



Iván Bustillo Chams, MD
ONCOLOGIA CLINICA - MEDICINA INTERNA
RM 08 -934/2006
TEL 367-2600 Ext.7901

NOMBRE: KELLY MEZA FECHA: 10/02/2020

CC:

SE SOLICITA:

1. ATEZOLIZUMAB AMPOLLA. APLICAR 840 MG IV CADA 21 DIAS

Dr. Iván Bustillo Chams
ONCOLOGO CLINICO

FIRMA: _____

IVÁN BUSTILLO CHAMS, MD





Iván Bustillo Chams, MD
ONCOLOGIA CLINICA - MEDICINA INTERNA
RM 08 -934/2006
TEL 367-2600 Ext.7901

NOMBRE: KELLY MEZA FECHA: 10/02/2020

CC:

SE SOLICITA:

1. ATEZOLIZUMAB AMPOLLA. APLICAR 840 MG IV CADA 21 DIAS

Dr. Iván Bustillo Chams
ONCOLOGO CLINICO

FIRMA: _____

IVÁN BUSTILLO CHAMS, MD



5/2/2020

Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas



CONSULTA DATOS DE PRODUCTOS



Registro ☒ Clasificación ATC ☐

Grupo: BIOLOGICOS	Producto: Tecentriq
<input checked="" type="radio"/> Por nombre del Producto <input type="radio"/> Por Registro Sanitario <input type="radio"/> Por Principio Activo Expediente:	
Ingrese parte del nombre de producto (minimo 3 caracteres)	

Por favor, introduzca la palabra que se muestra a continuacion:

g36fd

g36fd

Nueva Imagen

Buscar

Nueva Consulta

Para ver información detallada del producto, haga click en el número de expediente.

Su búsqueda enlistó 1 registros para el grupo **BIOLOGICOS** Fecha/Hora sistema: 2020/02/05 17:23

Expediente Sanitario	Nombre del Producto	Registro sanitario	Estado Registro	Fecha Vencimiento	Modalidad	Titular(es)
20145962	TECENTRIO®	INVIMA 2019MBT-0000003	Vigente	2024-12-27	IMPORTAR Y VENDER	F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD.

ABOUT THE TEST FoundationOne®CDx is a next-generation sequencing (NGS) based assay that identifies genomic findings within hundreds of cancer-related genes.

PATIENT

DISEASE Breast invasive ductal carcinoma (IDC)
NAME Meza Mercado, Kelly Yohana
DATE OF BIRTH 21 January 1981
SEX Female
MEDICAL RECORD # Not given

PHYSICIAN

ORDERING PHYSICIAN HENAO MEJIA, CLAUDIA MARIA
MEDICAL FACILITY FUNDACION SANTA FE DE BOGOTA
ADDITIONAL RECIPIENT None
MEDICAL FACILITY ID 315879
PATHOLOGIST Provided, Not

SPECIMEN

SPECIMEN SITE Soft Tissue
SPECIMEN ID MP-186-D-19 (190L 19919)
SPECIMEN TYPE Block
DATE OF COLLECTION 30 October 2019
SPECIMEN RECEIVED 13 January 2020

Sensitivity for the detection of copy number alterations is reduced due to sample quality.

Biomarker Findings

Microsatellite status - MS-Stable

Tumor Mutational Burden - 1 Muts/Mb

Genomic Findings

For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

FGF3 amplification

FGF4 amplification

TP53 C275F

3 Disease relevant genes with no reportable alterations: *ERBB2*, *BRCA1*, *BRCA2*

☐ Therapies with Clinical Benefit

☐ Clinical Trials

☐ Therapies with Lack of Response

BIOMARKER FINDINGS

Microsatellite status - MS-Stable

Tumor Mutational Burden - 1 Muts/Mb

ACTIONABILITY

No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section

No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section

No therapies or clinical trials are associated with the Genomic Findings for this sample.

If you have questions or comments about this result, please contact your Foundation Medicine customer support representative.

Phone: 1-888-988-3639

Online: foundationmedicine.com

Email: client.services@foundationmedicine.com

GENOMIC FINDINGS WITH NO REPORTABLE THERAPEUTIC OR CLINICAL TRIALS OPTIONS

For more information regarding biological and clinical significance, including prognostic, diagnostic, germline, and potential chemosensitivity implications, see the Genomic Findings section.

FGF3 - amplification p. 3 **TP53** - C275F p. 4
FGF4 - amplification p. 3

NOTE Genomic alterations detected may be associated with activity of certain approved therapies; however, the agents listed in this report may have varied clinical evidence in the patient's tumor type. Therapies and the clinical trials listed in this report may not be complete and exhaustive. Neither the therapeutic agents nor the trials identified are ranked in order of potential or predicted efficacy for this patient, nor are they ranked in order of level of evidence for this patient's tumor type. This report should be regarded and used as a supplementary source of information and not as the single basis for the making of a therapy decision. All treatment decisions remain the full and final responsibility of the treating physician and physicians should refer to approved prescribing information for all therapies.

