM_005343.3			MUT				MUT				MUT						MUT		
IDH1	NM_005896.3			MUT				MUT				MUT						MUT		
IDH2	NM_002168.3			MUT				MUT				MUT						MUT		
KIT	NM_000222.2			MUT	AMP			MUT	AMP			MUT				MUT		MUT	AMP	FUS
KEAP1	NM_203500.1																	MUT		
KRAS	NM_033360.3	MUT		MUT	AMP			MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT		MUT	AMP	
MAP2K1	NM_002745.4	MUT		MUT				MUT				MUT						MUT		
MET	NM_001127500.2	MUT		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT		MUT	AMP	FUS
NFE2L2	NM_006164.4							MUT										MUT		
NRAS	NM_002524.4	MUT		MUT				MUT				MUT				MUT		MUT	AMP	
NRG1	NM_001322205.1									FUS				FUS				MUT	AMP	FUS
NTRK1	NM_002529.3		FUS			FUS		MUT	AMP	FUS		MUT		FUS		FUS		MUT		FUS
NTRK2	NM_006180.4					FUS		MUT	AMP	FUS		MUT		FUS		FUS		MUT		FUS
NTRK3	NM_001012338.2					FUS		MUT	AMP	FUS		MUT		FUS		FUS		MUT		FUS
PDGFRA	NM_006206.5			MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT		FUS		MUT	FUS	MUT	AMP	FUS
PIK3CA	NM_006218.3	MUT		MUT	AMP			MUT	AMP	FUS		MUT	AMP	FUS		MUT		MUT	AMP	FUS
POLE	NM_006231.3																	MUT		
PTEN	NM_000314.6	MUT								FUS		MUT	AMP					MUT	AMP	
RET	NM_020975.4		FUS	MUT		FUS		MUT		FUS		MUT		FUS		MUT	FUS	MUT	AMP	FUS
ROS1	NM_002944.2		FUS	MUT		FUS		MUT		FUS		MUT		FUS		FUS		MUT		FUS
STK11	NM_000455.4	MUT																MUT		
TERT	NM_198253.2							MUT	AMP	FUS								MUT		
TP53	NM_000546.5	MUT										MUT				MUT		MUT		

4. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics

4.1. Consideracions generals

S'ha definit la llista de gens per a cada patologia i tots ells han estat seleccionats atenent a:

- 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.

Per a cada tipus tumoral, els gens predictius s'han classificat en tres nivells en funció de l'evidència clínica disponible (revisió general a Mosele *et al.* [1]), l'estat regulador i el finançament del medicament al CatSalut.

- 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, o bé condicionen el diagnòstic, l'orientació pronòstica

o el maneig terapèutic dels pacients.

- 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, o bé aquells amb decisió de finançament negativa.
- 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.

El grup de treball proposa que en tumors sòlids se seleccionin inicialment només aquells tumors i indicacions clíniques concretes amb gens de nivell 1, o aquells tumors sòlids amb gens amb utilitat diagnòstica o pronòstica en la pràctica rutinària. Es proposa també que, atès que els panells NGS que inclouen els gens de nivell 1 inclouen també la majoria de gens de nivell 2 i de nivell 3, el clínic rebi la informació dels tres nivells. La informació de gens de nivells 2 i 3 es considera que té avantatges potencials (2): 1) ajudar a orientar els pacients a participar en assajos clínics; 2) accedir a programes gratuïts d'ús de medicaments, i 3) conèixer la informació que pot ser útil si el fàrmac corresponent a un gen de nivell 2 obté preu i reemborsament en un futur proper.

Convé no confondre aquesta classificació establerta dins del Programa d'oncologia de precisió amb altres classificacions, com la de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (ESMO). La classificació ESMO-Scale of Clinical Actionability for molecular Targets (ESCAT) (Mateo J et al, Annals of Oncol 2018, i actualitzacions a: <https://www.esmo.org/policy/esmo-scale-for-clinical-actionability-of-molecular-targets-escat>) considera *Tier 1*: "La coincidència entre alteracions i fàrmacs s'associa amb un millor resultat en assajos clínics, i per tant independentment de l'estat regulador."

