

NGS ÉS MONOGÉNES VIZSGÁLATOK ALKALMAZÁSA A NEM-KISSEJTES TÜDŐRÁK ÉS EGYÉB DAGANATOK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

50-200 GÉNES NGS PANELEK

Papp Gergő



SEMMELWEIS
UNIVERSITY 1769



H-CEMM
TRANSLATIONAL
MEDICINE

Semmelweis Egyetem
Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,
Molekuláris Diagnosztika Részleg

Prediktív Biomarkerek Vizsgálata - Szemléletváltás

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

"Monogénés vizsgálatok"

ALK	EGFR
ROS1	KRAS
PD-L1	BRAF

"Kisebb" NGS panelek

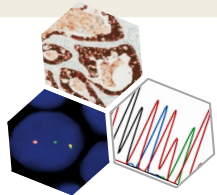
EGFR	KRAS	BRAF	MET
RET	NRAS	PIK3C	PDGF
PTEN	ERBB	NTRK	FGFR1
AKT1	ROS1	ALK

CGP (,nagy panel')

500+ gén

TMB

MSI **HRD**



Molekuláris diagnosztikai vizsgálataink

TÜDŐ PANEL

ALK	EGFR
ROS1	KRAS
PD-L1	BRAF
EGFR T790M	ALK reziszt.

PANELEKEN KÍVÜLI VIZSGÁLATOK

EGFR	KRAS	BRAF	NRAS	PIK3C
PD-L1	ERBB	NTRK	ALK	ROS1
EGFR T790M	ALK rezisztencia			
TST-170 NGS	Hereditary cancer (113 gén)			

BRCA1/2 NGS

emlőcc.	ovarium cc.
pancreas cc.	prostata cc.
szűrés (családi halmozódás)	

COLORECTALIS PANEL

KRAS	PIK3C	ERBB
NRAS	MSI IHC	
BRAF	EGFR IHC	

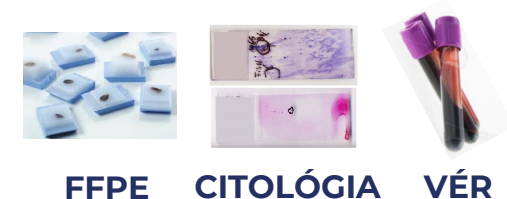
VÍRUS PANEL

EBV	BKV	CMV
-----	-----	-----

Alkalmazott módszerek:



Vizsgálati minták:



170 génes NGS bevezetése a diagnosztikába



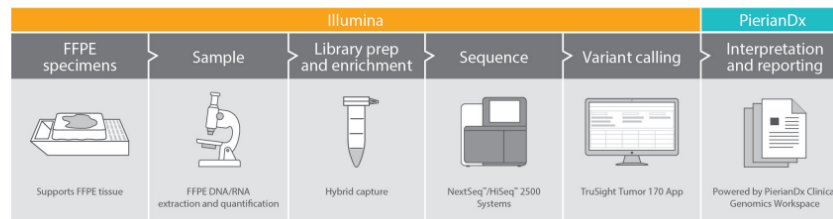
TruSight™ Tumor 170

A comprehensive next-generation sequencing assay that targets DNA and RNA variants from the same formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor sample.

- szolid tumor specifikus panel
- FFPE mintákhoz (alacsony input)
- DNS: **155 gén (SNV, inszerciók, deléciók)**

