

Zentrum für Humangenetik Tübingen | Paul-Ehrlich-Str. 23 | D-72076 Tübingen

Dr. Richard Roe
Paul-Ehrlich-Straße 23
72076 Tübingen

| | |
|---------------------|-------------------------|
| Name | Doe, Jane (*TT.MM.JJJJ) |
| Geschlecht | weiblich |
| Patienten-ID | ##### |
| Befunddatum | TT.MM.JJJJ |
| Befund-ID | R##### |

CancerFusionRX Befund– Doe, Jane (*TT.MM.JJJJ)

Indikation **Kolorektales Karzinom**

ERGEBNIS

- **Nachweis einer therapierelevanten Fusion der Gene *TPM3* und *NTRK1*.**

Potenziell therapierelevante Fusionen/strukturelle Veränderungen:

| Gen | Funktionelle Klasse | Variante | Einfluss auf die Proteinfunktion | Therapie-Option zur Diskussion im MTB | EMA/FDA Zulassung | Zulassung in der vorliegenden Entität |
|--|---------------------------|---|----------------------------------|---------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| <i>TPM3-NTRK1</i> chr1:154142876- chr1:156844363 | Fusionsgen (Inversion) | <i>TPM3</i> Exon 8 (NM_152263.4) - <i>NTRK1</i> Exon 10 (NM_001012331.2) | aktivierend | NTRK-Inhibitor | EMA* & FDA* | EMA* & FDA* |

Der Einfluss der detektierten strukturellen Variante auf die Funktion des Proteins wurde basierend auf der aktuellen Datenlage in die Kategorien aktivierend/Funktion verändert, wahrscheinlich aktivierend/Funktion verändert oder unklar eingeteilt. Details hierzu entnehmen Sie bitte dem Methodenteil.

Zulassung: Nur diejenigen Organisationen, welche eine Zulassung für die jeweilige Therapieoption erteilt haben, werden hier aufgelistet. Ein Sternchen weist auf Zulassungseinschränkungen hin (Details entnehmen Sie bitte dem Anhang).

Zugelassene zielgerichtete Therapeutika (EMA/FDA), die unter Therapie-Option gelistet sind, sowie genauere Zulassungskriterien und Angaben zu möglichen Resistenzen, entnehmen Sie bitte der Tabelle im Anhang.

EMPFEHLUNG

Wir empfehlen Befunde molekulargenetischer Tumoranalysen in ein interdisziplinäres Tumorboard einzubringen.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich jederzeit gerne zur Verfügung.

Befund erstellt von: Dr. rer. nat. Vorname Nachname

Geprüft durch: Dr. rer. nat. Vorname Nachname

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Dr. rer. nat. Saskia Biskup

Dr. med. Friedmar Kreuz, M.A.

Fachärztin/Facharzt für Humangenetik

ERGÄNZENDE INFORMATIONEN

| | |
|-------------------------------|---|
| Auftrag | Somatische molekulargenetische Analyse aus Tumorgewebe: RNA-Fusions-Panel-Analyse STR, Bewertung der somatischen Varianten hinsichtlich klinischer Relevanz |
| Probenmaterial | Tumorgewebe: Probe des bekannten kolorektalen Karzinoms Probenentnahme TT.MM.JJJJ RNA-Isolierung aus FFPE-Material (FFPE-ID: XXXX/JJ) nach Makrodissektion mit geschätztem Tumorgehalt von 80 % (HE Färbung) |
| Probeneingang | TT.MM.JJJJ (Tumor-FFPE) |
| Strukturelle Varianten | <i>NTRK1</i> (NM_001012331.2), <i>NTRK2</i> (NM_006180.6), <i>NTRK3</i> (NM_001012338.3), <i>FGFR2</i> (NM_000141.5), <i>FGFR3</i> (NM_000142.5) |
| Methoden | RNA-Isolierung: Die Isolierung der Tumor-RNA wurde durch das Zentrum für Humangenetik Tübingen durchgeführt. Falls nötig wurde eine Makrodissektion durchgeführt. Die Begutachtung des Tumormaterials erfolgte durch einen Facharzt für Pathologie. Die pathologischen Leistungen (Bestätigung der histologischen Diagnose, Bestimmung des Tumorgehaltes) erfolgten in unserem Auftrag durch einen Facharzt für Pathologie. Die Leistungen der Pathologie gehören nicht zum Akkreditierungsumfang der ISO 15189. Probenqualität: Die Eignung einer Probe für molekulargenetische Analysen wird durch den Tumorgehalt und die Qualität des Ausgangsmaterials (z.B. chemische und physikalische Komponenten bei der Fixierung) beeinflusst (Arreaza et al., 2016 PMID: 27657050; Einaga et al., 2017, PMID: 28498833; Jones et al., 2019, PMID: 31061401). Sequenzierung: Es wurde RNA aus Tumorgewebe sequenziert. Fusionstranskripte wurden mittels in-solution-hybridization Technologie angereichert. Für Fusionstranskripte mit bekannten Bruchpunkten wurden Bruchpunkt-überspannende Sonden verwendet. Für Gene mit unbekanntem Bruchpunkten oder einer großen Zahl von möglichen Fusionspartnern wurde zur Anreicherung die kodierende Sequenz verwendet. Anschließend wurde mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung auf dem Illumina NovaSeq6000 System sequenziert. Bioinformatik: Die Sequenzierdaten wurden mit Illumina bcl2fastq2 aufbereitet. Mitsequenzierte Adaptersequenzen wurden mit Skewer entfernt und die so erhaltenen Sequenzen durch den STAR aligner gegen das humane Referenzgenom (hg19) aligniert. Fusionen wurden mittels STAR-Fusion (Haas et al., 2017) detektiert. Intragenische strukturelle Varianten in den Genen <i>EGFR</i> und <i>MET</i> wurden zusätzlich aus dem STAR output extrahiert. Genetische Datenauswertung: Die Sensitivität des Tests ist abhängig vom Tumorgehalt des Untersuchungsmaterials, der Probenqualität sowie der Datenmenge an sequenzierten Transkripten. Im vorliegenden Fall wurde mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine Datenmenge von 12,07 Gigabasen sequenziert. Der Datensatz reicht für die Detektion struktureller Veränderungen auf RNA Ebene aus. Variantenklassifizierung: Die Einteilung der Relevanz der beobachteten strukturellen Veränderungen auf die Funktion des entstehenden Fusionsproteins erfolgt basierend auf der aktuellen Datenlage (u. a. FASMIC, PubMed Recherche) in die Kategorien aktivierend/Funktion verändert, wahrscheinlich aktivierend/Funktion verändert oder |

