

PROGRAMA ANDALUZ DE FORMACIÓN EN
MEDICINA PERSONALIZADA Y DE PRECISIÓN (PANMEP)

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

COLABORA

Johnson&Johnson

ORGANIZA



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias



Caso 7

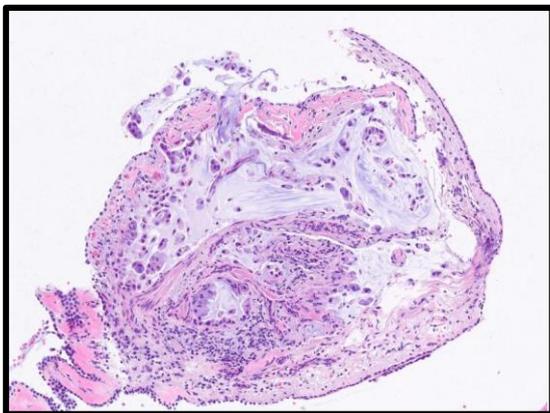
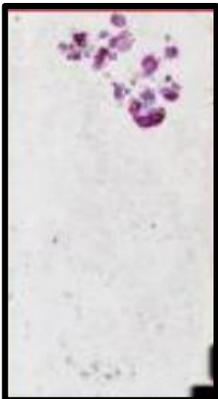
Mujer de 71 años, no fumadora

- Septiembre 2019: ADC pulmón EIV (cerebrales, pulmonares bilaterales, dudosa hepática). Diagnóstico AP externo fusión de **ALK por IHQ**
- **Inicia Alectinib**
- Noviembre 2019 Bloque consulta → Material insuficiente para el estudio NGS
 - RESULTADO ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO PARA ALK CON SISTEMA OPTIVIEW Y ANTICUERPO DE Ventana anti-ALK D5F3: POSITIVO.

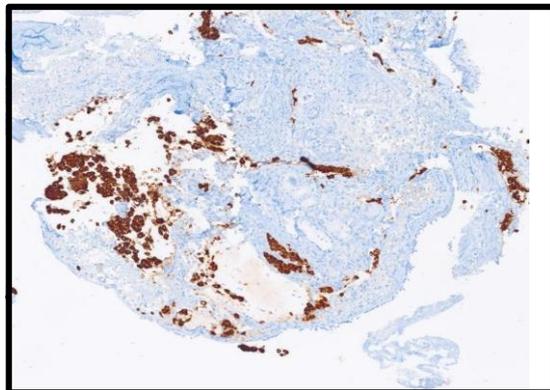
Caso 7

Mujer de 71 años, no fumadora.

- Septiembre 2019: ADC pulmón EIV (cerebrales, pulmonares bilaterales, dudosa hepática). ALK+. Alectinib. Respuesta parcial
- Marzo 2021: Progresión pulmonar



INFILTRACIÓN POR ADK



Panel NGS – OFA RNA
Resultado: No valorable

ONCOMINE SOLID TUMOR DNA
Resultado: No valorable

ALK POSITIVO (Ventana anti-ALK D5F3)

Resultado Oncomine Lung Cell Free Total Nucleic Acid

Analysis Results

Analysis Name: D71003_v1_c2093

Summary LOD Oncomin

			Locus
<input type="checkbox"/>			chr2:29443679
<input type="checkbox"/>			chr3:178936091
<input type="checkbox"/>			chr12:25398284
<input type="checkbox"/>			chr17:7577547

Anàlisi d'alteracions genètiques mitjançant seqüenciació massiva amb panell Oncomine Lung Cell-Free Total Nucleic Acid Assay

Mutacions (SNVs/INDELS)				Amplificacions (CNVs)		Fusions	
ALK	MUTAT	MET	No detectat	MET	No detectat	ALK	Veure comentari
BRAF	No detectat	NRAS	No detectat			RET	No detectat
EGFR	No detectat	PIK3CA	MUTAT			ROS1	No detectat
ERBB2	No detectat	RET	No detectat				
KRAS	MUTAT	ROS1	No detectat				
MAP2K1	No detectat	TP53	MUTAT				

Comentaris: S'han detectat alteracions patogèniques als gens *ALK* c.3538G>C; p.(Val1180Leu) 0,11%, *KRAS* c.35G>T; p.(Gly12Val) 0,25%, *PIK3CA* c.1633G>A; p.(Glu545Lys) 0,32% i *TP53* c.734G>A; p.(Gly245Asp) 0,45%. Donat el context de progressió a tractament amb inhibidors d'ALK de la pacient, aquestes alteracions podrien explicar-se com a mecanismes de resistència a la fusió d'ALK donada l'afectació de la mateixa quinasa d'ALK (V1180L) i la situació down-stream en la mateixa via activada pel receptor tirosina quinasa oncogènic en el cas de les mutacions de *KRAS* i *PIK3CA*. Malgrat això, al no detectar-se la fusió d'ALK en aquesta mostra de sang perifèrica, l'assaig es considera no informatiu i es demana nova mostra. També es recomana l'anàlisi per NGS amb panell que inclogui les mutacions detectades en una mostra inicial de teixit diagnòstic de la pacient per a valorar la seva implicació com a mecanismes de resistència adquirits. La mostra està representada per 10,4 ng de DNA lliure circulant per ml de plasma i el límit de detecció aconseguit amb l'anàlisi per NGS a estat de 0.09%.