Génlista: SNV-k, inszerciók, deléciók

AKT1	BRIP1	CREBBP	FANCI	FGFR2	JAK3	MSH3	PALB2	RAD51D	TSC1
AKT2	BTK	CSF1R	FANCL	FGFR3	KDR	MSH6	PDGFRA	RAD54L	TSC2
AKT3	CARD11	CTNNB1	FBXW7	FGFR4	KIT	MTOR	PDGFRB	RB1	VHL
ALK	CCND1	DDR2	FGF1	FLT1	KMT2A	MUTYH	PIK3CA	RET	XRCC2
APC	CCND2	DNMT3A	FGF2	FLT3	KRAS	MYC	PIK3CB	RICTOR	
AR	CCNE1	EGFR	FGF3	FOXL2	MAP2K1	MYCL1	PIK3CD	ROS1	
ARID1A	CD79A	EP300	FGF4	GEN1	MAP2K2	MYCN	PIK3CG	RPS6KB1	
ATM	CD79B	ERBB2	FGF5	GNA11	MCL1	MYD88	PIK3R1	SLX4	
ATR	CDH1	ERBB3	FGF6	GNAQ	MDM2	NBN	PMS2	SMAD4	
BAP1	CDK12	ERBB4	FGF7	GNAS	MDM4	NF1	PPP2R2A	SMARCB1	
BARD1	CDK4	ERCC1	FGF8	HNF1A	MET	NOTCH1	PTCH1	SMO	
BCL2	CDK6	ERCC2	FGF9	HRAS	MLH1	NOTCH2	PTEN	SRC	
BCL6	CDKN2A	ERG	FGF10	IDH1	MLL3	NOTCH3	PTPN11	STK11	
BRAF	CEBPA	ESR1	FGF14	IDH2	MPL	NPM1	RAD51	TERT	
BRCA1	CHEK1	EZH2	FGF23	INPP4B	MRE11A	NRAS	RAD51B	TET2	
BRCA2	CHEK2	FAM175A	FGFR1	JAK2	MSH2	NRG1	RAD51C	TP53	



170 génes NGS bevezetése a diagnosztikába



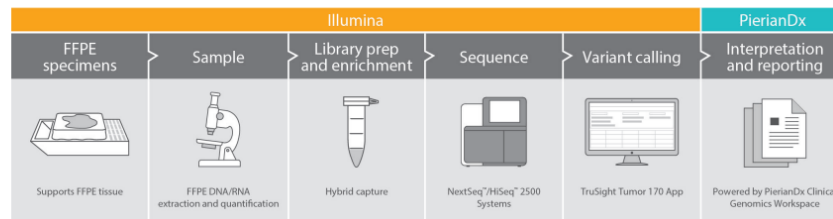
TruSight™ Tumor 170

A comprehensive next-generation sequencing assay that targets DNA and RNA variants from the same formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor sample.

- szolid tumor specifikus panel
- FFPE mintákhoz (alacsony input)
- DNS: **155 gén (SNV, inszerciók, deléciók)**

Génlista: SNV-k, inszerciók, deléciók

AKT1	BRIP1	CREBBP	FANCI	FGFR2	JAK3	MSH3	PALB2	RAD51D	TSC1
AKT2	BTK	CSF1R	FANCL	FGFR3	KDR	MSH6	PDGFRA	RAD54L	TSC2
AKT3	CARD11	CTNNB1	FBXW7	FGFR4	KIT	MTOR	PDGFRB	RB1	VHL
ALK	CCND1	DDR2	FGF1	FLT1	KMT2A	MUTYH	PIK3CA	RET	XRCC2
APC	CCND2	DNMT3A	FGF2	FLT3	KRAS	MYC	PIK3CB	RICTOR	
AR	CCNE1	EGFR	FGF3	FOXL2	MAP2K1	MYCL1	PIK3CD	ROS1	
ARID1A	CD79A	EP300	FGF4	GEN1	MAP2K2	MYCN	PIK3CG	RPS6KB1	
ATM	CD79B	ERBB2	FGF5	GNA11	MCL1	MYD88	PIK3R1	SLX4	
ATR	CDH1	ERBB3	FGF6	GNAQ	MDM2	NBN	PMS2	SMAD4	
BAP1	CDK12	ERBB4	FGF7	GNAS	MDM4	NF1	PPP2R2A	SMARCB1	
BARD1	CDK4	ERCC1	FGF8	HNF1A	MET	NOTCH1	PTCH1	SMO	
BCL2	CDK6	ERCC2	FGF9	HRAS	MLH1	NOTCH2	PTEN	SRC	
BCL6	CDKN2A	ERG	FGF10	IDH1	MLLT3	NOTCH3	PTPN11	STK11	
BRAF	CEBPA	ESR1	FGF14	IDH2	MPL	NPM1	RAD51	TERT	
BRCA1	CHEK1	EZH2	FGF23	INPP4B	MRE11A	NRAS	RAD51B	TET2	
BRCA2	CHEK2	FAM175A	FGFR1	JAK2	MSH2	NRG1	RAD51C	TP53	



