

AZ ÚJGENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS (NGS) NYÚJTOTTA LEHETŐSÉGEK A MINDENNAPI MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKÁBAN

Bödör Csaba



Semmelweis Egyetem
Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,
Molekuláris Diagnosztika Részleg

Szakmai Program I.



AZ ÚJGENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS (NGS) NYÚJTOTTA LEHETŐSÉGEK A MINDENNAPI MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKÁBAN

Szakmai program:

- 14:00-14:10 Bödör Csaba: *Bevezető, A Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet újgenerációs szekvenálási (NGS) infrastruktúrájának bemutatása.*
- 14:15-14:30 Bödör Csaba: *Átfogó genomikai profilozás ('500 génes NGS vizsgálat'): útmutató a vizsgálatok kéréséhez és az eredmények értelmezéséhez, eddigi eredmények.*
- 14:40-15:00 Kajtár Béla: *Útmutató az NGS adatok klinikai értelmezéséhez és az azonosított variánsok jelentőségének megítéléséhez.*
- 15:00-15:10 Csóka Monika: *Klinikai esetbemutatás (NGS-vezérelt terápiaválasztás a gyermekonkológiában).*
- 15:10-15:20 Diszkusszió/Kávészünet

Szakmai Program II.

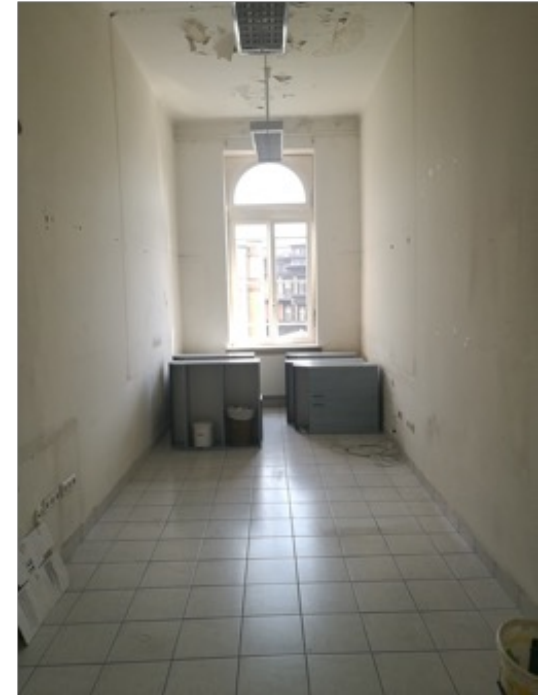
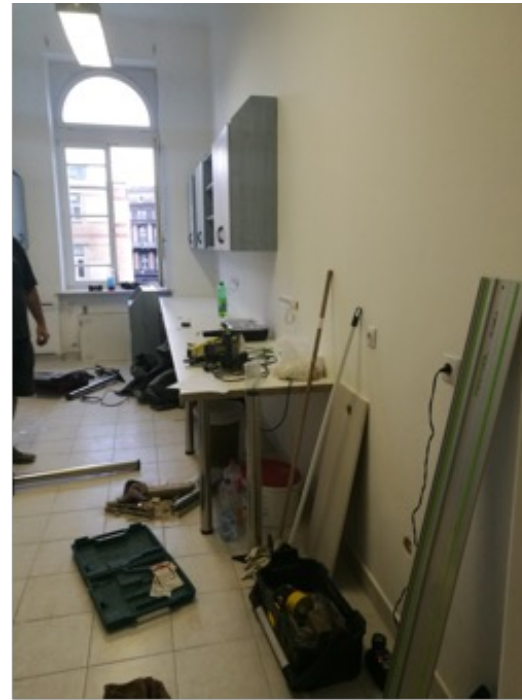


AZ ÚJGENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS (NGS) NYÚJTOTTA LEHETŐSÉGEK A MINDENNAPI MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKÁBAN

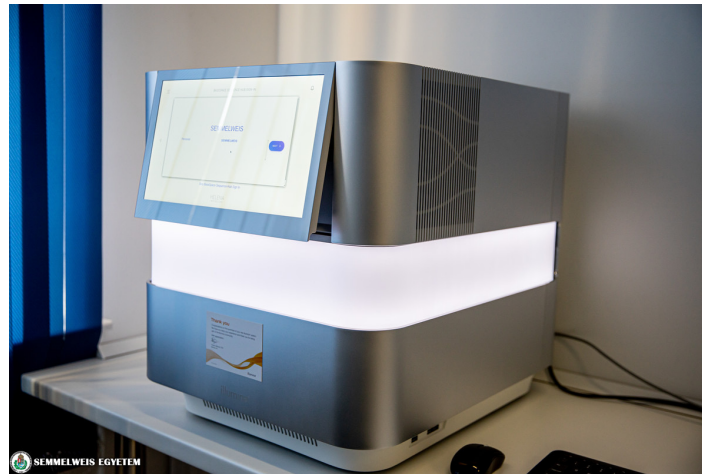
Szakmai program:

- 15:20-15:35 Papp Gergő: *NGS és monogénes vizsgálatok alkalmazása a nem kissejtes tüdőrák és egyéb daganatok diagnosztikájában ('50-200 génes NGS')*
- 15:45-15:55 Moldvay Judit: *Klinikai esetbemutatás (nem kissejtes tüdőrák)*
- 16:00-16:10 Csonka Katalin: *Szomatikus és csíravonalbeli BRCA1/2 mutációk vizsgálata NGS alkalmazásával*
- 16:15-16:25 Baghy Kornélia: *Újgenerációs szekvenálás szerepe az öröklődő daganatszindrómák esetében, túl a BRCA1/2 géneken*
- 16:25-16:45 Diszkusszió

Újgenerációs szekvenálási infrastruktúra kiépítése



Újgenerációs szekvenálási infrastruktúra kiépítése



NextSeq2000 (Illumina)



