

(Nombre del paciente)

(Fecha)

Estimado/a (Nombre del paciente/nombre del padre o la madre):

Le agradecemos por colaborar con Count Me In y participar en el Proyecto sobre osteosarcoma.

Gracias por entregarnos una muestra de saliva y darnos permiso para obtener tejido tumoral restante del hospital u hospitales donde recibió atención médica. Con su ayuda, seguimos aprendiendo más sobre el osteosarcoma.

Queremos darle parte de la información genética que encontramos en la muestra del tumor. Los cambios genéticos que encontramos en el tumor pueden ayudarnos a saber más acerca de cómo aparece y crece el osteosarcoma. Estos resultados se comparten con usted para proporcionarle información sobre cómo su participación en Count Me In está ayudando a los investigadores, de acuerdo con su solicitud de recibir estos resultados. Estos resultados no tienen como fin reemplazar una prueba genética clínica de su tumor. Es posible que estos resultados no ofrezcan toda la información que su médico necesita para realizar recomendaciones para su tratamiento. La información que le damos aquí se obtuvo a partir de la secuenciación realizada en un laboratorio clínico. Por lo tanto, si usted se la comunica a su médico, este puede incluir la información en su historia clínica. Si usted o su médico consideran que una secuenciación o perfil tumoral pueden ayudar con su atención médica, recomendamos que su médico ordene la realización de pruebas estándar para propósitos clínicos.

Obtuvimos el tejido tumoral restante de su biopsia o cirugía del (fecha de la intervención), identificada como (institución y número de identificación de histopatología quirúrgica (SPID)/accesión). Al final de esta carta adjuntamos un informe clínico del laboratorio.

A continuación se describen las alteraciones genéticas relacionadas con el cáncer que encontramos en su tumor. Esta información nos ayuda a entender cómo se presenta y crece el osteosarcoma. Cada alteración aparece con el nombre del gen, la alteración y lo que se sabe sobre por qué puede ser importante en las células del osteosarcoma. Al final de este informe se encuentran las referencias.

[Los genes descritos a continuación son ejemplos de cómo se describirán los resultados a los participantes].

- **Amplificación de MYC**: el gen MYC (también llamado c-MYC) forma parte de la familia de genes que produce proteínas implicadas en muchas funciones celulares, como el crecimiento, la maduración y la muerte de las células. Se han encontrado cambios genéticos en la secuencia de ADN del gen MYC en muchos tipos de cáncer, incluido el osteosarcoma.¹⁻³ Una amplificación quiere decir que hay copias adicionales de este gen en las células tumorales; como mínimo hay de tres a cinco veces más.⁴ Este cambio puede ocasionar que las células del osteosarcoma crezcan.^{5,6}

- **Deleción de CDKN2A:** el gen *CDKN2A* produce dos proteínas importantes implicadas en el crecimiento, división y apoptosis celular (un tipo de muerte celular). Las variantes (cambios) del gen *CDKN2A* pueden provocar que las células crezcan y se dividan descontroladamente o con demasiada rapidez, o pueden impedir que las células mueran por apoptosis. Esto puede hacer que crezcan células anormales, lo que incluye las células cancerosas. Se han encontrado mutaciones del gen *CDKN2A* en el melanoma y muchos otros tipos de cáncer. El gen *CDKN2A* es un tipo de gen supresor tumoral.⁷ Una deleción de este gen facilita que las células del osteosarcoma se dividan y crezcan.⁸
- **TP53 c.818G>A, p.R273H (NM 000546.4):** el gen *TP53* (también llamado p53) produce una proteína que se encuentra en el núcleo de las células y tiene un papel fundamental en el control de la división y muerte celular. Las variantes (cambios) del gen *TP53* pueden ocasionar que las células cancerosas crezcan y se diseminen por el organismo. Estos cambios se han encontrado en muchos tipos de cáncer. El gen *TP53* es un tipo de gen supresor tumoral.⁹ La variante (o mutación) llamada p.R273H cambia la forma en que la proteína p53 interactúa con otras proteínas en la célula, lo que incluye cómo se multiplica el ADN.¹⁰

El [Diccionario de cáncer del NCI](#) podría ser un recurso útil para encontrar definiciones de términos genómicos y clínicos.

Gracias a su participación y la ayuda de otras personas de la comunidad de osteosarcoma, esperamos aprender más sobre cómo optimizar la atención de los pacientes con osteosarcoma.

Cordialmente,
El equipo de Count Me In

Referencias de las alteraciones genéticas:

[Las referencias a continuación son ejemplos que se basan en los ejemplos de alteraciones genéticas].

1. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/familia-de-genes-myc>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=4609>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092215/>
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31138931/>
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461061/>
6. <https://www.nature.com/articles/s41413-018-0009-8>
7. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/gen-cdkn2a>
8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383520300343>
9. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/gen-tp53>
10. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/3/394>



Department of Pathology
Boston Children's Hospital BCH3027
300 Longwood Avenue
Boston, MA 02115
Teléfono: (617) 355-7431

historia clínica en BCH:
Nombre del paciente:
Fecha de nac./edad/sexo:
Ubicación del paciente:
Tipo de paciente:
Fecha de ingreso:
Fecha de alta:
Solicitado por:
Accesión:



CLINICAL RESEARCH
SEQUENCING PLATFORM

Diagnóstico final

Prueba: [Análisis de secuenciación del exoma completo]

Muestra recibida: [Institución de la que proviene] [Número de identificación de histopatología quirúrgica (SPID)/accesión] [Identificación del bloque]