Monogénés vizsgálataink génlistája

170 génes NGS bevezetése a diagnosztikába



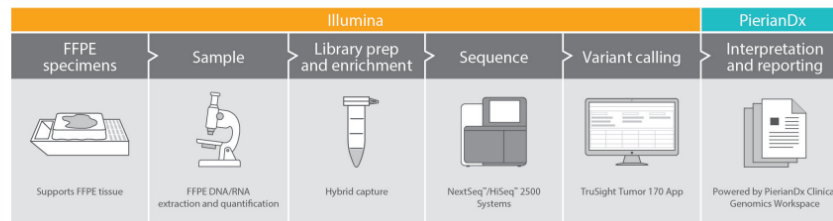
TruSight™ Tumor 170

A comprehensive next-generation sequencing assay that targets DNA and RNA variants from the same formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor sample.

- szolid tumor specifikus panel
- FFPE mintákhoz (alacsony input)
- DNS: **155 gén (SNV, inszerciók, deléciók)**

Génlista: SNV-k, inszerciók, deléciók

AKT1	BRIP1	CREBBP	FANCI	FGFR2	JAK3	MSH3	PALB2	RAD51D	TSC1
AKT2	BTK	CSF1R	FANCL	FGFR3	KDR	MSH6	PDGFRA	RAD54L	TSC2
AKT3	CARD11	CTNNB1	FBXW7	FGFR4	KIT	MTOR	PDGFRB	RB1	VHL
ALK	CCND1	DDR2	FGF1	FLT1	KMT2A	MUTYH	PIK3CA	RET	XRCC2
APC	CCND2	DNMT3A	FGF2	FLT3	KRAS	MYC	PIK3CB	RICTOR	
AR	CCNE1	EGFR	FGF3	FOXL2	MAP2K1	MYCL1	PIK3CD	ROS1	
ARID1A	CD79A	EP300	FGF4	GEN1	MAP2K2	MYCN	PIK3CG	RPS6KB1	
ATM	CD79B	ERBB2	FGF5	GNA11	MCL1	MYD88	PIK3R1	SLX4	
ATR	CDH1	ERBB3	FGF6	GNAQ	MDM2	NBN	PMS2	SMAD4	
BAP1	CDK12	ERBB4	FGF7	GNAS	MDM4	NF1	PPP2R2A	SMARCB1	
BARD1	CDK4	ERCC1	FGF8	HNF1A	MET	NOTCH1	PTCH1	SMO	
BCL2	CDK6	ERCC2	FGF9	HRAS	MLH1	NOTCH2	PTEN	SRC	
BCL6	CDKN2A	ERG	FGF10	IDH1	MLL3	NOTCH3	PTPN11	STK11	
BRAF	CEBPA	ESR1	FGF14	IDH2	MPL	NPM1	RAD51	TERT	
BRCA1	CHEK1	EZH2	FGF23	INPP4B	MRE11A	NRAS	RAD51B	TET2	
BRCA2	CHEK2	FAM175A	FGFR1	JAK2	MSH2	NRG1	RAD51C	TP53	



Monogénés vizsgálataink génlistája

További lényeges prediktív/prognosztikus gének

170 génes NGS bevezetése a diagnosztikába



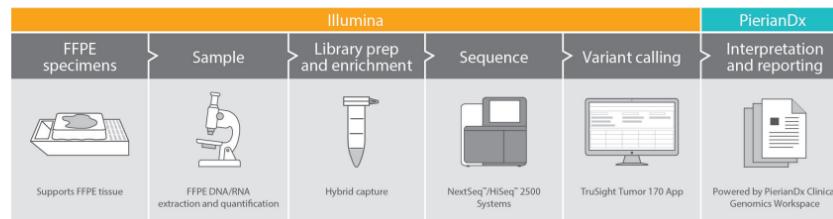
TruSight™ Tumor 170

A comprehensive next-generation sequencing assay that targets DNA and RNA variants from the same formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor sample.