Per últim, destaquem dos punts:

- La Gerència del Medicament del CatSalut recull prospectivament els canvis a nivell regulador i de preu i finançaments dels medicaments oncològics vinculats a la determinació de biomarcadors. Això possibilitarà la ràpida incorporació a l'oferta NGS d'aquells tumors que en l'actualitat només estan en el nivell 2 quant a reemborsament dels medicaments. Alguns exemples de tipus tumorals en aquesta situació inclouen càncer de pròstata, càncer de pàncrees i colangiocarcinoma, entre d'altres (1).
- És necessari establir comitès moleculars entre els centres de referència i centres referidors per resoldre resultats NGS de difícil interpretació, i per conèixer l'accés a medicaments en fase de recerca o sense finançament pel CatSalut.

4.2. Consideracions segons el diagnòstic, el pronòstic, la predicció de resposta i/o

el tractament

4.2.1. Càncer de pulmó de cèl·lula no petita

Indicacions

- Pacients adults amb càncer de pulmó no microcític estadis IB-IIIa amb resecció completa del tumor.
- Malaltia avançada/metastàtica *de novo* o recaiguda després de malaltia locoregional.
 - Histologia cèl·lula no petita, no escamós.
 - Escamós en pacients amb alguna d'aquestes categories:
 - Menys de 50 anys.
 - No fumadors.
 - Fumadors de < 15 paquets/any.
- Candidat a tractament oncològic actiu dirigit pel resultat NGS.

Mostra tumoral

- Preferentment biòpsia de la malaltia recent si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament, es considera fiable la peça quirúrgica o material d'arxiu (biòpsies prèvies), si n'hi ha. Es pot determinar en biòpsia líquida si no es disposa de teixit, sempre i quan la realització de la prova sigui amb indicació diagnòstica.
- Resequenciació en pacients que progressen a una línia amb teràpia dirigida i són potencials candidats a una nova línia, considerar una nova NGS a la progressió.

Tumor	NIVELL 1. Fàrmacs finançats CatSalut			NIVELL 2. Fàrmacs EMA/FDA			NIVELL 3. Fàrmacs en assaig clínic		
	Fàrmacs	Gens	Tècnica	Fàrmacs	Gens	Tècnica	Fàrmacs	Gens	Tècnica
Pulmó cèl·lula no petita (estadis IB-IIIa)	Osimertinib (adjuvància)	<i>EGFR</i>	PCR, NGS						
Pulmó cèl·lula no petita (malaltia avançada)	Gefitinib Erlotinib Afatinib Dacomitinib Osimertinib	<i>EGFR</i>	PCR, NGS	Dabrafenib(1) Trametinib (EMA)	<i>BRAF V600</i>	PCR, NGS	Repotrectinib	Translocacions <i>ROS1</i> , <i>NTRK</i> , <i>ALK</i>	FISH, NGS
	Crizotinib Ceritinib Alectinib Lorlatinib Brigatinib	Translocacions <i>ALK</i>	FISH, NGS, IHQ	Brigatinib (EMA)	Translocacions <i>ALK</i>	FISH, NGS, IHQ	Poziotinib TAS6417	Insercions exó 20 <i>EGFR</i>	PCR, NGS
	Crizotinib	Translocacions <i>ROS1</i>	FISH, NGS, IHQ	Ceritinib(2) Lorlatinib (2) Entrectinib (EMA)	Translocacions <i>ROS1</i>	FISH, NGS, IHQ	Adagrasib	Mutacions <i>KRAS G12C</i>	PCR, NGS
	Selpercatinib	<i>Fusió RET</i>		Larotrectinib (3) (EMA) Entrectinib(3) (EMA)	Translocacions <i>NTRK 1,2,3</i>	FISH, NGS, IHQ	Pirotinib	Mutacions <i>ERBB2</i>	PCR, NGS
	Capmatinib Tepotinib	Mutació <i>MET</i> 'exon 14 skipping'		Capmatinib (FDA i EMA) Tepotinib (FDA i EMA) Crizotinib (FDA)	Mutació <i>MET</i> 'exon skipping'	PCR, NGS			
				Selpercatinib (FDA i EMA) Pralsetinib (FDA i EMA) Cabozantinib (5) Vandetanib (5)	Translocació <i>RET</i>	NGS, FISH			
				Sotorasib	Mutacions <i>KRAS G12C</i>	PCR, NGS			
				Poziotinib (7) Trastuzumab-deruxtecan (7)	Mutació <i>ERBB2 exó 20</i>	PCR, NGS			
			Mobocertinib (6) (FDA) Amivantanab (EMA)	Insercions exó 20 <i>EGFR</i>	PCR, NGS				