unklar. Einteilung in „aktivierend“: Bekannt aktivierende strukturelle Varianten. Einteilung in „Funktion verändert“: Bekannt funktionsverändernde strukturelle Varianten. Varianten, die der Kategorie aktivierend/Funktion verändert zugeordnet wurden, besitzen eine gesicherte Evidenz der funktionellen Relevanz auf Proteinebene, die über funktionelle *in vivo/in vitro* Analysen gezeigt wurde. Einteilung in „wahrscheinlich aktivierend/Funktion verändert“: Ein Einfluss der strukturellen Variante auf die Funktion des entstehenden Fusionsproteins ist wahrscheinlich auf Grundlage der betroffenen Gene/Bruchpunktbereiche innerhalb dieser Gene (Literaturrecherche, Häufigkeit in Tumoren). Für diese strukturellen Varianten existieren keine funktionellen Daten. Einteilung in „unklar“: Eine genaue Einschätzung ist anhand der derzeit verfügbaren Daten nicht möglich.

Therapeutische Optionen: Für die Kategorisierung von Medikamenten in unterschiedliche Medikamentengruppen wurden die Informationen aus FDA, EMA und PubChem zusammengetragen. Zulassungsstatus und Limitationen wurden von drugs.com (FDA) und ema.europa.eu (EMA) übernommen.

Ist der Biomarker gemäß aktueller Leitlinien (NCCN und/oder ESMO) mit einem Nicht-Ansprechen, einem verminderten Ansprechen oder einer Resistenz gegenüber der angegebenen Medikamentenklasse in der vorliegenden Entität assoziiert, oder liegen in der aktuellen Literatur Daten für ein Nicht-Ansprechen, vermindertes Ansprechen oder eine Resistenz vor, werden entsprechende Medikamente mit einem Warnsymbol im Anhang versehen.

Die Probe hat die bei uns geltenden Qualitätskriterien nach Probeneingang und den jeweiligen analytischen Bearbeitungsschritten im Labor eingehalten.

Bei dem oben beschriebenen Verfahren handelt es sich um einen inhouse entwickelten und validierten Test (Laboratory developed test; LDT). Dabei wurde ein Mindestumorgehalt von 20 % zugrunde gelegt.

Bezüglich Mitteilung, Weitergabe und wissenschaftlicher Verwendung dieses Befundes gelten die Bestimmungen des GenDG.

ANHANG - IN FRAGE KOMMENDE MEDIKAMENTE

Wir weisen darauf hin, dass die hier erstellten Listen nur eine Auswahl an in Frage kommenden Medikamenten darstellen können. Die Aufzählung beschränkt sich zudem auf zielgerichtete Therapien und enthält keine gängigen Chemotherapien.

Zulassungen, welche die Tumorentität Ihrer Patientin betreffen, werden Blau hervorgehoben.

TPM3-NTRK1 Fusionsgen (Inversion), Exon 8 (NM_152263.4), Exon 10 (NM_001012331.2):

Mögliche Therapien/Medikamente für das Fusionsgen TPM3-NTRK1

| Medikament | Tumorentität | Zulassung | Zulassung beschränkt auf Biomarker/Sonstiges | Zulassung in Kombination mit weiterem Wirkstoff |
|---|--------------|-----------|---|---|
| Larotrectinib NTRK-Inhibitor | Neoplasie | EMA | NTRK gene fusion adult and paediatric patients, solid tumours, locally advanced, metastatic or inoperable, no other satisfactory treatment options | |
| | | FDA | NTRK gene fusion adult and paediatric patients, solid tumors, metastatic or inoperable, no satisfactory alternative treatments or progress following treatment | |
| Entrectinib NTRK-Inhibitor ROS1-Inhibitor ROS1/ALK-Inhibitor | Neoplasie | EMA | NTRK gene fusion adult and paediatric patients 12 years of age and older with solid tumors, locally advanced or metastatic disease or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, no prior treatment with a NTRK inhibitor, no satisfactory treatment options | |
| | | FDA | NTRK gene fusion adult and pediatric patients 12 years of age and older with solid tumors, metastatic disease or surgical resection is likely to result in severe morbidity, progression following treatment or no satisfactory alternative therapy | |