Therapies contained in this report may have been approved by the US FDA.

ORDERED TEST # ORD-0732446-01

BIOMARKER FINDINGS

BIOMARKER

Microsatellite status

RESULT
MS-Stable

POTENTIAL TREATMENT STRATEGIES

On the basis of clinical evidence, MSS tumors are significantly less likely than MSI-H tumors to respond to anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors¹⁻³, including approved therapies nivolumab and pembrolizumab⁴. In a retrospective analysis of 361 patients with solid tumors treated

with pembrolizumab, 3% were MSI-H and experienced a significantly higher ORR compared with non-MSI-H cases (70% vs. 12%, $p=0.001$)⁵.

FREQUENCY & PROGNOSIS

No MSI was observed in two large scale analyses of breast cancer samples⁶⁻⁷. However, in Lynch syndrome-related breast cancer, MSI has been reported in 51-85% of cases⁸⁻¹³. A prospective study observed increased MSI following chemotherapy treatment, and MSI is associated with incidence of secondary tumors¹⁴.

FINDING SUMMARY

Microsatellite instability (MSI) is a condition of

genetic hypermutability that generates excessive amounts of short insertion/deletion mutations in the genome; it generally occurs at microsatellite DNA sequences and is caused by a deficiency in DNA mismatch repair (MMR) in the tumor¹⁵. Defective MMR and consequent MSI occur as a result of genetic or epigenetic inactivation of one of the MMR pathway proteins, primarily MLH1, MSH2, MSH6, or PMS2¹⁵⁻¹⁷. This sample is microsatellite-stable (MSS), equivalent to the clinical definition of an MSS tumor: one with mutations in none of the tested microsatellite markers¹⁸⁻²⁰. MSS status indicates MMR proficiency and typically correlates with intact expression of all MMR family proteins^{15,17,19-20}.

BIOMARKER

Tumor Mutational Burden

RESULT
1 Muts/Mb

POTENTIAL TREATMENT STRATEGIES

On the basis of clinical evidence in solid tumors, increased TMB may be associated with greater sensitivity to immunotherapeutic agents, including anti-PD-L1²¹⁻²³ and anti-PD-1 therapies²¹⁻²⁴. Higher TMB has corresponded with increased ORR and OS from treatment with immune checkpoint inhibitors in pan-tumor studies²¹⁻²⁴. Analyses across several solid tumor types have identified that patients with higher TMBs ($\geq 16-20$ Muts/Mb) achieved greater clinical benefit using PD-1/PD-L1 monotherapy, compared with patients treated with chemotherapy²⁵ or those with lower TMBs²². Additionally, higher TMB is significantly associated with improved OS with immune checkpoint inhibitor treatment for patients with advanced cancer across 9 solid tumor types²¹.

However, the KEYNOTE 158 trial found significant improvement in ORR in a large cohort of patients with a TMB of ≥ 10 Muts/Mb compared with those with TMBs < 10 across multiple solid tumor types, with similar findings observed in the KEYNOTE 028 and 012 trials²⁴. Together, these studies suggest that patients with TMB ≥ 10 Muts/Mb may derive clinical benefit from PD-1/PD-L1 inhibitors.

FREQUENCY & PROGNOSIS

Invasive breast ductal carcinoma harbors a median TMB of 3.6 mutations per megabase (mut/Mb), and 1.4% of cases have high TMB (> 20 mut/Mb)²⁶. The Breast Invasive Carcinoma TCGA analysis reported an average (non-silent) mutation load of 0.84 mut/Mb for luminal A tumors, 1.38 mut/Mb for luminal B tumors, 2.05 mut/Mb for HER2-enriched tumors, and 1.68 mut/Mb for basal-like tumors²⁷. In breast cancer, TMB is significantly higher in recurrent versus primary tumors and CDH1-mutated versus CDH1-wildtype tumors²⁸. Higher frequencies of TMB high (> 20 Mut/mb) have also been reported in metastatic invasive lobular carcinomas (8.9%) compared to metastatic invasive ductal carcinomas (1.6%)²⁸. In estrogen receptor-positive breast cancer, increased mutation load ($>$ mean of 1.25

mut/Mb) associated with shorter OS (HR of 2.02) in an analysis of the TCGA data²⁹. In another study, the number of mutated genes associated with higher tumor grade³⁰. Although the number of mutated genes did not correlate with OS by multivariate analysis, cases with 22 or more mutated genes had significantly worse OS than cases with fewer than 22 mutated genes (HR of 4.6)³⁰.

