

Determinacions del perfil genètic de tumors sòlids de l'adult

Servei Català de la Salut

Febrer 2025 (versió 4)



**Generalitat
de Catalunya**

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	7
4.1. Consideracions generals	7
4.2. Consideracions segons el diagnòstic, el pronòstic, la predicció de resposta i/o el tractament	8
4.2.1. Tumors agnòstics	8
4.2.2. Càncer de pulmó de cèl·lula no petita	9
4.2.3. Càncer colorectal	12
4.2.4. Melanoma	12
4.2.5. Càncer d'ovari	13
4.2.6. Tumor de l'estroma gastrointestinal (GIST)	14
4.2.7. Càncer de mama	14
4.2.8. Tumors del sistema nerviós central	15
4.2.9. Càncer d'endometri	16
4.2.10. Càncer de tiroide	17
4.2.11. Sarcomes	17
4.2.12. Tumors malignes de les vies biliars	18
4.2.13. Càncer de pàncrees	18
4.2.14. Càncer de pròstata	19
5. Bibliografia	20

1. Participants

1.1. Comissió d'experts

Joan Albanell, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital del Mar; cocoordinador.

Edurne Arriola, cap de la Secció d'Oncologia Mèdica. Hospital del Mar.

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

Beatriz Bellosillo, cap de la Secció de Biologia Molecular del Servei d'Anatomia Patològica. Hospital del Mar.

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

Joan Brunet, director assistencial corporatiu. Institut Català d'Oncologia.

Montserrat Domènech, directora assistencial. Hospital Althaia. Manresa.

Joan Manel Fontanet, secretari de la Comissió Farmacoterapèutica per al 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, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia 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 Tabernero, 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. Hospital del Mar.

Beatriz Bellosillo, cap de la Secció de Biologia Molecular del Servei d'Anatomia Patològica. Hospital del Mar.

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, director assistencial corporatiu. Institut Català d'Oncologia.

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

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, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia l'Hospitalet.

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

Gemma Valeta, gerent de Medicina Personalitzada i de Precisió. Àrea assistencial. Servei Català de la Salut.

Rosa Vivanco, directora de l'Àrea d'Avaluació. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

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 Servei Català de la Salut (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, tumor de l'estroma gastrointestinal (GIST), endometri, sarcomes, càncer de tiroide, càncer de mama, tumors de les vies biliars, càncer de pàncrees, i càncer de pròstata. 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, Hospital Germans Trias i Pujol, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, Hospital Sant Joan de Reus i Hospital Dr. Josep Trueta de Girona.

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_001014432.2	MUT		MUT			MUT	AMP		MUT			MUT		MUT	AMP	
ALK	NM_004304.5	MUT	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS		FUS	MUT	AMP	FUS
ATRX	NM_000489.6														MUT		
BRAF	NM_004333.6	MUT		MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT		FUS	MUT	FUS	MUT	AMP	FUS
BRCA1	NM_007294.4								FUS						MUT	AMP	FUS
BRCA2	NM_000059.4								FUS						MUT	AMP	FUS
CDKN2A	NM_000077.5									MUT	AMP				MUT	AMP	
CDKN2B	NM_004936.4														MUT	AMP	
EGFR	NM_005228.5	MUT		MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT	FUS	MUT	AMP	FUS
ERBB2	NM_004448.4	MUT		MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT	AMP		MUT		MUT	AMP	FUS
ESR1	NM_000125.4			MUT			MUT	AMP	FUS	MUT		FUS		FUS	MUT	AMP	FUS
FGFR1	NM_023110.3	MUT			AMP	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS		FUS	MUT	AMP	FUS
FGFR2	NM_022970.4	MUT		MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS		FUS	MUT	AMP	FUS
FGFR3	NM_001163213.2	MUT		MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS		FUS	MUT	AMP	FUS
HRAS	NM_005343.4			MUT			MUT			MUT					MUT		
H3F3A	NM_002107.4						MUT								MUT		
IDH1	NM_005896.4			MUT			MUT			MUT					MUT		
IDH2	NM_002168.4			MUT			MUT			MUT					MUT		
KIT	NM_000222.3			MUT	AMP		MUT	AMP		MUT			MUT		MUT	AMP	FUS
KRAS	NM_033360.4	MUT		MUT	AMP		MUT	AMP	FUS	MUT	AMP		MUT		MUT	AMP	
MET	NM_001127500.3	MUT		MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT		MUT	AMP	FUS
MN1	NM_002430.3													FUS			
MYB	NM_001130173.2								FUS					FUS	MUT		
MYBL1	NM_001080416.4								FUS					FUS			
NF1	NM_001042492.3								FUS					FUS	MUT	AMP	
NRAS	NM_002524.5	MUT		MUT			MUT			MUT			MUT		MUT	AMP	