Download

Visualize

Go

Preferences

Oncomine Gene Class

Gain-of-function

Gain-of-function

0.0 Gain-of-function

Loss-of-function



Variant	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Ensartinib	Lorlatinib
WT	205.62	124.27	49.72	23.02	27.75	5.31
G1123S	57.62	759.16	4.60	20.91	1.79	4.29
T1151Tins	583.55	293.45	>10000	26.92	109.39	37.04
L1152P	162.7	214.1	3.77	1.37	16.12	4.98
L1152R	376.2	348.8	8.21	1.48	29.03	9.75
C1156T	281.9	118.9	45.67	13.73	30.75	9.02
C1156Y	154.50	127.15	8.24	4.39	16.39	3.63
I1171N	287.2	182.7	341.7	21.63	21.5	34.8
I1171T	168.58	56.21	18.11	4.04	13.63	8.82
F1174C	400.06	344.63	238.92	50.72	70.9	15.51
F1174L	224.95	207.9	28.355	26.85	40.92	7.95
F1174V	612.4	578.23	221.83	70.70	82.51	23.09
V1180L	160.68	44.53	1375.85	10.49	15.434	5.34
L1196M	803.5	142.42	297.24	20.80	75.58	55.53
L1198F	41.95	1636.33	1122.25	108.28	3.072	68.66
G1202del	281.23	645.13	697.1	118.88	424.62	21.78
G1202R	420.36	441.6	>10000	85.07	453.43	33.59
D1203N	617.75	681.95	277.4	257.06	59.88	90.22
S1206C	299.3	236.25	215.6	59.2	41.81	6.67
S1206Y	156.59	74.65	8.477	17.66	45.25	3.67
E1210K	609.8	470.5	926.6	219.8	644	16.59
F1245C	377.16	316.23	262.58	58.94	70.46	19.5
G1269A	670.06	108.25	1549.78	13.65	170.50	58.85
G1269S	919.7	195.5	148.6	17.71	328	156.7

EML4-ALK V3 Average IC50 (nM)

IC50<50
nM50nM<IC50<20
0nMIC50>20
0nM

Heatmap of all 6 ALK inhibitors against ALK mutations

- The spectrum of ALK resistance mutations varies according to ALK inhibitor
- Majority are resistant to crizotinib

Slide courtesy of : Huan Qiao, MD, PhD,
Vincent Huang and Christine Lovly MD, PhD

Caso 7

Mujer de 71 años, no fumadora.

- Septiembre 2019: ADC pulmón EIV (cerebrales, pulmonares bilaterales, dudosa hepática). **ALK+ (IHQ)**. Alectinib. Respuesta parcial
- Marzo 2021: Progresión pulmonar. ctDNA: **Mutación resistencia ALK V1180L + TP53, KRAS, PIK3CA**
- **31/3/21: Inicia Lorlatinib** → Respuesta parcial

Resultado OncoPrint Lung Cell Free Total Nucleic Acid (21/4/21)

Analysis Results

Analysis Name: 72050_v1_c7466_2

Summary **LOD** OncoPrint

Classification
Unclassified

Comparativa

Analysis Results

Analysis Name: D71003_v1_c2093

MyVariants Download Visualize

Go Preferences

OncoPrint Gene Class
984446 Gain-of-function

Download Visualize

Anàlisi d'alteracions genètiques mitjançant seqüenciació massiva amb panell OncoPrint Lung Cell-Free Total Nucleic Acid Assay

	Mutacions (SNVs/INDELS)		Amplificacions (CNVs)		Fusions		
ALK	No detectat	MET	No detectat	MET	Veure comentari	ALK	No detectat
BRAF	No detectat	NRAS	No detectat			RET	No detectat
EGFR	No detectat	PIK3CA	No detectat			ROS1	No detectat
ERBB2	No detectat	RET	No detectat				
KRAS	No detectat	ROS1	No detectat				
MAP2K1	No detectat	TP53	No detectat				

Comentaris: No s'han detectat alteracions patològiques als hotspots dels gens analitzats. L'absència d'alteracions detectables no permet conèixer si la mostra analitzada conté suficient representació d'ADN circulant d'origen tumoral. No es detecta la fusió del gen *ALK* ni els possibles mecanismes de resistència a tractament ALK-TKI detectats en la mostra prèvia de plasma per biòpsia líquida 21M002831/1/XX. El valor de dispersió de les sondes dissenyades per a la valoració d'amplificacions (MAPD: 0,733) indica poca qualitat en els amplicons d'ADN obtinguts per NGS per tal d'interpretar correctament alteracions de número de còpies. Es recomana estudi en nova mostra.

/CENTRO DE SIMULACIÓN CLÍNICA AVANZADA IAVANTE

Gracias por su atención

www.IAVANTE.es