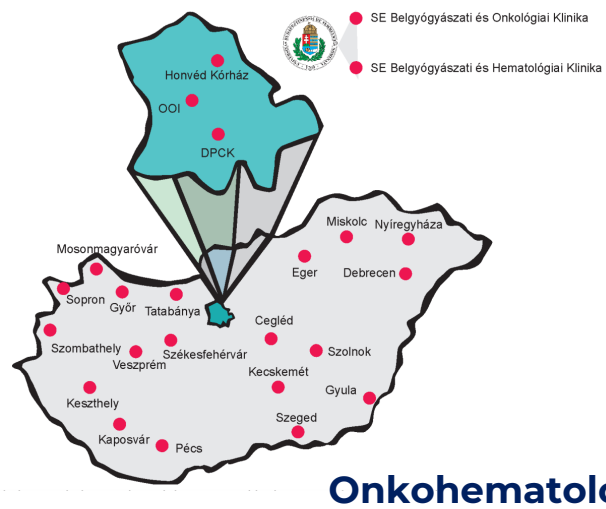
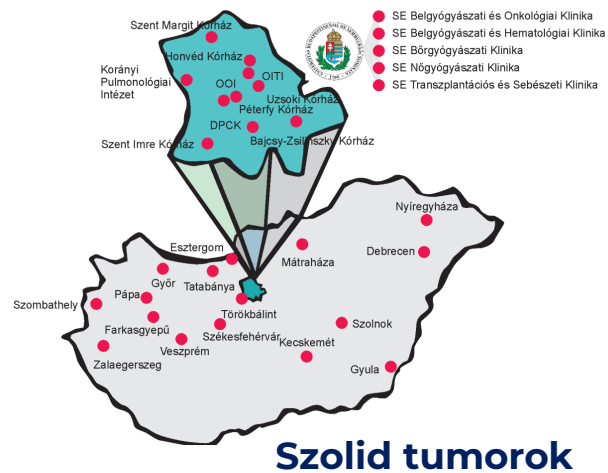
MiSeq (Illumina)



PROGRAM
FINANCED FROM
THE NRDI FUND



Molekuláris Diagnosztikai Facilitás, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet



MOLECULAR ONCOHEMATOLOGY
MTA-SE LENDÜLET RESEARCH GROUP



H-CEMM
TRANSLATIONAL
MEDICINE



**National Health
Insurance Fund**



**NATIONAL RESEARCH, DEVELOPMENT
AND INNOVATION OFFICE
HUNGARY**



Újgenerációs szekvenálás (NGS) a mindennapi gyakorlatban

**Komprehenzív
Genomikai Profilozás
(TSO500)**



**NSCLC tesztelés
(TST170)**

170 gén



**BRCA1/BRCA2
(Ampliseq)**

Szomatikus és germline



**Hereditary Cancer Panel
(Trusight)**

113 gén, daganatszindrómák



**PedLeuk Hu Profiling
(PanCancer, Custom)**



**TP53 tesztelés
(+BTK/PLCG2/BCL2)
(NGS, ddPCR)**



**MRD mérés
(Invivoscribe)**



**Lymphoma Panelek
(Kutatás)**

FL: 174 genes
DLBCL: 274 genes



Újgenerációs szekvenálás (NGS) a mindennapi gyakorlatban

**Komprehenzív
Genomikai Profilozás
(TSO500)**



**NSCLC tesztelés
(TST170)**

170 gén



**BRCA1/BRCA2
(Ampliseq)**

Szomatikus és germline



**Hereditary Cancer Panel
(Trusight)**

113 gén, daganatszindrómák



Dr. Bedics Gábor



Császár Krisztina



Dr. Papp Gergő



Dr. Csonka Katalin



Dr. Baghy Kornélia

Újgenerációs szekvenálás (NGS) a mindennapi gyakorlatban



Baghy Kori



Csonka Katalin



Papp Gergő



Regős Eszter



Egedi Krisztina



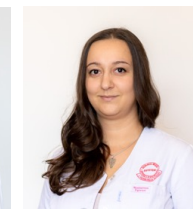
Moravcsik Éva



Kiss Richárd



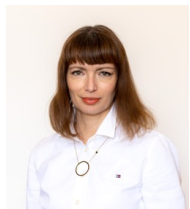
Presztolanszki
Natasa



Kapczár Dóra



Bedics Gábor



Császár Krisztina



Hegyi Lajos



Zajta Erik



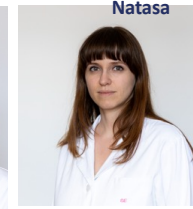
Barta Bettina



Dankó Titanilla



Bóha Éva



Tajti Judit



Zajta Erik



Horváth Róbert



Vángor Móni



Alpár Donát



Bekő Anna



Bátaí Bence



Kotmayer Lili



Lévay Luca



Gróf Stefánia



Kenéz Lili



László Tamás



Péterffy
Borbála



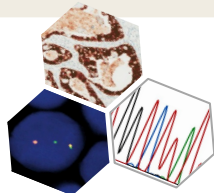
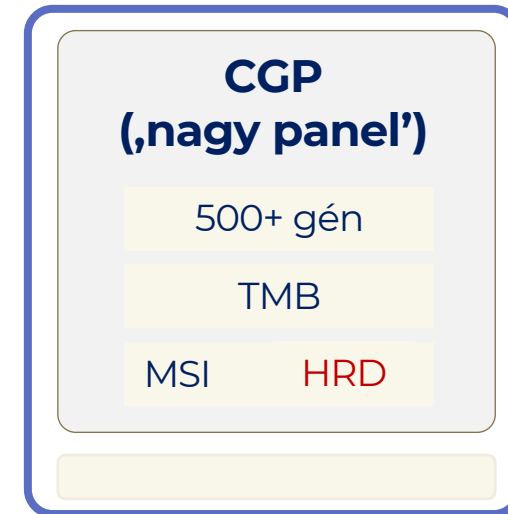
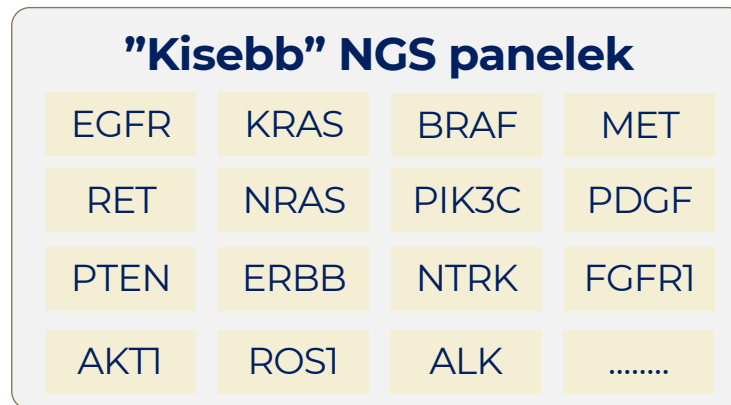
Bedics Gábor



Varga Luca

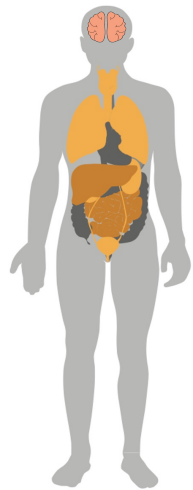
Prediktív Biomarkerek Vizsgálata - Szemléletváltás

- Vizsgálandó biomarkerek növekvő száma
- Komplex és agnosztikus biomarkerek megjelenése (TMB, MSI, NTRK, HRD)

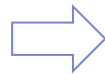


Komprehenzív Genomikai Profilozás (CGP)

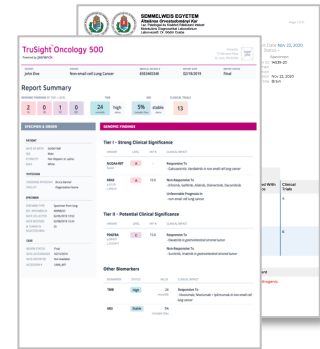
Prediktív biomarkerek azonosítása korszerű NGS technológia és klinikai döntéstámogató szoftverek alkalmazásával



DNS és RNS egyidejű analízise



Újgenerációs szekvenálás



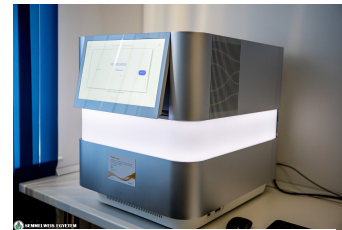
Teljeskörű molekuláris profil

Myriad
genetics

illumina®

TruSight™
Oncology 500
HRD

TruSight™
Oncology 500



illumina®

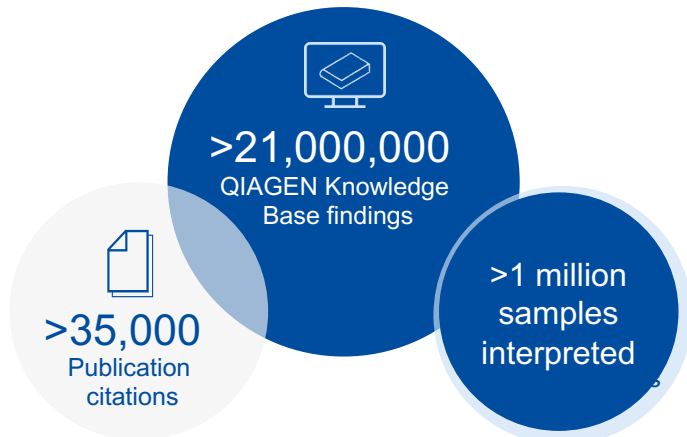
pierian dx

QIAGEN Clinical Insight

Bioinformatika
Klinikai Interpretáció

Klinikai Interpretáció (Döntéstámogató Rendszerek - AI)

QIAGEN Clinical Insight (QCI) Interpret



| Knowledge Base update frequency | |
|---------------------------------|-----------|
| Clinical trials | Weekly |
| FDA/EMA labels | Weekly |
| Primary literature | Weekly |
| Guidelines (e.g., NCCN, ESMO) | Quarterly |
| Databases | Quarterly |

PIERIANdx Clinical Genomics Workspace (CGW)



| gén | kópiaszám | variáns típus |
|--------|-----------|-------------------------------------|
| ERBB2* | 4.19 | patogén amplifikáció |
| BRCA1 | 4.25 | ismeretlen jelentőségű amplifikáció |
| SP56B2 | 3.99 | ismeretlen jelentőségű amplifikáció |

| gén | variáns | VAF* | variáns típus | hivatkozás |
|-------|----------------------|--------------------------|------------------------------------|------------|
| ATM | c.12297.C p.N410A | 50.0% (gnomAD=0.41%) | patogén pontmutáció | COSSM21825 |
| FGFR3 | c.871.G.A p.V291M | 48.0% (gnomAD=0.001%) | ismeretlen jelentőségű pontmutáció | - |



Drug Labels



1,250+ somatic genes curated
100,000+ inferencing rules
10 Mb+ sequence coverage
25 million+ published articles

CPG ('500 génes NGS'): Vizsgálatkérés Menete



**Patológiai és Kísérleti
Rákkutató Intézet**

SEMMELWEIS EGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

EN DE

mit keres?