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	DNA	RNA		
MUT	FUSION	MUT	AMP	FUSION	MUT	AMP	FUSION	MUT	AMP	FUSION	MUT	FUSION	MUT	AMP	FUSION		
NTRK1	NM_002529.4		FUS			FUS	MUT	AMP	FUS	MUT		FUS		FUS	MUT	AMP	FUS
NTRK2	NM_006180.6					FUS	MUT	AMP	FUS	MUT		FUS		FUS	MUT	AMP	FUS
NTRK3	NM_001012338.3					FUS	MUT	AMP	FUS	MUT		FUS		FUS	MUT	AMP	FUS
PDGFRA	NM_006206.6			MUT	AMP	FUS	MUT	AMP	FUS	MUT			MUT	FUS	MUT	AMP	FUS
PIK3CA	NM_006218.4	MUT		MUT	AMP		MUT	AMP	FUS	MUT	AMP		MUT		MUT	AMP	FUS
POLE	NM_006231.4														MUT		
PTEN	NM_000314.8	MUT							FUS	MUT	AMP				MUT	AMP	
RET	NM_020975.6		FUS	MUT		FUS	MUT		FUS	MUT		FUS	MUT	FUS	MUT	AMP	FUS
ROS1	NM_002944.3		FUS	MUT		FUS	MUT		FUS	MUT		FUS		FUS	MUT		FUS
TERT	NM_198253.3						MUT	AMP	FUS						MUT		
TP53	NM_000546.6	MUT								MUT			MUT		MUT	AMP	
TSC1	NM_000368.5														MUT	AMP	
TSC2	NM_000548.5														MUT	AMP	

*A la taula s'indiquen únicament els gens recomanats per a l'estudi segons la indicació descrita en aquest document, i no tots els gens inclosos en els diferents panells.

Per a l'estudi específic de deficiència de recombinació homòloga (HRD) per càncer d'ovari es realitza el panel NGS "SOPHiA DDM™ Dx Homologous Recombination Deficiency Solution", que inclou els gens següents: *AKT1*, *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CCNE1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *ESR1*, *FANCA*, *FANCD2*, *FANCL*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *MRE11*, *NBN*, *PALB2*, *PIK3CA*, *PPP2R2A*, *PTEN*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L* i *TP53*.

Per a l'estudi a partir de biòpsia líquida per a les indicacions clíniques actuals aprovades, es realitza el panel NGS "Guardant360" que avalua 739 gens:

<https://www.guardantcomplete.com/assets/pdf/Guardant360-Specification-Sheet.pdf>

4. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics

4.1. Consideracions generals

S'ha definit la llista de gens per a cada patologia, ells els quals han estat seleccionats atenent a:

- La seva **utilitat diagnòstica** per definir els subtipus tumorals en localitzacions tumorals molt concretes.
- 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 del 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'EMA, i estan pendents de valoració o decisió de preu i reemborsament del CatSalut, o bé aquells amb decisió de finançament negativa.

Gens de **nivell 3**: són aquells els resultats dels quals s'estan utilitzant per seleccionar 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. Es pot consultar a <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>; <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/trial-map/?lang=en>.

El grup de treball proposa que en tumors sòlids se seleccionin inicialment només els tumors i les indicacions clíniques concretes amb gens de nivell 1, o els tumors sòlids amb gens amb utilitat diagnòstica o pronòstica en la pràctica rutinària. Es proposa també que, atès que els panels 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 al 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 una millora clínica significativa demostrada en assajos clínics, i per tant, son rellevants per a la pràctica mèdica, independentment de l'estat regulador."

