

**Indicación y alcance**

Estudio de secuenciación masiva (NGS-Oncomine Focus), validado para muestras FFPE.  
Este caso ha sido seleccionado por el Comité Molecular de Tumores del HUBU, siendo **responsable de la propuesta e integración de la información obtenida el facultativo solicitante**, quien informa al paciente sobre las limitaciones y objetivos del estudio para obtener su consentimiento informado.  
Los datos presentados sólo deben interpretarse por profesionales cualificados y deben valorarse en el contexto clínico del paciente.

**Tipo de cáncer de la muestra: Melanoma**

- Diagnóstico: MELANOMA IV
- % células tumorales: 75 / Sexo: FEM
- Tipo de muestra: ADN y ARN obtenidos de AMPLIACION Y GANGLIO CENTINELA
- CALIDAD DE LA MUESTRA /LIMITACIONES PARA SU ANÁLISIS: ADECUADA






**Resultados del informe**

- 1 Biomarcadores relevantes
- 0 Tratamientos disponibles
- 2 Ensayos clínicos

**Biomarcadores relevantes**

Nivel	Alteración genómica	Tratamientos relevantes (En este tipo de cáncer)	Tratamientos relevantes (En otro tipo de cáncer)	Ensayos clínicos
IIC	<i>BRAF p.(L597S)</i> <i>c.1789_1790delCTinsTC</i> <small>B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase</small> <small>Frecuencia de alelo: 27.61%</small>	Ninguno	Ninguno	2

Fuentes de datos públicos incluidas en tratamientos pertinentes: FDA<sup>1</sup>, NCCN, EMA<sup>2</sup>, ESMO

 **Alertas notificadas por fuentes de datos públicos:**  Contraindicado,  Resistencia,  Breakthrough,  Fast Track

*BRAF p.(L597S)*       **KIN-2787<sup>1</sup>, plixorafenib<sup>1</sup>**  
*c.1789\_1790delCTinsTC*

Fuentes de datos públicos incluidos en alertas: FDA<sup>1</sup>, NCCN, EMA<sup>2</sup>, ESMO

**Biomarcadores de cáncer prevalente sin evidencia relevante basados en fuentes de datos incluidas**

*CTNNB1 p.(S45F) c.134C>T*

**Otras variantes**

En el día de emisión del informe, se revisan las variantes que no se destacan como "Biomarcadores relevantes", ni aparecen clasificadas por ClinVar en "Detalles de las variantes: variantes de secuencia de ADN" (ver tabla posterior), DESTACANDO que:

- NO HAY MÁS EVIDENCIA DE PATOGENICIDAD

Solicitante: Dr. C

Fdo. Dra. S (Bióloga Molecular)  
Dr. X(Jefe de Servicio)

**Declaración:** Los datos aquí presentados proceden de una base de conocimientos seleccionada con información de acceso público, pero puede que no sean exhaustivos. La versión de datos es 2024.03(005). El contenido de este informe no ha sido evaluado ni aprobado por la FDA ni por otras autoridades de registro sanitario.

INTERPRETACIÓN BIOLÓGICA de biomarcadores

-El gen CTNNB1 codifica para la β-catenina. CTNNB1 se une a la proteína APC en el citoplasma y también interactúa con los factores de transcripción TCF y LEF en el núcleo para regular la señalización WNT. Los niveles en estado estacionario de CTNNB1 son regulados por proteólisis dependiente de ubiquitina. Alteraciones en el exón 3 como la detectada Ser45Phe,impiden la fosforilación por GSK-β e Inhiben su degradación, y, por lo tanto, conduce a un marcado aumento del nivel de proteína oncogénica.

- El gen BRAF [B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase] codifica el protooncogén B-Raf serina/treonina quinasa, un miembro de la familia RAF de serina/treonina quinasa. La activación de la vía MAPK se produce a través de mutaciones BRAF y conduce a un aumento de la división celular, la desdiferenciación y la supervivencia celular. La alteración detectada, BRAF Leu597Ser, se considera de clase 2, lo que indica que son independientes de RAS porque emiten señales como dímeros activos.