RÓLUNK > OKTATÁS > POSZTGRADUÁLIS OKTATÁS > PHD DIAGNOSZTIKA > KUTATÁS KAPCSOLAT HÍREK **VIZSGÁLATKÉRÉS >**

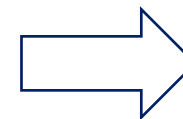
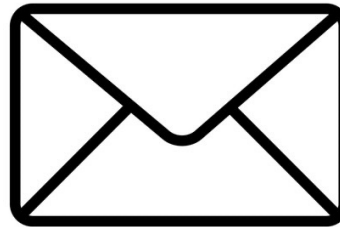
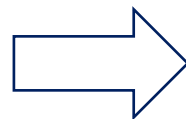
Nyitólap / Diagnosztikai profilok / Általános vizsgálatkérők /

500 GÉNES NGS VIZSGÁLAT (TSO500)

<https://semmelweis.hu/patologia1/diagnosztika-profilok/vizsgalatkeres/tso500/>

TSO500 KÉRŐLAP

**Előzetes kezelések
Korábbi genetikai
vizsgálatok
Szövetteni lelet**



molekularis.onkoteam@neak.gov.hu

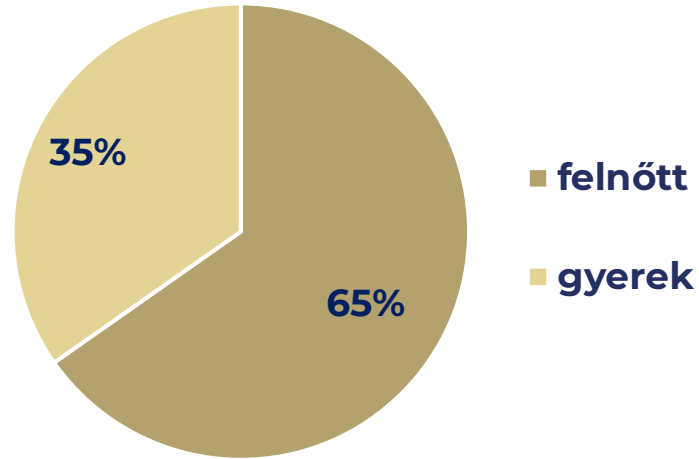
MOLEKULÁRIS LABOR

**Vizsgálati minta
Kérőlap
Ambuláns kérés**

Péntekenként 13:00, online
Felterjesztő klinikus részt vehet

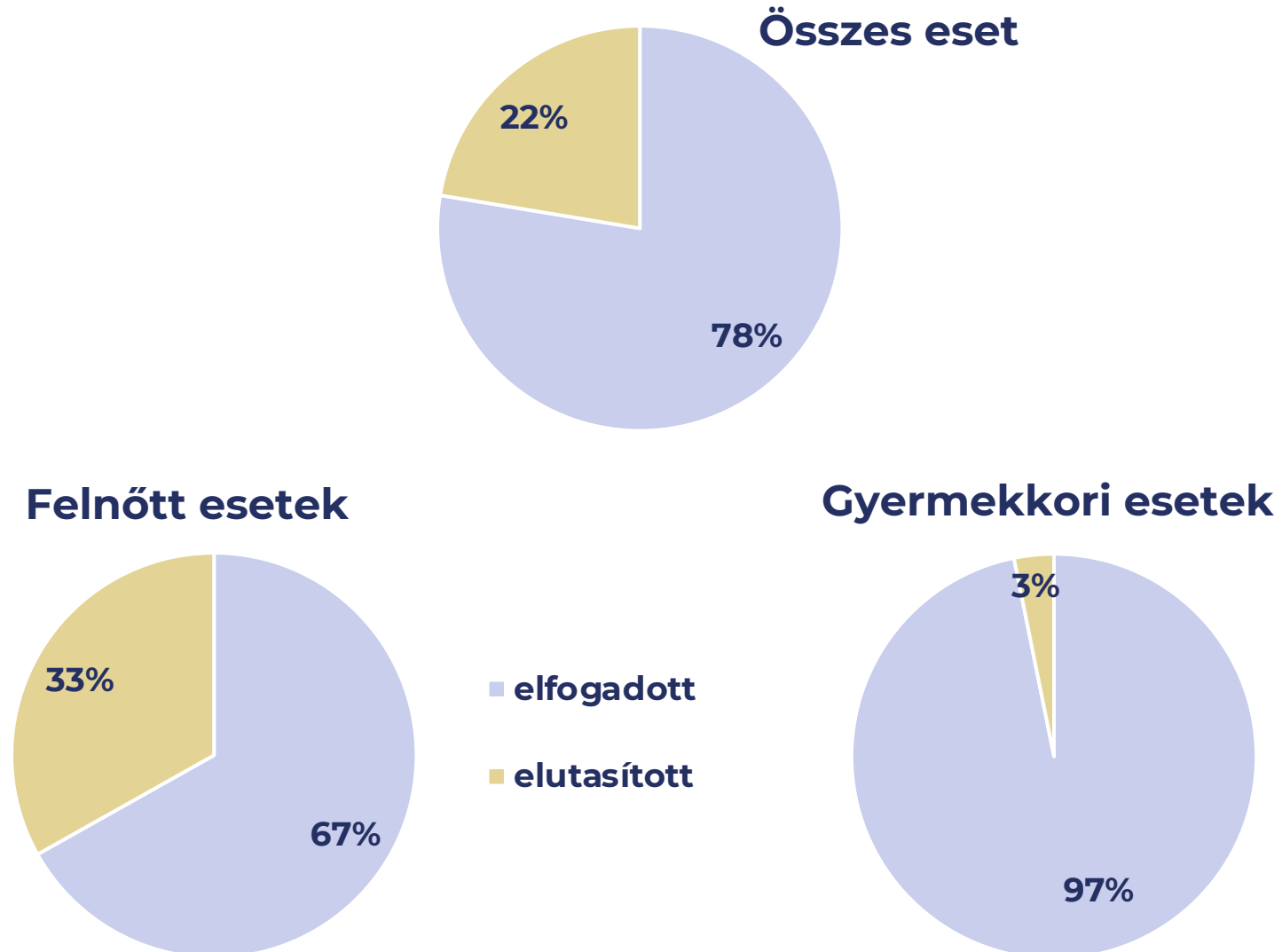
CPG ('500 génes NGS'): Országos Molekuláris Onkoteam