(1) Dabrafenib+trametinib: decisió negativa de finançament al SNS. (2) Ceritinib i lorlatinib no tindrien indicació en CPNM ROS1+ per part d'agències reguladores (malgrat puguin presentar activitat). (3) Indicació de larotrectinib i entrectinib restringiria l'ús en pacients "sense opcions de tractament satisfactòries". (4) Crizotinib no tindria indicació per part d'agències reguladores. (5) Cabozantinib i vandetanib no disposarien de la indicació autoritzada. (6)

Mobocertinib no disposaria encara de la indicació autoritzada. (7) Ambdós fàrmacs (poziotinib i trastuzumab deruxtecan) encara no disposen d'autorització per part d'agències reguladores.

4.2.2. Càncer colorectal

Indicacions

- Malaltia avançada/metastàtica *de novo* o recaiguda després de malaltia locoregional en pacients que es considerin candidats a teràpia anti-*EGFR* o en els quals la mutació de *BRAF* pugui guiar el tractament.
- Addicionalment, la mutació *BRAF* té dos implicacions: a) prediu mal pronòstic: comporta ser més conservadors en cirurgia de metastasi i b) en ser més agressius per fer tractaments sistèmics sense *holiday breaks*.

Mostra tumoral

- Seqüenciació: preferentment biòpsia de la malaltia avançada recent si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament, es considera fiable la peça quirúrgica, si n'hi ha.

	NIVELL 1. Fàrmacs finançats CatSalut			NIVELL 2. Fàrmacs EMA/FDA			NIVELL 3. Fàrmacs en assaig clínic		
tumor	Fàrmacs	Gens	Tècnica	Fàrmacs	Gens	Tècnica	Fàrmacs	Gens	Tècnica
Colorectal	Cetuximab Panitumumab (Qualsevol línia estadi IV)	<i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i>	qPCR, NGS	Encorafenib (1)	<i>BRAF</i>	qPCR, NGS		<i>EGFR</i> -ECD (Rechallenge anti- <i>EGFR</i>) <i>C-MET</i>	qPCR, NGS

(1) Determinació *BRAF*: La combinació cetu+encorafenib; decisió negativa de finançament al SNS.

4.2.3. Melanoma

Indicacions

- Pacients amb melanoma en estadi III irreseccable o estadi IV al diagnòstic, candidats a teràpia molecular (3).

Mostra biològica

- Preferentment biòpsia de la malaltia avançada recent si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament, es considera fiable la peça quirúrgica o el material d'arxiu (biòpsies prèvies), si n'hi ha.

	NIVELL 1. Fàrmacs finançats CatSalut			NIVELL 2. Fàrmacs EMA/FDA			NIVELL 3. Fàrmacs en assaig clínic		
tumor	Fàrmacs (1)	Gens	Tècnica	Fàrmacs/línia	Gens	Tècnica	Fàrmacs/línia	Gens	Tècnica
Melanoma	Vemurafenib + Cobimetinib Dafrafenib + Trametinib	<i>BRAF</i>	qPCR, NGS	Dafrafenib + Trametinib (1)	<i>BRAF</i>	qPCR, NGS			

	Encorafenib + Binimetinib								
				Tebantafusp	HLA A*02:01				

(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.

4.2.4. Càncer d'ovari

Indicacions

- Pacients amb càncer d'ovari no mucinosos en el diagnòstic de candidats a quimioteràpia. En cas de mutació *BRCA1/2*, estaria indicat inhibidor de PARP (olaparib) de manteniment després de quimioteràpia basada en platins.

Mostra tumoral

- Preferentment en biòpsia inicial que dona el diagnòstic, per guanyar temps de cara a definir el millor tractament, si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament, es considera fiable la peça quirúrgica.