FINDING SUMMARY

Tumor mutational burden (TMB, also known as mutation load) is a measure of the number of somatic protein-coding base substitution and insertion/deletion mutations occurring in a tumor specimen. TMB is affected by a variety of causes, including exposure to mutagens such as ultraviolet light in melanoma³¹⁻³² and cigarette smoke in lung cancer³³⁻³⁴, mutations in the proofreading domains of DNA polymerases encoded by the POLE and POLD1 genes³⁵⁻³⁹, and microsatellite instability (MSI)^{35,38-39}. This sample harbors a TMB level associated with lower rates of clinical benefit from treatment with PD-1- or PD-L1-targeting immune checkpoint inhibitors compared with patients with tumors harboring higher TMB levels, based on several studies in multiple solid tumor types²²⁻²³.

ORDERED TEST # ORD-0732446-01

GENOMIC FINDINGS

GENE

FGF3

ALTERATION

amplification

POTENTIAL TREATMENT STRATEGIES

There are no targeted therapies that directly address genomic alterations in FGF3. Inhibitors of FGF receptors, however, are undergoing clinical

trials in a number of different cancers. Limited data suggest that pan-FGFR inhibitors show activity in FGF amplified cancers; following treatment with a selective pan-FGFR inhibitor, a patient with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and amplification of 11q13 (FGF3, FGF4, FGF19) and 12p13 (FGF6 and FGF23) experienced a radiologic CR⁴⁰.

FREQUENCY & PROGNOSIS

FGF3 lies in a region of chromosome 11q13 that also contains FGF19, FGF4, and CCND1, the latter

gene encoding cyclin D1, a key regulator of cell cycle progression. This chromosomal region is frequently amplified in a diverse range of malignancies⁴¹.

FINDING SUMMARY

FGF3 encodes fibroblast growth factor 3, a growth factor that plays a central role in development of the inner ear. Germline mutations in FGF3 give rise to an autosomal recessive syndrome characterized by microdontia, deafness, and complete lack of inner ear structures⁴².

GENE

FGF4

ALTERATION

amplification

POTENTIAL TREATMENT STRATEGIES

FGF4 amplification and overexpression was associated with cell sensitivity to the multikinase inhibitor sorafenib in preclinical studies⁴³⁻⁴⁴ and amplification of FGF4/FGF3 in HCC significantly correlated with patient response to sorafenib ($p=0.006$)⁴³. Limited data suggest that pan-FGFR inhibitors show activity in FGF amplified cancers; following treatment with a selective pan-FGFR inhibitor, a patient with head and neck squamous

cell carcinoma (HNSCC) and amplification of 11q13 (FGF3, FGF4, FGF19) and 12p13 (FGF6 and FGF23) experienced a radiologic CR⁴⁰.

FREQUENCY & PROGNOSIS

FGF4 lies in a region of chromosome 11q13 that also contains FGF19, FGF3, and CCND1, the latter gene encoding cyclin D1, a key regulator of cell cycle progression. This chromosomal region is frequently amplified in a diverse range of malignancies⁴¹ including esophageal carcinoma (35%), head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC; 23%), breast invasive carcinoma (14%), lung squamous cell carcinoma (13%), bladder urothelial carcinoma (10%), ovarian serous cystadenocarcinoma (5%), stomach adenocarcinoma (7%), skin melanoma (4%), and hepatocellular carcinoma (HCC; 5%), however

FGF4 amplification is rare in hematopoietic and lymphoid malignancies, reported in less than 1% of samples analyzed (cBioPortal, 2020).

FINDING SUMMARY

FGF4 encodes fibroblast growth factor 4, which plays a central role in development of the teeth⁴⁵ and acts synergistically with other FGFs and SHH (sonic hedgehog) to regulate limb outgrowth in vertebrate development⁴⁶. FGF4 lies in a region of chromosome 11q13 that also contains FGF19, FGF3, and CCND1, the latter gene encoding cyclin D1, a key regulator of cell cycle progression. Amplification of FGF4, along with that of FGF3, FGF19, and CCND1, has been reported in a variety of cancers^{41,43,47-50} and may confer sensitivity to the multi-kinase inhibitor sorafenib⁴³.

ORDERED TEST # ORD-0732446-01

GENOMIC FINDINGS
GENE
TP53
ALTERATION

C275F

TRANSCRIPT NUMBER

NM_000546

CODING SEQUENCE EFFECT

824G>T

POTENTIAL TREATMENT STRATEGIES

There are no approved therapies to address TP53 mutation or loss. However, tumors with TP53 loss of function alterations may be sensitive to the WEE1 inhibitor adavosertib⁵¹⁻⁵⁴, or p53 gene therapy and immunotherapeutics such as SGT-53⁵⁵⁻⁵⁹ and ALT-801⁶⁰. Missense mutations leading to TP53 inactivation may also be sensitive to therapies that reactivate mutant p53 such as APR-246⁶¹⁻⁶³. In a Phase 1 study, adavosertib in combination with gemcitabine, cisplatin, or carboplatin elicited PRs in 10% (17/176) and SDs in 53% (94/176) of patients with solid tumors; the response rate was 21% (4/19) in patients with TP53 mutations versus 12% (4/33) in patients who were TP53 wild-type⁶⁴. A Phase 2 trial of adavosertib in combination with chemotherapy (gemcitabine, carboplatin, paclitaxel, or doxorubicin) reported a 32% (30/94, 3 CR) ORR