- 2022 január 1 óta: összesen 544 eset tárgyalása (25% gyermekkori leukémia)



CPG ('500 génes NGS'): Országos Molekuláris Onkoteam

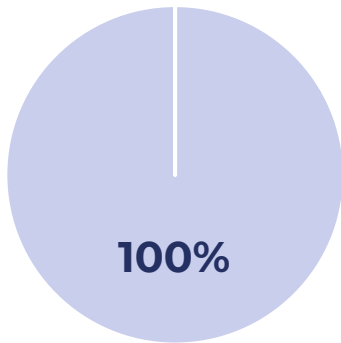
- 2022 január 1 óta: összesen 544 eset tárgyalása



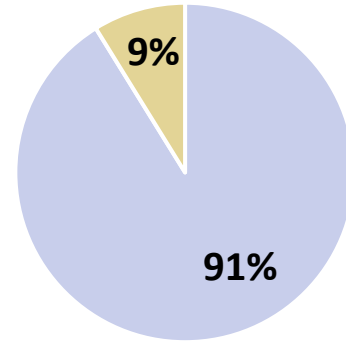
CPG ('500 génes NGS'): Országos Molekuláris Onkoteam

- 2022 január 1 óta: összesen 544 eset tárgyalása

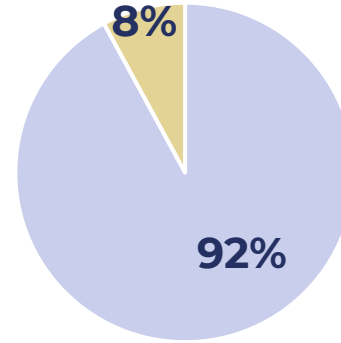
Agytumorok



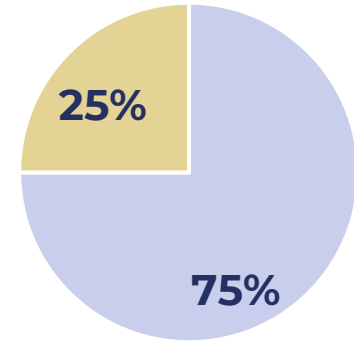
Hematológia



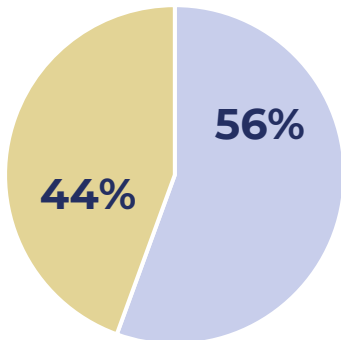
Lágyrésztumor



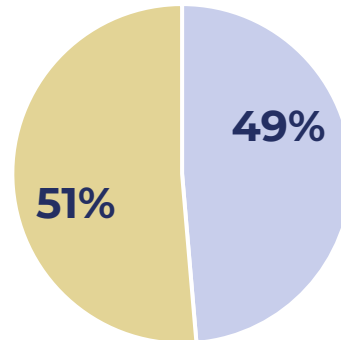
Nőgyógyászat



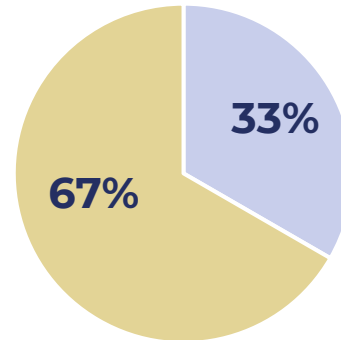
Pancreas



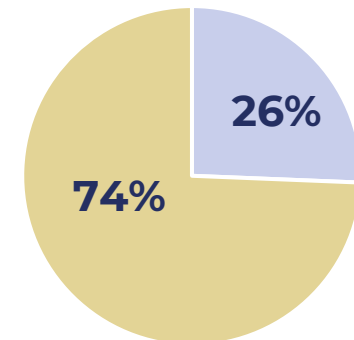
CRC



Cholangio cc.



Emlő



CPG ('500 génes NGS'): Országos Molekuláris Onkoteam

“Mikor (ne) kérjem ?!”

ALAPFELTÉTEL

ECOG 0-1

Több mint 6 hónap várható túlélés
Kezelési lehetőségek kimerülőben

PRIMEREN ÉRDEMES ELVÉGEZNI

- Ritka daganatok
- Gyerekkori tumorok
- Hematológiai kórképek, leukémiák
- Idegrendszeri daganatok
- Lágyszöveti sarcomák
- CUP

ÁLTALÁBAN A KEZELÉS KÉSŐBBI SZAKASZÁBAN

- Kezelési lehetőségek kimerülőben, jó állapotú beteg
- TMB érték prediktív
- Standard terápiák sikertelensége

“TÍPUSHIBÁK”

- Hiányzó PD-L1, MSI adat
- Hiányzó BRCA státusz
- Korábbi kezelések és genetikai vizsgálatok pontos megadása
- Cholangiocellularis cc, CRC, NSCLC tipikusan kisebb panel

KISPANEL vs NAGYPANEL

- TMB érték
- HRD score
- Bizonytalan diagnózis pontosítása
- Negatív kisebb léptékű vizsgálatok

ESMO AJÁNLÁS AZ NGS MINDENNAPI ALKALMAZÁSÁRA

- Mikor ajánlott NGS alkalmazása / Milyen panel?
- Rutin diagnosztikus/kutatási/egyéni beteg szempont
- Különböző variánsok evidenciaszintje és várható klinikai hasznosulás
- Ritka variánsok azonosításának esélye
- Betegek megfelelő tájékoztatása
- Akadémiai központok szerepe az új ismeretek létrehozásában