- szolid tumor specifikus panel
- FFPE mintákhoz (alacsony input)
- DNS: 155 gén (SNV, inszerciók, deléciók)
- DNS: **59 gén (kópiaszám változások)**

Génlista: kópiaszám változások

AKT2	ERBB3	FGF9	NRG1
ALK	ERCC1	FGFR1	PDGFRA
AR	ERCC2	FGFR2	PDGFRB
ATM	ESR1	FGFR3	PIK3CA
BRAF	FGF1	FGFR4	PIK3CB
BRCA1	FGF10	JAK2	PTEN
BRCA2	FGF14	KIT	RAF1
CCND1	FGF19	KRAS	RET
CCND3	FGF2	LAMP1	RICTOR
CCNE1	FGF23	MDM2	RPS6KB1
CDK4	FGF3	MDM4	TFRC
CDK6	FGF4	MET	
CHEK1	FGF5	MYC	
CHEK2	FGF6	MYCL1	
EGFR	FGF7	MYCN	
ERBB2	FGF8	NRAS	



Kópiaszám interpretáció: CNV>5

FISH validáció!

170 génes NGS bevezetése a diagnosztikába

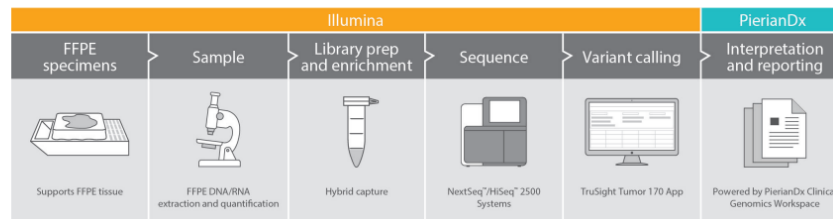


TruSight™ Tumor 170

A comprehensive next-generation sequencing assay that targets DNA and RNA variants from the same formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor sample.

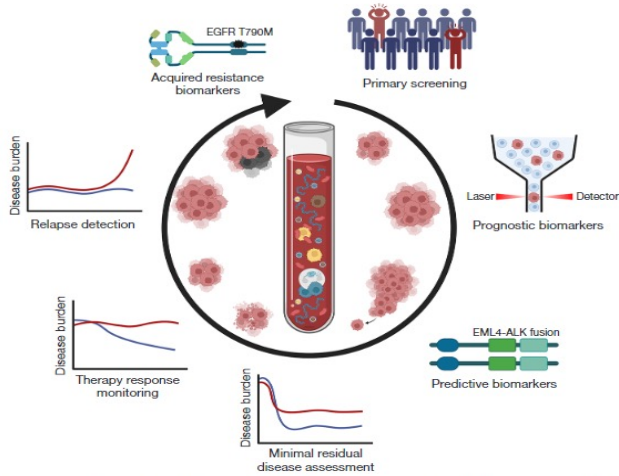
- szolid tumor specifikus panel
- FFPE mintákhoz (alacsony input)
- DNS: 155 gén (SNV, inszerciók, deléciók)
- DNS: 59 gén (kópiaszám változások)
- RNS: **55 gén (fúziók, splice variánsok)**
- MSI✓, TMB✗

Génlista: fúziók			
ABL1	ETS1	KMT2A (MLL)	PIK3CA
AKT3	ETV1	MET	PPARG
ALK	ETV4	MLLT3	RAF1
AR	ETV5	MSH2	RET
AXL	EWSR1	MYC	ROS1
BCL2	FGFR1	NOTCH1	RPS6KB1
BRAF	FGFR2	NOTCH2	TMPRSS2
BRCA1	FGFR3	NOTCH3	
BRCA2	FGFR4	NRG1	
CDK4	FLI1	NTRK1	
CSF1R	FLT1	NTRK2	
EGFR	FLT3	NTRK3	
EML4	JAK2	PAX3	
ERBB2	KDR	PAX7	
ERG	KIF5B	PDGFRA	
ESR1	KIT	PDGFRB	