and a 73% (69/94) DCR in patients with platinum refractory TP53-mutated ovarian, Fallopian tube, or peritoneal cancer⁶⁵. A smaller Phase 2 trial of adavosertib in combination with carboplatin achieved a 43% (9/21, 1 CR) ORR and a 76% (16/21) DCR in patients with platinum-refractory TP53-mutated ovarian cancer⁶⁶. The combination of adavosertib with paclitaxel and carboplatin in patients with TP53-mutated ovarian cancer also significantly increased PFS compared with paclitaxel and carboplatin alone⁶⁷. A Phase 1 trial of neoadjuvant adavosertib in combination with cisplatin and docetaxel for head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) elicited a 71% (5/7) response rate in patients with TP53 alterations⁶⁸. In a Phase 1b clinical trial of SGT-53 in combination with docetaxel in patients with solid tumors, 75% (9/12) of evaluable patients experienced clinical benefit, including 2 confirmed and 1 unconfirmed PRs and 2 instances of SD with significant tumor shrinkage⁵⁹. Additionally, the combination of a CHK1 inhibitor and irinotecan reportedly reduced tumor growth and prolonged survival in a TP53-mutant, but not TP53-wild-type, breast cancer xenotransplant mouse model⁶⁹.

FREQUENCY & PROGNOSIS

TP53 is one of the most commonly mutated genes in breast cancer; mutations in this gene have been identified in 27-37% of breast carcinoma samples^{27,70-74}. TP53 mutations that are located

within the region encoding the DNA binding domain are associated with poor prognosis in patients with breast cancer^{72,75-76}. TP53 mutation is also implicated in breast cancer susceptibility, as TP53 mutation carriers have an 18-60 fold increased risk for early onset breast cancer⁷⁷⁻⁷⁹.

FINDING SUMMARY

Functional loss of the tumor suppressor p53, which is encoded by the TP53 gene, is common in aggressive advanced cancers⁸⁰. Any alteration that results in the disruption or partial or complete loss of the region encoding the TP53 DNA-binding domain (DBD, aa 100-292) or the tetramerization domain (aa 325-356), such as observed here, is thought to dysregulate the transactivation of p53-dependent genes and is predicted to promote tumorigenesis⁸¹⁻⁸³. Germline mutations in TP53 are associated with the very rare autosomal dominant disorder Li-Fraumeni syndrome and the early onset of many cancers⁸⁴⁻⁸⁶, including sarcomas⁸⁷⁻⁸⁸. Estimates for the prevalence of germline TP53 mutations in the general population range from 1:5,000⁸⁹ to 1:20,000⁸⁸. For pathogenic TP53 mutations identified during tumor sequencing, the rate of germline mutations was 1% in the overall population and 6% in tumors arising before age 30⁹⁰. In the appropriate clinical context, germline testing of TP53 is recommended.

ORDERED TEST # ORD-0732446-01

APPENDIX
Variants of Unknown Significance

NOTE One or more variants of unknown significance (VUS) were detected in this patient's tumor. These variants may not have been adequately characterized in the scientific literature at the time this report was issued, and/or the genomic context of these alterations makes their significance unclear. We choose to include them here in the event that they become clinically meaningful in the future.

ARAF
L599fs*40

BRCA1
G462R

BTK
R236Q

SPEN
S2306del

TEK
amplification

TSC1
K587R

The content provided as a professional service by Foundation Medicine, Inc., has not been reviewed or approved by the FDA.

ORDERED TEST # ORD-0732446-01

APPENDIX

Genes Assayed in FoundationOne®CDx

FoundationOne CDx is designed to include genes known to be somatically altered in human solid tumors that are validated targets for therapy, either approved or in clinical trials, and/or that are unambiguous drivers of oncogenesis based on current knowledge. The current assay interrogates 324 genes as well as introns of 36 genes involved in rearrangements. The assay will be updated periodically to reflect new knowledge about cancer biology.

DNA GENE LIST: ENTIRE CODING SEQUENCE FOR THE DETECTION OF BASE SUBSTITUTIONS, INSERTION/DELETIONS, AND COPY NUMBER ALTERATIONS