Tumor	NIVELL 1. Fàrmacs finançats CatSalut			NIVELL 2. Fàrmacs EMA/FDA			NIVELL 3. Fàrmacs en assaig clínic		
	Fàrmacs	Gens	Tècnica	Fàrmacs/línia	Gens	Tècnica	Fàrmacs/línia	Gens	Tècnica
Ovari	Olaparib Niraparib	<i>BRCA1/2</i>	NGS, Sanger (germinal)- MPLA(1)	Rucaparib	<i>BRCA</i>	NGS, Sanger			
Ovari (epitelial d'alt grau avançat (estadis FIGO III i IV), de trompa de Fal·lopi o peritoneal primari (2))	Olaparib (+ beva)	<i>BRCA1/2</i> HRD deficient Inestabilitat genòmica (3)	NGS, Sanger (germinal)- MPLA(1)						

(1) També HRD, myChoice

(2) Casos en resposta (completa o parcial) després d'haver completat una primera línia de quimioteràpia basada en platí en combinació amb bevacizumab.

(3) Inestabilitat genòmica quan score GIS > o igual 42.

4.2.5. Tumor de l'estroma gastrointestinal (GIST)

Indicacions

- Pacients amb GIST candidats a imatinib en adjuvència o per malaltia irreseccable o

metastàtica (5).

- Pacients amb GIST candidats a tractament a la progressió a imatinib per malaltia irreseccable o metastàtica.

Mostra tumoral

- Seqüenciació: preferentment biòpsia de la malaltia avançada recent si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament, es considera fiable la peça quirúrgica, si n'hi ha.

	NIVELL 1. Fàrmacs finançats CatSalut			NIVELL 2. Fàrmacs EMA/FDA			NIVELL 3. Fàrmacs en assaig clínic		
Tumor	Fàrmac	Gens	Tècnica	Fàrmacs	Gens	Tècnica	Fàrmacs	Gens	Tècnica
GIST	Imatinib Sunitinib Regorafenib	<i>KIT</i> <i>PDGFR</i>	Sanger, NGS	Avapritinib	<i>PDGFR</i> (<i>D842V</i>)	Sanger, NGS	Repritinib	<i>KIT</i> <i>PDGFR</i>	Sanger, NGS

** Els GIST on el gen *KIT* ha resultat WT per mètode Sanger han de ser estudiats mitjançant NGS per evitar falsos negatius metodològics ja descrits.

4.2.6. Càncer de mama

Indicacions

- Càncer de mama localment avançat o metastàtic en dones postmenopàusiques i homes, amb HR positiu, HER 2 negatiu, amb una mutació *PIK3CA*, després de progressió amb teràpia endocrina en monoteràpia, candidates a fulvestrant i alpelisib, sense exposició prèvia a CDK4/6i.

Mostra tumoral

- Es pot determinar en biòpsia líquida si no es disposa de teixit, o en aquest no es detecta mutació de *PIK3CA*. Igualment, si en biòpsia líquida no hi ha mutació i prèviament no s'ha determinat en teixit, es recomana repetir-ho en mostra tumoral tissular.

	NIVELL 1. Fàrmacs finançats CatSalut			NIVELL 2. Fàrmacs EMA/FDA			NIVELL 3. Fàrmacs en assaig clínic		
Tumor	Fàrmacs/Línia	Gens	Tècnica	Fàrmacs/Línia	Gens	Tècnica	Fàrmacs/Línia	Gens	Tècnica
Mama	Alpelisib*	<i>PIK3CA</i>	Cobas, NGS	Olaparib (>2L) Talazoparib	<i>BRCA1/2</i> (<i>germinal</i> o <i>somàtic</i>)	NGS, Sanger (germinal)- MLPA	Neratinib, DS- 8201	Mutació <i>HER2</i>	

*Restriccions finançament: després de comprovar mutació activadora *PIK3CA*; després de progressió a tractament endocrí en monoteràpia, quan no existeixi indicació clínica (crisi visceral) de tractament citostàtic, i quan existeixen raons objectives per no utilitzar inhibidors de ciclines.

4.2.7. Tumors del sistema nerviós central

La nova classificació de l'OMS (2021) dels tumors del sistema nerviós central incorpora les dades moleculars a les dades morfològiques per establir el diagnòstic final (diagnòstic integrat) (6,7).

Aquest fenomen aplica de manera molt clara al grup de gliomes infiltrants (on ara tant el tipus histològic com el grau de malignitat es determina per les alteracions moleculars) però també a altres grups tumorals com els astrocitomes ben delimitats, els tumors glioneuronals i neuronals, i els endimomes i medul·loblastomes.