Per últim, destaquem dos punts:

L'Àrea del Medicament del CatSalut recull prospectivament els canvis en l'àmbit 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, i càncer de pàncrees, 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. Tumors agnòstics

Indicacions:

Pacients adults amb tumors sòlids expressant NTRK amb malaltia localment avançada, metastàtica o on és probable que una resecció quirúrgica provoqui morbiditat severa.

Mostra tumoral:

Preferentment biòpsia de la malaltia recent. En localitzacions que no disposin d'una NGS, es recomana fer un cribratge previ amb immunohistoquímica i, en cas positiu, confirmar amb NGS.

Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Entrectinib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>NTRK</i>	IHQ, NGS, PCR, FISH
Larotrectinib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>NTRK</i>	IHQ, NGS, PCR, FISH
Selpercatinib	Tractament – Nivell 2	Qualsevol	<i>RET</i>	NGS, FISH
Pembrolizumab	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	MSI-H / dMMR	STR, IHQ, NGS, Real Time PCR
Repotrectinib	Tractament – Nivell 2	Qualsevol	<i>NTRK</i>	IHQ, NGS, PCR, FISH

4.2.2. 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.
 - Exfumadors de llarga durada (que van deixar de fumar qualsevol tipus de tabac fa més de 15 anys).

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 el material d'arxiu (biòpsies prèvies), si n'hi ha. Es pot determinar en biòpsia líquida (BL) si no es disposa de teixit, sempre que la realització de la prova sigui amb indicació diagnòstica o amb indicació predictiva d'una primera o segona línia de teràpia dirigida de nivell 1.

Resequenciació en pacients que progressen a una línia amb teràpia dirigida i són potencials candidats a una nova línia de tractament de nivell 1, considerar una nova NGS en teixit a la progressió.

Tumor	Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
CPNM estadis IB-IIIa	Osimertinib	Tractament – Nivell 1	Adjuvència	<i>EGFR</i>	PCR, NGS
CPNM amb alt risc de recidiva	Atezolizumab	Tractament – Nivell 1	Adjuvència	<i>EGFR, ALK*</i>	qPCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Afatinib	Tractament – Nivell 1	Primera	<i>EGFR</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Dacomitinib	Tractament – Nivell 1	Primera	<i>EGFR</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Erlotinib	Tractament – Nivell 1	Primera, segona i posteriors	<i>EGFR</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Osimertinib	Tractament – Nivell 1	Primera	<i>EGFR</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Osimertinib	Tractament – Nivell 1	Segona	<i>EGFR T790M</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Alectinib	Tractament – Nivell 1	Primera, segona i posteriors	<i>ALK</i>	FISH, NGS, IHQ
CPNM avançat/metastàtic	Brigatinib	Tractament – Nivell 1	Primera	<i>ALK</i>	FISH, NGS, IHQ
CPNM avançat/metastàtic	Ceritinib	Tractament – Nivell 1	Primera, segona i posteriors	<i>ALK</i>	FISH, NGS, IHQ
CPNM avançat/metastàtic	Crizotinib	Tractament – Nivell 1	Primera, segona i posteriors	<i>ALK</i>	FISH, NGS, IHQ
CPNM avançat/metastàtic	Lorlatinib	Tractament – Nivell 1	Primera, segona i posteriors	<i>ALK</i>	FISH, NGS, IHQ
CPNM avançat/metastàtic	Selpercatinib	Tractament – Nivell 1	Primera	<i>RET</i>	NGS, FISH
CPNM avançat/metastàtic	Entrectinib	Tractament – Nivell 1	Primera	<i>ROS1</i>	FISH, NGS, IHQ
CPNM avançat/metastàtic	Cemiplimab	Tractament – Nivell 1	Primera	<i>EGFR, ALK, ROS1</i> wild-type*	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Gefitinib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>EGFR</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Crizotinib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>ROS1</i>	FISH, NGS, IHQ
CPNM avançat/metastàtic	Sotorasib	Tractament – Nivell 1	Segona i posteriors	<i>KRAS</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Capmatinib	Tractament – Nivell 1	Segona i posteriors	<i>MET</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Tepotinib	Tractament – Nivell 1	Segona i posteriors	<i>MET</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Nivolumab	Tractament – Nivell 1	Neoadjuvència	<i>EGFR, ALK</i> wild-type*	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Tislelizumab	Tractament – Nivell 1	Primera	<i>EGFR, ALK</i> wild-type*	FISH, NGS, IHQ
CPNM avançat/metastàtic	Tislelizumab	Tractament – Nivell 1	Segona i posteriors	<i>EGFR, ALK</i>	FISH, NGS, IHQ

* La realització de l'NGS per panel està indicada en aquests casos per descartar les mutacions en els gens que s'indiquen, no per a l'estudi d'expressió del marcador PD-L1.