ABL1	ACVR1B	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1 (FAM123B)	APC
AR	ARAF	ARFRP1	ARID1A	ASXL1	ATM	ATR	ATRX	AURKA
AURKB	AXIN1	AXL	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL6
BCOR	BCORL1	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRIP1	BTG1	BTG2
BTK	C11orf30 (EMSY)	C17orf39 (GID4)	CALR	CARD11	CASP8	CBFβ	CBL	CCND1
CCND2	CCND3	CCNE1	CD22	CD274 (PD-L1)	CD70	CD79A	CD79B	CDC73
CDH1	CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A	CDKN2B
CDKN2C	CEBPA	CHEK1	CHEK2	CIC	CREBBP	CRKL	CSF1R	CSF3R
CTCF	CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CUL4A	CXCR4	CYP17A1	DAXX	DDR1
DDR2	DIS3	DNMT3A	DOT1L	EED	EGFR	EP300	EPHA3	EPHB1
EPHB4	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC4	ERG	ERRF1	ESR1	EZH2
FAM46C	FANCA	FANCC	FANCG	FANCL	FAS	FBXW7	FGF10	FGF12
FGF14	FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FGFR1	FGFR2	FGFR3
FGFR4	FH	FLCN	FLT1	FLT3	FOXL2	FUBP1	GABRA6	GATA3
GATA4	GATA6	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS	GRM3	GSK3B	H3F3A
HDAC1	HGF	HNF1A	HRAS	HSD3B1	ID3	IDH1	IDH2	IGF1R
IKBKE	IKZF1	INPP4B	IRF2	IRF4	IRS2	JAK1	JAK2	JAK3
JUN	KDMSA	KDM5C	KDM6A	KDR	KEAP1	KEL	KIT	KLHL6
KMT2A (MLL)	KMT2D (MLL2)	KRAS	LTK	LYN	MAF	MAP2K1 (MEK1)	MAP2K2 (MEK2)	MAP2K4
MAP3K1	MAP3K13	MAPK1	MCL1	MDM2	MDM4	MED12	MEF2B	MEN1
MERTK	MET	MITF	MKNK1	MLH1	MPL	MRE11A	MSH2	MSH3
MSH6	MST1R	MTAP	MTOR	MUTYH	MYC	MYCL (MYCL1)	MYCN	MYD88
NBN	NF1	NF2	NFE2L2	NFKB1A	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3
NPM1	NRAS	NSD3 (WHSC1L1)	NT5C2	NTRK1	NTRK2	NTRK3	P2RY8	PALB2
PARK2	PARP1	PARP2	PARP3	PAX5	PBRM1	PDCD1 (PD-1)	PDCD1LG2 (PD-L2)	PDGFRA
PDGFRB	PDK1	PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3CA	PIK3CB	PIK3R1	PIM1	PMS2
POLD1	POLE	PPARG	PPP2R1A	PPP2R2A	PRDM1	PRKAR1A	PRKCI	PTCH1
PTEN	PTPN11	PTPRO	QKI	RAC1	RAD21	RAD51	RAD51B	RAD51C
RAD51D	RAD52	RAD54L	RAF1	RARA	RB1	RBM10	REL	RET
RICTOR	RNF43	ROS1	RPTOR	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SETD2
SF3B1	SGK1	SMAD2	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SNCAIP	SOC3
SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SRC	STAG2	STAT3	STK11	SUFU
SYK	TBX3	TEK	TET2	TGFBR2	TIPARP	TNFAIP3	TNFRSF14	TP53
TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1	VEGFA	VHL	WHSC1	WT1	XPO1
XRCC2	ZNF217	ZNF703						

DNA GENE LIST: FOR THE DETECTION OF SELECT REARRANGEMENTS

ALK	BCL2	BCR	BRAF	BRCA1	BRCA2	CD74	EGFR	ETV4
ETV5	ETV6	EWSR1	EZR	FGFR1	FGFR2	FGFR3	KIT	KMT2A (MLL)
MSH2	MYB	MYC	NOTCH2	NTRK1	NTRK2	NUTM1	PDGFRA	RAF1
RARA	RET	ROS1	RSP02	SDC4	SLC34A2	TERC*	TERT**	TPR2SS2

*TERC is an NCRNA

**Promoter region of TERT is interrogated

ADDITIONAL ASSAYS: FOR THE DETECTION OF SELECT CANCER BIOMARKERS

Loss of Heterozygosity (LOH) score

Microsatellite (MS) status

Tumor Mutational Burden (TMB)

ORDERED TEST # ORD-0732446-01

APPENDIX
About FoundationOne®CDx

FoundationOne CDx fulfills the requirements of the European Directive 98/79 EC for in vitro diagnostic medical devices and is registered as a CE-IVD product by Foundation Medicine's EU Authorized Representative, Qarad b.v.b.a, Cipalstraat 3, 2440 Geel, Belgium.


ABOUT FOUNDATIONONE CDx

FoundationOne CDx was developed and its performance characteristics determined by Foundation Medicine, Inc. (Foundation Medicine). FoundationOne CDx may be used for clinical purposes and should not be regarded as purely investigational or for research only. Foundation Medicine's clinical reference laboratories are qualified to perform high-complexity clinical testing.

Please refer to technical information for performance specification details:
www.rochefoundationmedicine.com/f1cdxtech.