REVIEW

Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group

F. Mosele¹, J. Remon², J. Mateo³, C. B. Westphalen⁴, F. Barlesi¹, M. P. Lolkema⁵, N. Normanno⁶, A. Scarpa⁷, M. Robson⁸, F. Meric-Bernstam⁹, N. Wagle¹⁰, A. Stenzinger¹¹, J. Bonastre^{12,13}, A. Bayle^{1,12,13}, S. Michiels^{12,13}, I. Bièche¹⁴, E. Rouleau¹⁵, S. Jezdic¹⁶, J-Y. Douillard¹⁶, J. S. Reis-Filho¹⁷, R. Dienstmann¹⁸ & F. André^{1,19,20*}

Multigene NGS testing **recommended**



Lung*



Prostate



Cholangio-carcinoma



Ovary



CUP

Multigene NGS testing **may be considered**, taking into account relative cost



Colon

TMB testing **recommended** (pending drug access)



NET†



Salivary



Thyroid



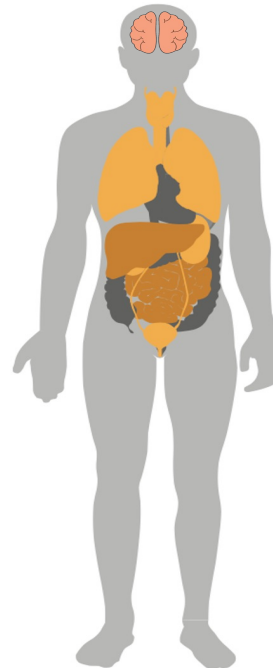
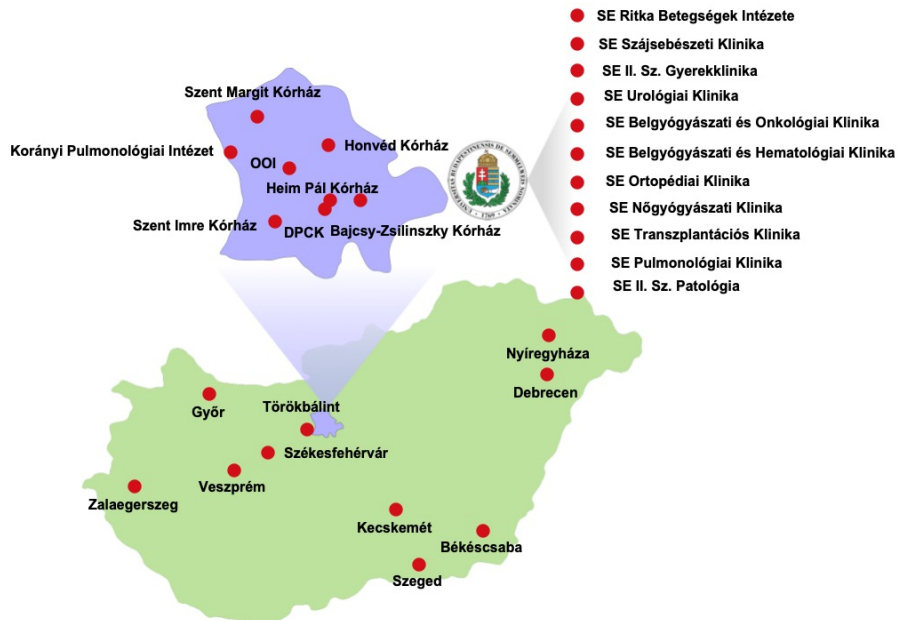
Cervical



Vulvar

Komprehenzív Genomikai Profilozás (CGP), SE adatok

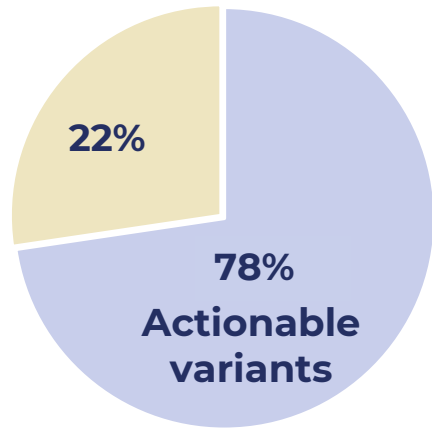
- Semmelweis Pilot Study (Nov-2020 – Dec-2021)
- NEAK: 2022. januárja óta



| Tumortípus | Szám |
|-------------------------------|------------|
| Nőgyógyászati | 46 |
| Tüdő | 27 |
| Központi Idegrendszer | 29 |
| CRC | 34 |
| Lágyrész | 23 |
| Hematológiai | 5 |
| Pancreas | 19 |
| Endokrin | 21 |
| Emlő | 25 |
| Urológia | 9 |
| Gyomor | 6 |
| Gyermekekori daganatok | 150 |
| Egyéb | 55 |
| Összesen | 449 |

| Tumortípus | Szám |
|-----------------------|------------|
| Központi Idegrendszer | 56 |
| Lágyrész | 40 |
| Endokrin | 6 |
| Egyéb | 48 |
| Összesen | 150 |