Liquid biopsia alapú vizsgálataink

Rezisztencia/progresszió monitorozása



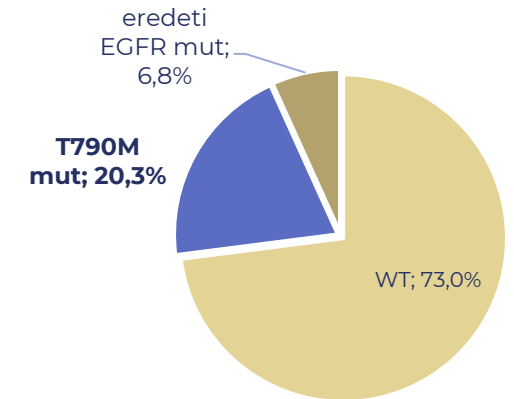
NSCLC EGFR

T790M	L858R
L861Q	ex19 del
G719X	

NSCLC ALK

G1202R	G1269A
L1196M	C1156Y
I1171T/N/S	

EGFR p.T790M ddPCR (2022; n=74)



Tomasik B. et al, Transl Lung Cancer Res 2023

Célozható biomarkerek azonosítása

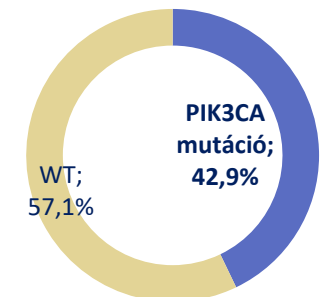
NSCLC egyéb

KRAS p.G12C
BRAF p.V600E
EGFR mutációk

emlő cc. PIK3CA

H1047X	E545X
E542K	N345K
C420R	

PIK3CA mutációk emlő cc. n=42



Információk: Molekuláris diagnosztika



Patológiai és Kísérleti
Rákkutató Intézet

SEMMELWEIS EGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

EN

DE

mit keres?

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

Nyitólap / Diagnosztikai profilok / Általános vizsgálatkérők /

SZOLID TUMOROK ÉS VÍRUSDIAGNOSZTIKA

MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKA (NEM HEMATOLÓGIAI ANYAGOK ESETÉN)

A Molekuláris Patológia laboratóriumunk DNS- és RNS-alapú vizsgálatok teljes sorát végzi szervspecifikus panelek és ilyen paneleken kívüli vizsgálatok formájában is. A vizsgálatok közül egyre nagyobb teret nyernek a korszerű, újgenerációs szekvenálás (NGS) alapú eljárások.

A laboratórium által nyújtott vizsgálatok listája a [vizsgálati kérvénylapon](#) található.

A perifériás vérből történő, potenciálisan csírvonalbeli (öröklődő), daganatos megbetegedés kialakulására hajlamosító variánsokat azonosító vizsgálatok eredménye kizárólag klinikai genetikussal való konzultáció keretén belül ismerhető meg.

E vizsgálatokhoz (BRCA1/2 és öröklődő daganatszindróma ('Hereditary Cancer Panel')) a vizsgálati kérvény mellett feltétlenül szükséges a [beteg beleegyező](#)

Információk: Molekuláris diagnosztika



Patológiai és Kísérleti
Rákkutató Intézet

SEMELWEIS EGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

EN DE

mit keres?