INTENDED USE

FoundationOne®CDx (F1CDx) is a next generation sequencing based in vitro diagnostic device for detection of substitutions, insertion and deletion alterations (indels), and copy number alterations (CNAs) in 324 genes and select gene rearrangements, as well as genomic signatures including microsatellite instability (MSI), tumor mutational burden (TMB), and for selected forms of ovarian cancer, loss of heterozygosity (LOH) score, using DNA isolated from formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor tissue specimens. The test is intended as a companion diagnostic to identify patients who may benefit from treatment with therapies in accordance with approved therapeutic product labeling. Additionally, F1CDx is intended to provide tumor mutation profiling to be used by qualified health care professionals in accordance with professional guidelines in oncology for patients with solid malignant neoplasms.

TEST PRINCIPLES

FoundationOne CDx will be performed exclusively as a laboratory service using DNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor samples. The proposed assay will employ a single DNA extraction method from routine FFPE biopsy or surgical resection specimens, 50-1000 ng of which will undergo whole-genome shotgun library construction and hybridization-based capture of all coding exons from 309 cancer-related genes, one promoter region, one non-coding (ncRNA), and select intronic regions from 34 commonly rearranged genes, 21 of which also include the coding exons. The assay therefore includes detection of alterations in a total of 324 genes. Using an Illumina® HiSeq platform, hybrid capture-selected libraries will be sequenced to high uniform depth (targeting >500X median coverage

with >99% of exons at coverage >100X). Sequence data will be processed using a customized analysis pipeline designed to accurately detect all classes of genomic alterations, including base substitutions, indels, focal copy number amplifications, homozygous gene deletions, and selected genomic rearrangements (e.g., gene fusions). Additionally, genomic signatures including loss of heterozygosity (LOH), microsatellite instability (MSI) and tumor mutational burden (TMB) will be reported.

THE REPORT

Incorporates analyses of peer-reviewed studies and other publicly available information identified by Foundation Medicine; these analyses and information may include associations between a molecular alteration (or lack of alteration) and one or more drugs with potential clinical benefit (or potential lack of clinical benefit), including drug candidates that are being studied in clinical research. The F1CDx report may be used as an aid to inform molecular eligibility for clinical trials. Note: A finding of biomarker alteration does not necessarily indicate pharmacologic effectiveness (or lack thereof) of any drug or treatment regimen; a finding of no biomarker alteration does not necessarily indicate lack of pharmacologic effectiveness (or effectiveness) of any drug or treatment regimen.

Diagnostic Significance

FoundationOne CDx identifies alterations to select cancer-associated genes or portions of genes (biomarkers). In some cases, the Report also highlights selected negative test results regarding biomarkers of clinical significance.

Qualified Alteration Calls (Equivocal and Subclonal)

An alteration denoted as "amplification – equivocal" implies that the FoundationOne CDx assay data provide some, but not unambiguous, evidence that the copy number of a gene exceeds the threshold for identifying copy number amplification. The threshold used in FoundationOne CDx for identifying a copy number amplification is four (4) for ERBB2 and six (6) for all other genes. Conversely, an alteration denoted as "loss – equivocal" implies that the FoundationOne CDx assay data provide some, but not unambiguous, evidence for homozygous deletion of the gene in question. An alteration denoted as "subclonal" is one that the FoundationOne CDx analytical methodology has identified as being present in <10% of the assayed tumor DNA.

Ranking of Alterations and Therapies Biomarker and Genomic Findings

Therapies are ranked based on the following criteria: Therapies with clinical benefit in patient's tumor type (ranked alphabetically within each

NCCN category) followed by therapies with clinical benefit in other tumor type (ranked alphabetically within each NCCN category).

Clinical Trials

Pediatric trial qualification → Geographical proximity → Later trial phase.

NCCN Categorization

Biomarker and genomic findings detected may be associated with certain National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Compendium drugs or biologics (www.nccn.org). The NCCN categories indicated reflect the highest possible category for a given therapy in association with each biomarker or genomic finding. Please note, however, that the accuracy and applicability of these NCCN categories within a report may be impacted by the patient's clinical history, additional biomarker information, age, and/or co-occurring alterations. For additional information on the NCCN categories please refer to the NCCN Compendium.

Limitations

1. The MSI-H/MSS designation by FMI F1CDx test is based on genome wide analysis of 95 microsatellite loci and not based on the 5 or 7 MSI loci described in current clinical practice guidelines. The threshold for MSI-H/MSS was determined by analytical concordance to comparator assays (IHC and PCR) using uterine, cecum and colorectal cancer FFPE tissue. The clinical validity of the qualitative MSI designation has not been established. For Microsatellite Instability (MSI) results, confirmatory testing using a validated orthogonal method should be considered.
2. TMB by F1CDx is defined based on counting the total number of all synonymous and nonsynonymous variants present at 5% allele frequency or greater (after filtering) and reported as mutations per megabase (mut/Mb) unit rounded to the nearest integer. The clinical validity of TMB defined by this panel has not been established.
3. The LOH score is determined by analyzing SNPs spaced at 1Mb intervals across the genome on the FoundationOne CDx test and extrapolating an LOH profile, excluding arm- and chromosome-wide LOH segments. Detection of LOH has been verified only for ovarian cancer patients, and the LOH score result may be reported for epithelial ovarian, peritoneal, or Fallopian tube carcinomas. The LOH score will be reported as "Cannot Be Determined" if the sample is not of sufficient quality to confidently determine LOH. Performance of the LOH classification has not been established for samples below 35% tumor content. There may be potential interference of ethanol with LOH detection. The interfering

ORDERED TEST # ORD-0732446-01

APPENDIX

About FoundationOne®CDx

effects of xylene, hemoglobin, and triglycerides on the LOH score have not been demonstrated.