Variáns Klasszifikáció és Interpretáció



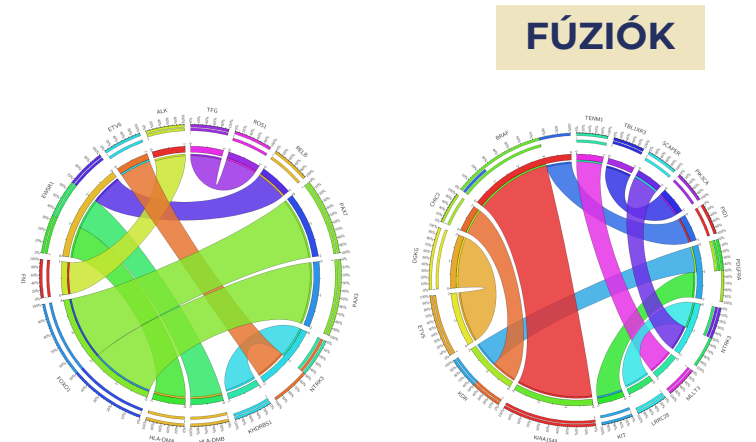
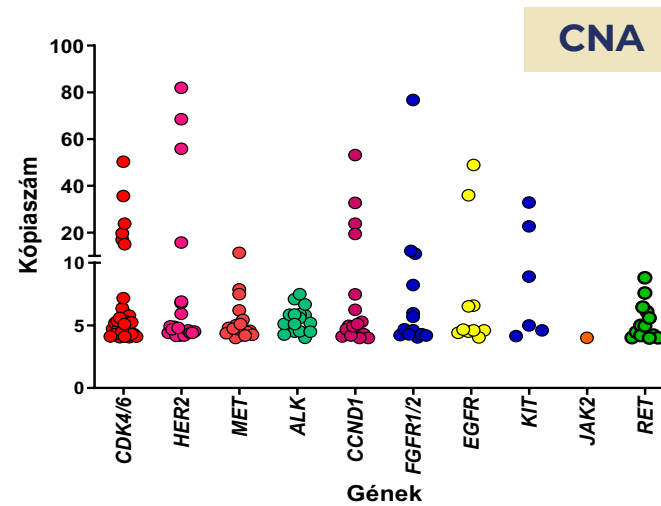
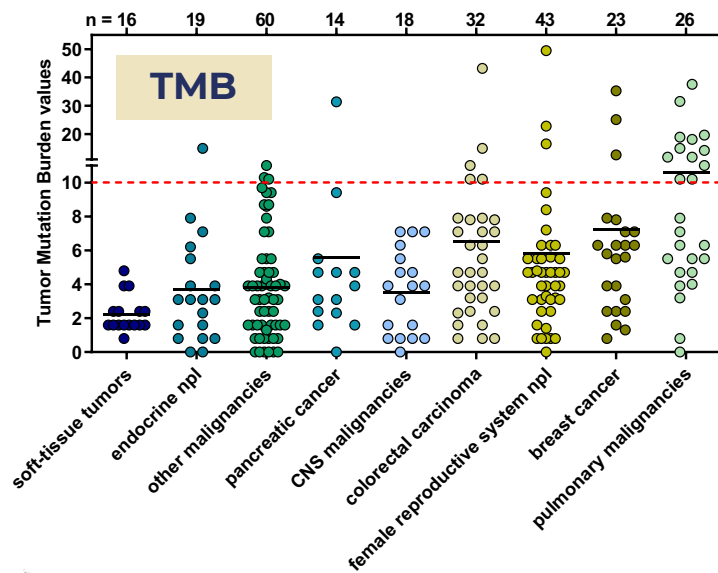
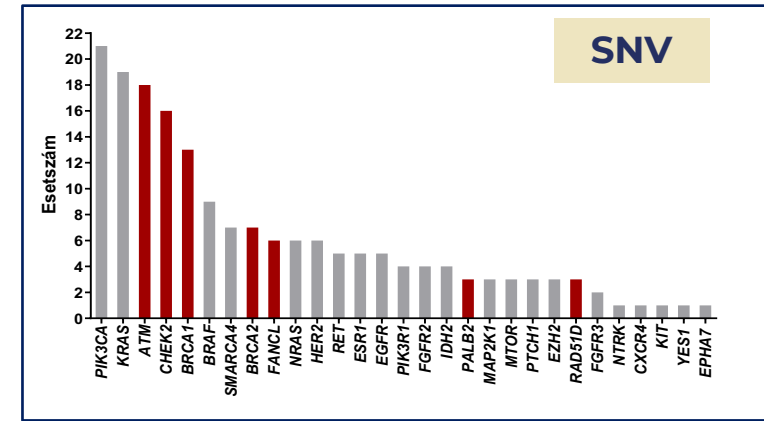
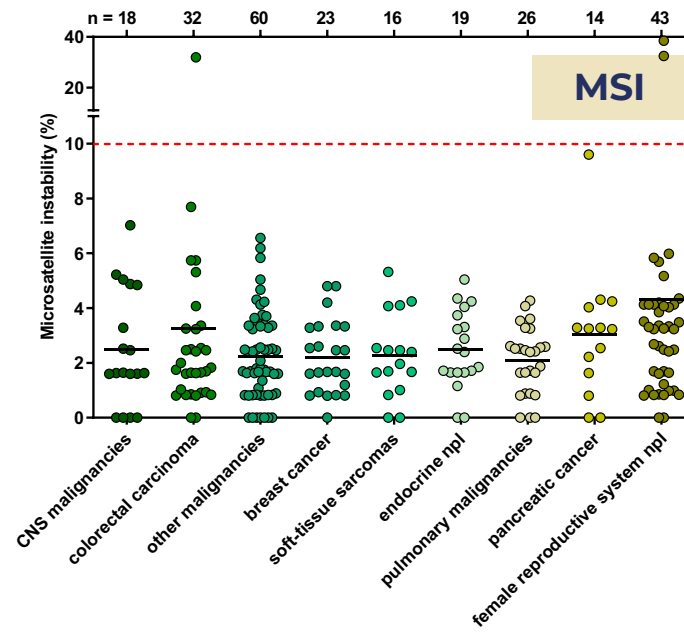
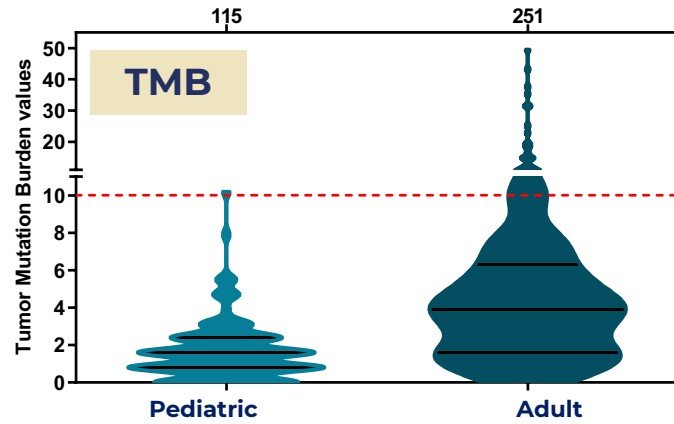
**Nem feltétlenül jelent
klinikailag alkalmazható
terápiát !!**