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

Nyitólap / Diagnosztikai profilok / Általános vizsgálatkérők /

SZOLID TUMOROK ÉS VÍRUSDIAGNOSZTIKA

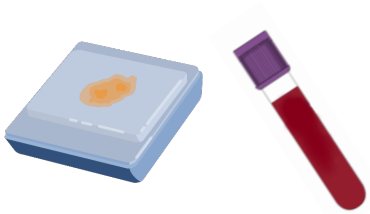
Nőgyógyászati eredetű daganatokból indokolt molekuláris vizsgálatok

TSO500 NGS panel	PCR	daganatból	klinikai megítélés esetén, néha, főleg sarcomák, egyéb ritka daganatok esetén a diagnózist is segítheti
TSO500+HRD NGS panel	PCR	daganatból	homológ rekombináns repair státusz megítélésére BRCA negatív high-grade ovariumcarcinomákból
Trusight Hereditary NGS panel	PCR	vérből	perifériás vérből, örökletes daganat gyanúja esetén (pl. Lynch-sy; BRCA; DICER1-sy; FH, SMARCA4, STK11, TSC1-2, APC)
BRCA1,2	PCR	daganatból	minden high-grade ovarium carcinomából, legfőképp high-grade serosus carcinomákból
BRCA1,2	PCR	vérből	BRCA pozitív daganat esetén
BRAF	IHC, PCR	daganatból	low-grade serosus ovariumcarcinomák (kb. 5%-ban BRAF V600E mutáció)
mismatch repair státusz	IHC	daganatból	-ÖSSZES endometrium carcinomából (lehetőleg curettage-ból!) -Ovarium endometrioid és világossejtes carcinomái
mikroszatellita instabilitás	PCR	daganatból	Nőgyógyászati eredetű carcinomákban ritkán hasznos, az IHC sokkal jobban alkalmas az MMR-d/MSI daganatok azonosítására. Esetleg erős klinikai gyanú esetén érdemes PCR-vizsgálatot kérni, ha a mismatch repair IHC-k nem konkluzívek.
POLE mutációanalízis	PCR	daganatból	endometrium carcinomák, meghatározott irányelvek szerint (Optimálisan minden esetből. Ahol nem feltétlenül érdemes: curettage esetén: low-grade endometrioid carcinoma, ami mismatch repair proficiens és nem mutat aberráns p53 expressziót; hysterectomia esetén: pT1a low-grade endometrioid endometrium cc, LVSI nélkül)
HER2	IHC, FISH	daganatból	-endometrium carcinomák: molekuláris klasszifikáció használata esetén minden p53mut csoportba tartozó carcinomából; molekuláris klasszifikáció nélkül: legalább minden serosus carcinomából és carcinosarcomából. -cervix: gastricus típusú adenocarcinomák. -vulva: extramammaris Paget-kór invázióval
ALK	IHC, FISH	daganatból	inflammatorikus myofibroblastos tumor
PD-L1	IHC	daganatból	elsősorban cervix, vulva carcinomák
NTRK	IHC, FISH	daganatból	potenciálisan minden daganatból lehet, de carcinomákban nagyon ritkán van NTRK érintettség

MMR-d: mismatch repair deficiens, MSI: mikroszatellita instabil

Rókus András jóvoltából

Összegzés, záró gondolatok



- **Megfelelő mennyiségű, minőségű minta** elengedhetetlen (FFPE/citológia)
- TST170 NGS előnye a prediktív **ritka variánsok** (pl. fúziók) kimutatása
- TST170 NGS javasolt **NSCLC** és **cholangiocellularis cc.** esetén
- 2023 május **GenQA** NSCLC körvizsgálat: **TST170 alapú** vizsgálat (eredmények később)



- Liquid biopszia: **rezisztencia mutációk** igazolása
- Liquid **EGFR/T790M körvizsgálat** 2021: 100%-os teljesítmény
- **Liquid NGS beállítása** közeli terv

Elérhetőség: papp.gergo@semmelweis.hu

+3630-353-0575

Köszönetnyilvánítás

- Dankó Titanilla, Hegyi Lajos
- Bedics Gábor, Baghy Kornélia
- Császár Krisztina, Egedi Krisztina
- Moravcsik Éva, Barta Bettina
- Regős Eszter, Pápay Judit, Sághi Márton
- Bödör Csaba



**KÖSZÖNÖM A
FIGYELMET!**