Detalles de las variantes

Variantes de secuencia de ADN									
Gen	Cambio de aminoácidos	Codificación	Exón	Frecuencia de alelo	Cobertura	Locus	ClinVar1	Transcripto	Efecto de la variante
CTNNB1	p.(S45F)	c.134C>T	3	11.90%	1840	chr3:41266137	Pathogenic/ Likely pathogenic  other	NM_001904.4	missense
BRAF	p.(L597S)	c.1789_1790delCTinsT C	15	27.61%	1992	chr7:140453145	Pathogenic	NM_004333.6	missense

1 Basado en la versión ClinVar 20220709

Genes analizados

Genes analizados para la detección de variantes en la secuencia de ADN

AKT1, ALK, AR, BRAF, CDK4, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR2, FGFR3, GNA11, GNAQ, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, MTOR, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1, RET, ROS1, SMO

Genes analizados para la detección de variaciones en el número de copias

ALK, AR, BRAF, CCND1, CDK4, CDK6, EGFR, ERBB2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KIT, KRAS, MET, MYC, MYCN, PDGFRA, PIK3CA

Genes analizados para la detección de fusiones

ALK, RET, ROS1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, BRAF, RAF1, ERG, ETV1, ETV4, ETV5, ABL1, AKT3, AXL, EGFR, ERBB2, PDGFRA, PPARG

Método analítico

Secuenciación masiva en paralelo (NGS) con tecnología Ion Torrent. Muestras de DNA y RNA extraídas de forma manual mediante el kit RecoverAll Total Nucleic Acid Isolation para FFPE (Invitrogen). Librerías generadas a partir de 10 ng de DNA o RNA, con el kit Oncomine Focus Library Assay Chef Ready (Thermofisher). Cargadas en Chip 520 para secuenciador S5 Prime. Generación de datos de secuenciación con el software Torrent Suite 5.18.1. Análisis bioinformático realizado con los softwares Ion Reporter™ 5.20.2.0 y Oncomine Reporter. Para la generación del informe se acotan los ensayos clínicos a España. Cobertura media >1000 x

- Técnico de Anatomía Patológica: S.SANTAMARIA

Limitaciones

El límite de detección (LOD: sensibilidad analítica), conforme a las especificaciones comerciales (<https://www.thermofisher.com/es/es/home/clinical/preclinical-companion-diagnostic-development/oncomineoncology/oncomine-focus-assay.html>), es:

Solicitante: Dr. C

Fdo. Dra. S (Bióloga Molecular)  
Dr. X (Jefe de Servicio)

- LOD SNV 100% con frecuencias alélicas  $\geq 5\%$
- LOD indel 100% con frecuencias alélicas  $\geq 5\%$
- LOD CNV 100% con número de copias  $\geq 4.5$
- LOD fusiones de RNA 100% con  $\geq 255$  copias de fusión

El software Ion Torrent OncoPrint Reporter de Thermo Fisher Scientific se utilizó en la generación de este informe. El software fue desarrollado y diseñado internamente por Thermo Fisher Scientific. El análisis se basó en OncoPrint Reporter (5.8.2 versión de datos 2024.03(005)). Los datos aquí presentados proceden de una base de conocimientos seleccionada con información de acceso público, pero puede que no sean exhaustivos. La información de FDA se obtuvo en [www.fda.gov](http://www.fda.gov) con fecha de 2024-02-14. La información de NCCN se obtuvo en [www.nccn.org](http://www.nccn.org) con fecha de 2024-02-01. La información de EMA se obtuvo en [www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema) con fecha de 2024-02-14. La información de ESMO se obtuvo en [www.esmo.org](http://www.esmo.org) con fecha de 2024-02-01. La información de los ensayos clínicos tiene fecha de 2024-02-01. Para obtener información más actualizada sobre un ensayo específico, busque en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) por ID NCT o busque en el sitio web de referencia de ensayos clínicos según identificador local en "Otros identificadores". Las variantes se indican de acuerdo con la nomenclatura HGVS y se clasifican según las directrices AMP/ASCO/CA (Li et al. 2017). Basándose en las fuentes de datos seleccionadas, las variantes, las terapias y los ensayos que se mencionan en este informe se enumeran en orden de posible relevancia clínica pero no en orden de eficacia prevista de las terapias.

Solicitante: Dr. C

Fdo. Dra. S (Bióloga Molecular)  
Dr. X (Jefe de Servicio)

**Declaración:** Los datos aquí presentados proceden de una base de conocimientos seleccionada con información de acceso público, pero puede que no sean exhaustivos. La versión de datos es 2024.03(005).