Tumor	Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
CPNM avançat/metastàtic	Alectinib	Tractament – Nivell 2	Adjuvància	<i>ALK</i>	FISH, NGS, IHQ
CPNM avançat/metastàtic	Sugemalimab	Tractament – Nivell 2	Primera	<i>EGFR, ALK, ROS1, RET</i> wild-type	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Lazertinib + amivantanab	Tractament – Nivell 2	Primera	<i>EGFR</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Tremelimumab + durvalumab	Tractament – Nivell 2	Primera	<i>EGFR, ALK</i> wild-type	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Encorafenib + binimetinib	Tractament – Nivell 2	Primera	<i>BRAF</i> (V600E)	NGS, IHQ
CPNM avançat/metastàtic	Dabrafenib + trametinib	Tractament – Nivell 2	Primera	<i>BRAF</i> (V600E)	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Capmatinib	Tractament – Nivell 2	Qualsevol	<i>MET</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Pralsetinib	Tractament – Nivell 2	Primera	<i>RET</i>	NGS, FISH
CPNM avançat/metastàtic	Amivantanab	Tractament – Nivell 2	Primera, segona i posteriors	<i>EGFR</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Brigatinib	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	<i>ALK</i>	FISH, NGS, IHQ
CPNM avançat/metastàtic	Adagrasib	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	<i>KRAS</i>	PCR, NGS
CPNM avançat/metastàtic	Repotrectinib	Tractament – Nivell 2	Qualsevol	<i>ROS1</i>	PCR, NGS

4.2.3. 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.

Adicionalment, la mutació *BRAF* té dues 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.

Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Cetuximab	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>RAS</i> wild-type*	qPCR, NGS
Panitumumab	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>RAS</i>	qPCR, NGS
Pembrolizumab	Tractament – Nivell 1	Primera, segona i posteriors	MSI-H / dMMR	STR, IHQ, NGS
Encorafenib + cetuximab (1)	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	<i>BRAF</i> (V600E)	qPCR, NGS
Nivolumab + ipilimumab	Tractament – Nivell 2	Primera, segona i posteriors	MSI-H / dMMR	IHQ, NGS
-	Pronòstic	-	<i>BRAF</i>	qPCR, NGS

* I absència de mutació de B-RAF d'acord amb guies ESMO

(1) Determinació *BRAF*: decisió negativa de finançament a l'SNS.

4.2.4. Melanoma

Indicacions:

Pacients amb melanoma en estadi III no resecable 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.

Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Dabrafenib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>BRAF</i> (V600E)	Sanger, qPCR, NGS
Dabrafenib + trametinib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>BRAF</i> (V600)	Sanger, qPCR, NGS
Encorafenib + binimetinib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>BRAF</i> (V600)	Sanger, qPCR, NGS
Vemurafenib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>BRAF</i> (V600E)	Sanger, qPCR, NGS
Vemurafenib + cobimetinib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>BRAF</i> (V600)	Sanger, qPCR, NGS
Tebentafust	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>HLA-A*02:01</i>	NGS, genotipat
Dabrafenib + trametinib	Tractament – Nivell 2	Adjuvència	<i>BRAF</i> (V600)	Sanger, qPCR, NGS
-	Diagnòstic diferencial	-	<i>BRAF, CDKN2A, NRAS, TERT (promotor), PTEN, TP53, NF1, KIT</i>	Sanger, NGS

4.2.5. 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.

Càncer d'ovari epitelial d'alt grau avançat (estadis FIGO III i IV), de trompa de Fal·lopi o peritoneal primari.

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.