ACMG

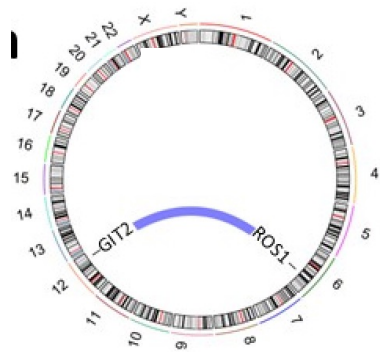
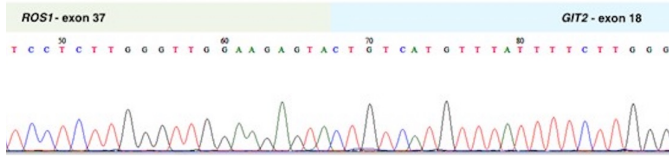
AMP

ESCAT

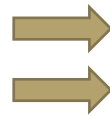
Komplex Genomikai Adatok



Génfúziók (saját adatok)

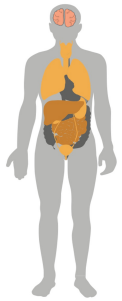


Entrectinib terápia
Erlotinib terápia



| Fúziós gén | Entitás |
|----------------------|--|
| FGFR3-TACC3 | tüdő adenocarcinoma |
| SCAPER-NTRK3 | diffúz középvonali pontin glioma |
| KHDRBS1-NTRK3 | angiosarcoma |
| KIAA1549-BRAF | recidív pilocytás astrocytoma |
| EWSR1-FLI1 | Ewing sarcoma |
| CCDC6-RET | papilláris pajzsmirigycarcinoma |
| NCOA4-RET | papilláris pajzsmirigycarcinoma |
| EZR-ROS1 | tüdő adenocarcinoma |
| ETV6-NTRK | infantilís fibrosarcoma |
| PID1-BRAF | pilocytás astrocytoma |
| TIMM23B-RET | papilláris pajzsmirigycarcinoma |
| FN1-ALK | inflammatorikus myofibroblastos tumor |
| TFG-NTRK1 | papilláris pajzsmirigycarcinoma |
| KLHL7-NTRK3 | neuroblastoma |
| ETV6-NTRK3 | lymphangiomatosis |
| PLEKHH2-ALK | mesenchymalis neoplasia |
| TPM3-ALK | inflammatorikus myofibroblastos tumor |
| UBAP2L-ALK | inflammatorikus myofibroblastos tumor |
| IL6R-ALK | inflammatorikus myofibroblastos tumor |
| BRAF-KIAA1549 | pilocytás astrocytoma |
| SND1-BRAF | pancreas adenocarcinoma |
| TFG-ROS1 | inflammatorikus myofibroblastos tumor |
| KIT-PDGFR | diffúz középvonali pontin glioma |
| PAX3-FOXO1 | alveolaris rhabdomyosarcoma |
| FGFR3-TACC | colorectalis carcinoma |
| ST7-MET | diffúz középvonali pontin glioma |
| EWSR1-CREB1 | gastrointestinalis világossejtes carcinoma |
| ROS1-GIT2 | non-Langerhans cell histiocytosis |
| EGFR-RAD51 | pulmonary adenocarcinoma cerebellar metastasis |
| EWSR1-ERG | differenciálatlan high-grade sarcoma |
| ABL1-PRDM12 | synovialis sarcoma |
| JAK2-PIPOX | angiomatoid fibrous hystiocytoma |
| EWSR1-NFATC2 | kis kereksejtes sarcoma |
| TPR-NTRK1 | vese orsósejtes tumor |
| KDR-CHIC2 | diffúz középvonali pontin glioma |

Összefoglalás



523 gén mutációs státusza

55 gén esetében génfúziók

Mikroszatellita instabilitás (MSI)

Tumor mutációs terhelés (TMB)

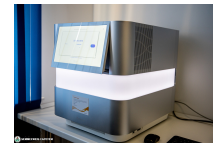
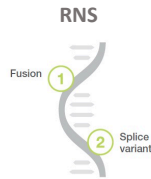
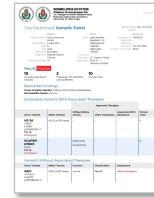
DNS és RNS egyidejű vizsgálata



Új-generációs szekvenálás



Teljeskörű molekuláris profil



illumina®

Clinical Insight

pierian^{dx}

Bioinformatika csoport
Klinikai interpretáció



**Megfelelő gyógyszer
elérés (off label)**

**Klinikai vizsgálatok
elérhetősége**

Vizsgálati minta

Interpretáció

Indikáció

Minőségbiztosítás

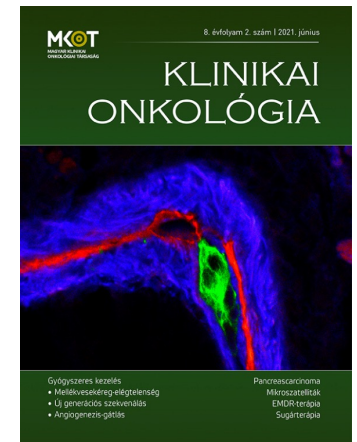
Kltsg.hatékonyság

Betegkommunikáció



2021; XCVI. 3:301-620.

<https://www.sem-melweiskiado.hu/termekek/folyoiratok/orvoskepzes>



2021, 8: 103.

2021, 8: 247.

2020, 7: 315.