Indicacions

- Gliomes difusos (6, 7).
- Astrocitomes ben delimitats, tumors glioneuronals i tumors neuronals.
- En el cas dels endimomes i medul·loblastomes en població adulta el cas serà remès als centres que disposin de panells més específics (panells pediàtrics).

Mostra tumoral

- Seqüenciació: biòpsia inicial o peça quirúrgica que dona el diagnòstic, o material d'arxiu (biòpsies prèvies) si fos necessari reclassificar el cas segons la nova classificació (OMS 2021).

Tumor	NIVELL 1. Fàrmacs finançats CatSalut			NIVELL 2. Fàrmacs EMA/FDA			NIVELL 3. Fàrmacs en assaig clínic		
	Fàrmacs/Línia	Gens	Tècnica	Fàrmacs/Línia	Gens	Tècnica	Fàrmacs/Línia	Gens	Tècnica
Gliomes línia mitja							ONC201	<i>H3K27M</i>	IHQ, NGS
Gliomes							Vorasidenib, olatusidenib	<i>IDH1, IDH2</i>	IHQ, seqüenciació, NGS
Gliomes							Osimertinib	<i>EGFR, EGFR VIII</i>	FISH, IHQ
Gliomes							Infigratinib	<i>fusions; mutacions FGFR1-TACC1, FGFR3-TACC3</i> amplificació <i>FGFR1, 2, o 3; oFGFR1, 2, 3, o 4</i>	NGS
Gliomes							Entrectinib, larotrectinib	<i>NTRK, ROS1, ALK</i>	NGS
Gliomes epiteliodes							Vemurafenib	<i>BRAF V600E</i>	NGS

Gens amb utilitat diagnòstica o pronòstica accionable			
Tumor	Aplicació	Gens	Tècnica
Gliomes	Pronòstic, influeix en tractament	<i>IDH1, IDH2</i>	IHQ, seqüenciació, NGS
Gliomes	Diagnòstic grau	<i>TERT</i>	NGS
Gliomes	Diagnòstic	<i>CDKN2A/B LOH, Co-delecció 1p19q Amplificació EGFR H3F3A ATRX</i>	FISH, NGS; MLPA; seqüenciació

4.2.8. Càncer d'endometri

Indicacions

- Pacients amb càncer d'endometri candidates a quimioteràpia/radioteràpia adjuvant (8).
 - La mutació de *POLE* és un factor de bon pronòstic. *POLE* podria obviar-se en casos de risc baix intermedi amb histologia de baix risc.
 - La mutació de *TP53* és un factor de mal pronòstic.

Mostra tumoral

- Preferentment en biòpsia inicial que dona el diagnòstic si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament a la peça quirúrgica.

Gens amb utilitat diagnòstica o pronòstica accionable			
Tumor	Aplicació	Gens	Tècnica
Endometri	Implicacions pronòstiques i d'indicació d'adjuvència	<i>POLE, TP53</i>	Seqüenciació, IHQ, NGS

4.2.9. Càncer de tiroide

Indicacions

- Pacients adults, infants i adolescents de 5 anys o més amb càncer medul·lar de tiroide (CMT) no resecable localment avançat o metastàtic.
- Pacients adults i adolescents de 12 anys o més amb càncer medul·lar de tiroide avançat.

- Pacients adults amb càncer de tiroide (diferent al medul·lar) avançat que requereixen tractament sistèmic després de tractament previ amb sorafenib i/o lenvatinib.

Mostra tumoral

- Seqüenciació: preferentment en biòpsia inicial que dona el diagnòstic si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament a la peça quirúrgica.
 - Mutació o fusió del gen *RET*.

Tumor	NIVELL 1. Fàrmacs finançats CatSalut			NIVELL 2. Fàrmacs EMA/FDA		
	Fàrmacs/Línia	Gens	Tècnica	Fàrmacs/línia	Gens	Tècnica
Càncer medul·lar de tiroide no resecable, avançat o metastàtic (<i>adults, infants i adolescents de 5 anys o més</i>)	Vandetanib (primera)	<i>RET</i> (mutació)	Sanger, NGS	Dabrafenib + trametinib (qualsevol)	<i>BRAF V600E</i>	Sanger, NGS
Càncer medul·lar de tiroide avançat o metastàtic (<i>adults/adolescents 12 anys</i>)	Selpercatinib (primera)	<i>RET</i> (mutació)	Sanger, NGS			
Càncer de tiroide avançat (<i>adults</i>)	Selpercatinib (segona i posteriors)	<i>RET</i> (fusió)	NGS			