Tejido: [Lugar del tumor], [tipo histológico/diagnóstico]

Fecha de obtención de la muestra original: [FECHA de la intervención]

Porcentaje estimado de células neoplásicas en la muestra enviada: [%]

RESULTADO:

Amplificación de MYC

Deleción de CDKN2A

TP53 c.818G>A, p.R273H

INTERPRETACIÓN:

RESUMEN DE INFORME TÉCNICO

[Datos del laboratorio de Broad CRSP]

DRA. CHURCH, ALANNA

(Firmado electrónicamente por)

Verificado: [FECHA]

AC/EB

Department of Anatomic Pathology

300 Longwood Avenue

Boston, MA

(617) 355-7431

Muestra recibida

portaobjetos marcados con el nombre del paciente y su [número de SPID/accesión]

Descripción de la muestra

portaobjetos marcados con el nombre del paciente y su [número de SPID/accesión]

Descripción de la prueba

Esta prueba consiste en una colaboración entre la Broad Clinical Research Sequencing Platform (CRSP) y el Laboratory for Molecular Pediatric Pathology (LaMPP) del Boston Children's Hospital. Las muestras tumorales se secuencian en el laboratorio de Broad y los datos se transfieren al Boston Children's Hospital, donde se analizan.

En el laboratorio de investigación clínica del Broad Institute se realiza la secuenciación del exoma completo con detección de variantes somáticas en pares de muestras tumorales-normales, lo que incluye la detección de variantes de un solo nucleótido (SNV) e indels. En pocas palabras, en la prueba se utiliza el ensayo de hibridación con fase de solución diseñado por Broad con el enriquecimiento de exoma de TWIST Bioscience (35 Mb de contenido de exoma) y la tecnología de secuenciación de lectura corta de Illumina.

Los datos se transfieren al Laboratory for Molecular Pathology (LaMPP) del Boston Children's Hospital para su revisión e interpretación. Se interpreta un subconjunto de los datos secuenciados:
[LISTA DE GENES, INCLUIDOS LOS IDENTIFICADORES DE TRANSCRIPCIÓN]

Las alteraciones genéticas se clasifican en cuatro niveles a partir de su significado clínico para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del cáncer, según los estándares y las pautas recomendadas por la Asociación de Patología Molecular, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica y el Colegio de Patólogos Estadounidenses.

Nivel I: biomarcadores que sirven para diagnosticar un tipo específico de tumor basándose en pautas profesionales o en estudios con poder estadístico consensuados por expertos; biomarcadores que dan información pronóstica de un tipo específico de tumor basándose en pautas profesionales o en estudios con poder estadístico consensuados por expertos; biomarcadores que pueden predecir la respuesta o la resistencia a tratamientos de un tipo específico de tumor basándose en pautas profesionales o en estudios con poder estadístico consensuados por expertos.

Nivel II: biomarcadores que indican el significado diagnóstico de un tipo específico de tumor basándose en estudios pequeños o que pueden contribuir al diagnóstico de una enfermedad por sí mismos, o junto con otros biomarcadores basándose en estudios pequeños o en algunos estudios de casos; biomarcadores que indican el significado pronóstico de un tipo específico de tumor basándose en estudios pequeños o que pueden contribuir al diagnóstico de una enfermedad por sí mismos, o junto con otros biomarcadores basándose en estudios pequeños o en algunos estudios de casos; biomarcadores que predicen la respuesta o la resistencia a tratamientos de un tipo específico de tumor o que sirven como criterios de inclusión en ensayos clínicos, o que muestran un significado clínico posible basándose en estudios preclínicos.

Nivel III: variantes de significado clínico incierto.

Nivel IV: variante benigna o posiblemente benigna (no se reportarán estas variantes).

Referencias:

1. Gnirke et al. Solution hybrid selection with ultra-long oligonucleotides for massively parallel targeted sequencing. *Nature Biotechnology* 27, 182 - 189 (2009).
2. Fisher et al. A scalable, fully automated process for construction of sequence-ready human exome targeted capture libraries. *Genome Biology* 12:R1 (2011).
3. Cibulskis et al. Sensitive detection of somatic point mutations in impure and heterogeneous cancer samples. *Nature Biotechnology* 31, 213–219 (2013).
4. Allen et al. Whole-exome sequencing and clinical interpretation of FFPE tumor samples to guide precision cancer medicine *Nature Medicine* 20. 682-8. (2014).
5. Li MM, Datto, M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimmeridou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diag*, 2017 Jan;19(1):4-23.

Información del laboratorio

Broad Clinical Research Sequencing Platform (CRSP), institución dirigida por Heidi Rhem, es un

laboratorio clínico acreditado por el Colegio de Patólogos Estadounidenses (CAP) con licencia otorgada por el estado de Massachusetts y registrado en los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid para proporcionar análisis según las regulaciones CLIA. N.º CLIA 22D2055652; N.º licencia de MA 5347; N.º CAP 8707596.

El análisis y la presentación de los datos los lleva a cabo la institución Laboratory for Molecular Pediatric Pathology (LaMPP) del Departamento de Patología del Boston Children's Hospital, supervisado por la Dra. Marian H. Harris, PhD (N.º CLIA 22D0001844), directora del LaMPP. Este laboratorio está regulado por las Enmiendas para el Mejoramiento de Laboratorios Clínicos (CLIA) de 1988 como entidad calificada para efectuar análisis clínicos de complejidad alta. Esta prueba no ha sido autorizada ni aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos. La FDA ha determinado que no son necesarias dicha autorización ni aprobación.