Fàrmac (1)	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Olaparib	Tractament – Nivell 1	Primera, Segona i posteriors	<i>BRCA1/2</i>	NGS, Sanger (germinal)-MLPA, HRD
Olaparib + bevacizumab	Tractament – Nivell 1	Primera	<i>BRCA</i> , HRD (mutació <i>BRCA1/2</i> i/o inestabilitat genòmica (2))	NGS, Sanger (germinal)-MLPA, HRD
Rucaparib	Tractament – Nivell 2	Tercera i posteriors	<i>BRCA</i>	NGS, Sanger

(1) En relació amb altres iPARP indicats com a tractament de manteniment tant de la primera línia com de les recaigudes, cal aclarir que rucaparib i niraparib es troben finançats a l'SNS malgrat no aparèixer a la taula en no estar condicionats a la presentació de mutacions de *BRCA*.

(2) Inestabilitat genòmica quan score GIS > o igual 42

4.2.6. 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.

Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Avapritinib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>PDGFRA</i> (mutació D842V)	Sanger, NGS
Imatinib	Tractament – Nivell 1	Adjuvència / Qualsevol	<i>KIT (CD117)</i>	IHQ
-	Diagnòstic / Pronòstic / Predictiu resposta	-	<i>KIT (exó 9 i 11)</i>	Sanger, NGS

4.2.7. Càncer de mama

Indicacions:

Càncer de mama precoç d'alt risc, HER2 negatiu, en dones prèviament tractades amb quimioteràpia neoadjuvant o adjuvant.

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.

Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Olaparib	Tractament – Nivell 1	Adjuvència	<i>BRCA</i> (HER2-negatiu)	NGS, Sanger (germinal)-MLPA
Alpelisib (1)	Tractament – Nivell 1	Segona i posteriors	<i>PIK3CA</i>	Cobas, NGS
Olaparib	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	<i>BRCA</i> (HER2-negatiu)	NGS, Sanger (germinal)-MLPA
Talazoparib	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	<i>BRCA1/2</i> (germinal o somàtic)	NGS, Sanger (germinal)-MLPA
Elacestrant	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	<i>ESR1</i>	NGS
Capivasertib	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	<i>PIK3CA, AKT1, PTEN</i>	NGS

(1) Sense exposició prèvia a CDK4/6i.

4.2.8. 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 ependimomes i medul·loblastomes.

Indicacions:

Gliomes difusos (6, 7).

Astrocitomes ben delimitats, tumors glioneuronals i tumors neuronals.

En el cas dels ependimomes i medul·loblastomes en població adulta el cas s'ha de remetre 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	Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Glioma de baix grau	Dabrafenib	Tractament – Nivell 2	Qualsevol	<i>BRAF</i> (V600E)	Seqüenciació, NGS
Glioma d'alt grau	Dabrafenib	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	<i>BRAF</i> (V600E)	Seqüenciació, NGS
Gliomes infiltrants	-	Diagnòstic, Pronòstic	-	<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i>	IHQ, seqüenciació, NGS
Gliomes infiltrants	-	Diagnòstic (tipus histològic), Pronòstic	-	Codeleció 1p/19q	FISH, MLPA, NGS
Gliomes infiltrants	-	Diagnòstic (grau de malignitat)	-	<i>CDKN2A/B</i> , <i>EGFR</i> , <i>TERT</i> , +7/-10	FISH, MLPA, seqüenciació, NGS
Gliomes infiltrants	-	Diagnòstic	-	<i>ATRX</i> , <i>TP53</i> , <i>BRAF</i> , <i>H3</i> , <i>EGFR</i> , <i>MYB</i> , <i>MYBL1</i> , <i>FGFR</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>NTRK</i> , <i>ROS1</i> , <i>ALK</i> , <i>MET</i>	IHQ, seqüenciació, NGS, FISH, MLPA
Astrocitomes ben delimitats, tumors glioneuronals i tumors neuronals	-	Diagnòstic	-	<i>BRAF</i> (mutacions i fusió <i>KIA1549-BRAF</i>), <i>FGFR</i> , <i>ATRX</i> , <i>CDKN2A/B</i> , <i>TSC1</i> , <i>TSC2</i> , <i>MN1</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>PRKCA</i> , <i>NF1</i> , <i>PTEN</i>	IHQ, FISH, MLPA, seqüenciació, NGS

4.2.9. 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. Es podria obviar *POLE* 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.

Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Dostarlimab	Tractament – Nivell 1	Qualsevol, segona i posteriors	dMMR/MSI-H	Real time-PCR, Seqüenciació, IHQ, NGS
Pembrolizumab	Tractament – Nivell 1	Segona i posteriors	dMMR/MSI-H	Real time-PCR, Seqüenciació, IHQ, NGS
Durvalumab	Tractament – Nivell 2	Primera	dMMR	Real time-PCR, Seqüenciació, IHQ, NGS
-	Pronòstic	-	<i>POLE</i> , <i>TP53</i>	Seqüenciació, IHQ, NGS

4.2.10. 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 CMT 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.

Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Vandetanib (1)	Tractament – Nivell 1	Primera	<i>RET</i> (mutació)	Sanger, NGS
Selpercatinib (2)	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>RET</i> (mutació)	Cobas, NGS
Selpercatinib (3)	Tractament – Nivell 1	Segona i posteriors	<i>RET</i> (fusió)	NGS, FISH
Dabrafenib + Trametinib (1)	Tractament – Nivell 2	Qualsevol	<i>BRAF</i> (V600E)	Sanger, NGS
-	Pronòstic (4,5)	-	<i>BRAF, RAS, TERT</i>	Sanger, NGS

(1) Càncer medul·lar de tiroide no resecable, avançat o metastàtic (adults, infants i adolescents de 5 anys o més); (2) Càncer medul·lar de tiroide avançat o metastàtic (adults/adolescents 12 anys); (3) Càncer de tiroide avançat (adults); (4) Càncer medul·lar de tiroide; (5) Càncer de tiroides no medul·lar (papil·lar).

4.2.11. 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.

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	Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Sarcomes	-	Diagnòstic	-	Panel gens (fusió / alteració chr)	NGS, FISH
Qualsevol	Entrectinib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>NTRK1-3</i>	NGS, FISH
Qualsevol	Larotrectinib	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>NTRK1-3</i>	NGS, FISH

4.2.12. Tumors malignes de les vies biliars

Indicacions:

Colangiocarcinoma localment avançat o metastàtic que ha progressat després d'almenys una línia prèvia de tractament sistèmic.

Carcinoma del conducte biliar intrahepàtic irreseccable o metastàtic.

Mostra tumoral:

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

Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Pemigatinib (1)	Tractament – Nivell 1	Segona i posteriors	<i>FGFR2</i>	NGS, FISH
Futibatinib (1)	Tractament – Nivell 1	Segona i posteriors	<i>FGFR2</i>	NGS, FISH
Pembrolizumab (2)	Tractament – Nivell 1	Segona i posteriors	MSI-H / dMMR	STR, Real time PCR, Seqüenciació, IHQ, NGS
Infigratinib (1)	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	<i>FGFR2</i>	NGS, FISH
Ivosidenib (1)	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	<i>IDH1 R132</i>	IHQ, Seqüenciació, NGS

(1) Colangiocarcinoma localment avançat o metastàtic. (2) Carcinoma del conducte biliar intrahepàtic irreseccable o metastàtic.

4.2.13. Càncer de pàncrees

Indicacions:

Carcinoma de pàncrees metastàtic candidats a inhibidors de PARP.

Mostra tumoral:

Seqüenciació: preferentment en biòpsia inicial que dona el diagnòstic si hi ha prou

material i preanalítica adequada. Alternativament a la peça quirúrgica.

Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Olaparib	Tractament – Nivell 2	Primera	<i>BRCA1/2</i>	NGS, Sanger (germinal)-MLPA

4.2.14. Càncer de pròstata

Indicacions:

Neoplàsia maligna de pròstata resistent a la castració metastàtica (CPRCm).

Mostra tumoral:

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

Fàrmac	Evidència clínica	Línia	Gens	Tècnica
Talazoparib + enzalutamida	Tractament – Nivell 1	Qualsevol	<i>BRCA1/2</i>	NGS, Sanger (germinal / somàtiques)*
Niraparib / abiraterona	Tractament – Nivell 2	Primera	<i>BRCA1/2</i>	NGS, Sanger (germinal)-MLPA
Olaparib	Tractament – Nivell 2	Segona i posteriors	<i>BRCA1/2</i>	NGS, Sanger (germinal)-MLPA
Rucaparib	Tractament – Nivell 2	Tercera i posteriors	<i>BRCA1/2</i>	NGS, Sanger (germinal)-MLPA

*Prioritzar l'estudi en somàtic.

5. Bibliografia

1. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2024 Jul;35(7):588-606.
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.