4.2.10. Sarcomes

Indicacions (sarcomes ossis i de parts toves)

- Pacient amb sospita diagnòstica que presenti histologia compatible amb sarcoma: 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 panels NGS poden ajudar al diagnòstic en especial en casos de tumors de cèl·lula petita, fusocel·lulars o pleomòrfics no tipificables.
- Malaltia avançada/metastàtica *de novo* o recaiguda després de malaltia locoregional en pacients que es considerin candidats a tractament sistèmic. Els panels NGS obren la porta a estratègies terapèutiques agnòstiques de tumor (*NTRK tier 2*).

Mostra tumoral

- Seqüenciació: preferentment biòpsia de la malaltia avançada recent si hi ha prou material i preanalítica adequada. Alternativament, es considera fiable la peça quirúrgica, si n'hi ha.

Per a l'estudi específic de sarcomes es realitza el panel NGS "The Archer FusionPlex Expanded

Sarcoma v1.3" o "FusionPlex® Sarcoma v2", 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.

Tumor	NIVELL 1. Fàrmacs finançats CatSalut			NIVELL 2. Fàrmacs EMA/FDA			NIVELL 3. Fàrmacs en assaig clínic		
	Fàrmac	Gens	Tècnica	Fàrmacs	Gens	Tècnica	Fàrmacs	Gens	Tècnica
DFSP	Imatinib	<i>COL1A1-PDFGRB</i>	FISH, NGS						
Qualsevol				Entrectinib Larotrectinib	<i>NTRK1-3</i>	NGS, FISH			
TGCT				Pexidartinib (FDA)	<i>COL6A3-CSF1</i>	NGS, FISH	Vimseltinib Emactuzumab	<i>COL6A3-CSF1</i>	FISH, NGS
Angiosarcoma							Sirolimús/ everolimús	<i>RAS, RAF, MEK, ERK, PI3K, AKT, MTOR</i>	NGS
PEComa							Sirolimús/ everolimús	<i>MTOR TSC1, TSC2</i>	NGS
IMFT							Crizotinib/ entrectinib	<i>ALK, ROS1</i>	NGS, FISH
Sarcoma							Infigratinib	<i>FGFR1-3</i>	NGS
Sarcoma							Vemurafenib	<i>BRAF</i>	Sanger, NGS
WDLPS/DDLPS Osteosarcoma Sarcoma íntima							Inhibidors MDM2	<i>MDM2 TP53</i>	FISH, Sanger, NGS
Condrosarcoma							Vorasidenib, olatusidenib	<i>IDH1, IDH2</i>	Sanger, NGS

TGCT: tumor de cèl·lules gegants tenosinovial; DFSP: dermatofibrosarcoma *protuberans*; IMFT: tumor miofibroblàstic inflamatori; WDLPS: liposarcoma ben diferenciat; DDLPS: liposarcoma desdiferenciat.

5. Bibliografia

1. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bieche I, Rouleau E, Jezdic S, Douillard JY, Reis-Filho JS, Dienstmann R, Andre F. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-505.
2. Coquerelle S, Darlington M, Michel M, Durand M, Borget I, Baffert S, Marino P, Perrier L, Durand-Zaleski I, Group NG. Impact of Next Generation Sequencing on Clinical Practice in Oncology in France: Better Genetic Profiles for Patients Improve Access to Experimental Treatments. *Value Health*. 2020;23(7):898-906.
3. Vanni I, Tanda ET, Spagnolo F, Andreotti V, Bruno W, Ghiorzo P. The Current State of Molecular Testing in the BRAF-Mutated Melanoma Landscape. *Front Mol Biosci*. 2020;7:113.
4. Konstantinopoulos PA, Lheureux S, Moore KN. PARP Inhibitors for Ovarian Cancer: Current Indications, Future Combinations, and Novel Assets in Development to Target DNA Damage Repair. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1- 16.
5. von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):136-43.
6. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251
7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). <https://publications.iarc.fr/601>.
8. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, Gonzalez C, Ganesan R, Steele JC, Harrison BT, Oliva E, Vidal A, Matias-Guiu X, Abu-Rustum NR, Levine DA, Gilks CB, Soslow RA. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5):561-8.