LEVEL OF EVIDENCE NOT PROVIDED

Drugs with potential clinical benefit (or potential lack of clinical benefit) are not evaluated for source or level of published evidence.

NO GUARANTEE OF CLINICAL BENEFIT

This Report makes no promises or guarantees that a particular drug will be effective in the treatment of disease in any patient. This Report also makes no promises or guarantees that a drug with potential lack of clinical benefit will in fact provide no clinical benefit.

NO GUARANTEE OF REIMBURSEMENT

Foundation Medicine makes no promises or guarantees that a healthcare provider, insurer or other third party payor, whether private or governmental, will reimburse a patient for the cost of FoundationOne CDx.

TREATMENT DECISIONS ARE RESPONSIBILITY OF PHYSICIAN

Drugs referenced in this Report may not be suitable for a particular patient. The selection of any, all or none of the drugs associated with potential clinical benefit (or potential lack of clinical benefit) resides entirely within the discretion of the treating physician. Indeed, the information in this Report must be considered in conjunction with all other relevant information regarding a particular patient, before the patient's treating physician recommends a course of treatment. Decisions on patient care and treatment must be based on the independent medical judgment of the treating physician, taking into consideration all applicable information concerning the patient's condition, such as patient and family history, physical examinations, information from other diagnostic tests, and patient preferences, in accordance with the standard of care in a given community. A treating physician's decisions should not be based on a single test, such as this Test, or the information contained in this Report. Certain sample or variant characteristics may result in reduced sensitivity. FoundationOne CDx is performed using DNA derived from tumor,

and as such germline events may not be reported.

SELECT ABBREVIATIONS

ABBREVIATION	DEFINITION
CR	Complete response
DCR	Disease control rate
DNMT	DNA methyltransferase
HR	Hazard ratio
ITD	Internal tandem duplication
MMR	Mismatch repair
mut/Mb	Mutations per megabase
NOS	Not otherwise specified
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
SD	Stable disease
TKI	Tyrosine kinase inhibitor

PDF Service version: 2.6.0

ORDERED TEST # ORD-0732446-01

1. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, et al. ePub Dec 2014 (2014) PMID: 25392179
2. Kroemer G, Galluzzi L, Zitvogel L, et al. 4 (7):e1058597 (2015) PMID: 26140250
3. Lal N, Beggs AD, Willcox BE, et al. 4 (3):e976052 (2015) PMID: 25949894
4. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. ePub Jun 2015 (2015) PMID: 26028255
5. Ayers et al., 2016; ASCO-SITC Abstract P60
6. Adem C, Soderberg CL, Cunningham JM, et al. 107 (4):580-2 (2003) PMID: 14520695
7. Anbazhagan R, Fujii H, Gabrielson E 5 (4):839-44 (1999) PMID: 10213220
8. Walsh MD, Buchanan DD, Cummings MC, et al. 16 (7):2214-24 (2010) PMID: 20215533
9. Risinger JI, Barrett JC, Watson P, et al. 77 (9):1836-43 (1996) PMID: 8646682
10. de Leeuw WJ, van Puijenbroek M, Tollenaar RA, et al. 63 (5):1148-9 (2003) PMID: 15215735
11. Shanley S, Fung C, Milliken J, et al. ePub 2009 (2009) PMID: 19123071
12. Buerki N, Gautier L, Kovac M, et al. ePub Jan 2012 (2012) PMID: 22034109
13. Yee CJ, Roodi N, Verrier CS, et al. 54 (7):1641-4 (1994) PMID: 8137273
14. Kamat N, Khidhir MA, Jaloudi M, et al. ePub Aug 2012 (2012) PMID: 22928966
15. Kocarnik JM, Shiovitz S, Phipps AI 3 (4):269-76 (2015) PMID: 26337942
16. You JF, Buhard O, Ligtenberg MJ, et al. ePub Dec 2010 (2010) PMID: 21081928
17. Bairwa NK, Saha A, Gochhait S, et al. ePub 2014 (2014) PMID: 24623249
18. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. 58 (22):5248-57 (1998) PMID: 9823339
19. Pawlik TM, Raut CP, Rodriguez-Bigas MA 20 (4-5):199-206 (2004) PMID: 15528785
20. Boland CR, Goel A ePub Jun 2010 (2010) PMID: 20420947
21. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. ePub 02 2019 (2019) PMID: 30643254
22. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. ePub 11 2017 (2017) PMID: 28835386
23. Goodman AM, Sokol ES, Frampton GM, et al. ePub Oct 2019 (2019) PMID: 31405947
24. Cristescu R, Mogg R, Ayers M, et al. ePub 10 2018 (2018) PMID: 30309915
25. Legrand et al., 2018; ASCO Abstract 12000
26. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. ePub 04 2017 (2017) PMID: 28420421
27. null ePub Oct 2012 (2012) PMID: 23000897
28. Sokol ES, Feng YX, Jin DX, et al. ePub 01 2019 (2019) PMID: 30423024
29. Haricharan S, Bainbridge MN, Scheet P, et al. ePub Jul 2014 (2014) PMID: 24839032
30. Budczies J, Bockmayr M, Denkert C, et al. 1 (4):225-38 (2015) PMID: 27499907
31. Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A 571 (1-2):19-31 (2005) PMID: 15748635
32. Hill VK, Gartner JJ, Samuels Y, et al. ePub 2013 (2013) PMID: 23875803
33. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, et al. 21 (48):7435-51 (2002) PMID: 12379884
34. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. ePub Apr 2015 (2015) PMID: 25765070
35. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. ePub May 2013 (2013) PMID: 23636398
36. Briggs S, Tomlinson I ePub Jun 2013 (2013) PMID: 23447401
37. Heitzer E, Tomlinson I ePub Feb 2014 (2014) PMID: 24583393
38. null ePub Jul 2012 (2012) PMID: 22810696
39. Roberts SA, Gordenin DA ePub 12 2014 (2014) PMID: 25568919
40. Dumbrava et al., 2018; doi/full/10.1200/PO.18.00100
41. Fu M, Wang C, Li Z, et al. 145 (12):5439-47 (2004) PMID: 15331580
42. Tekin M, Hismi BO, Fitoz S, et al. 80 (2):338-44 (2007) PMID: 17236138
43. Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, et al. ePub Apr 2013 (2013) PMID: 22890726
44. Yamada T, Abei M, Danjoh I, et al. ePub Apr 2015 (2015) PMID: 25885470
45. Kratochwil K, Galceran J, Tontsch S, et al. 16 (24):3173-85 (2002) PMID: 12502739
46. Scherz PJ, Harfe BD, McMahon AP, et al. ePub Jul 2004 (2004) PMID: 15256670
47. Zaharieva BM, Simon R, Diener PA, et al. 201 (4):603-8 (2003) PMID: 14648664
48. Arai H, Ueno T, Tangoku A, et al. 146 (1):16-21 (2003) PMID: 14499691
49. Ribeiro IP, Marques F, Caramelo F, et al. ePub May 2014 (2014) PMID: 24477574
50. Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, et al. ePub May 2015 (2015) PMID: 25822088
51. Hirai H, Arai T, Okada M, et al. ePub Apr 2010 (2010) PMID: 20107315
52. Bridges KA, Hirai H, Buser CA, et al. 17 (17):5638-48 (2011) PMID: 21799033
53. Rajeshkumar NV, De Oliveira E, Ottenhof N, et al. 17 (9):2799-806 (2011) PMID: 21389100
54. Osman AA, Monroe MM, Ortega Alves MV, et al. ePub Feb 2015 (2015) PMID: 25504633
55. Xu L, Huang CC, Huang W, et al. 1 (5):337-46 (2002) PMID: 12489850
56. Xu L, Tang WH, Huang CC, et al. 7 (10):723-34 (2001) PMID: 11713371
57. Camp ER, Wang C, Little EC, et al. ePub Apr 2013 (2013) PMID: 23470564
58. Kim SS, Rait A, Kim E, et al. ePub Feb 2015 (2015) PMID: 25240597
59. Pirolo KF, Nemunaitis J, Leung PK, et al. ePub Sep 2016 (2016) PMID: 27357628
60. Hajdenberg et al., 2012; ASCO Abstract e15010
61. Lehmann S, Bykov VJ, Ali D, et al. ePub Oct 2012 (2012) PMID: 22965953
62. Mohell N, Alfredsson J, Fransson Å, et al. ePub Jun 2015 (2015) PMID: 26086967
63. Fransson Å, Glaessgen D, Alfredsson J, et al. ePub May 2016 (2016) PMID: 27179933
64. Leijen S, van Geel RM, Pavlick AC, et al. ePub Dec 2016 (2016) PMID: 27601554
65. Moore et al., 2019; ASCO Abstract 5513
66. Leijen S, van Geel RM, Sonke GS, et al. ePub 12 2016 (2016) PMID: 27998224
67. Oza et al., 2015; ASCO Abstract 5506
68. Méndez E, Rodríguez CP, Kao MC, et al. 24 (12):2740-2748 (2018) PMID: 29535125
69. Ma CX, Cai S, Li S, et al. ePub Apr 2012 (2012) PMID: 22446188
70. Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, et al. ePub Jun 2012 (2012) PMID: 22722202
71. Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, et al. ePub May 2012 (2012) PMID: 22722201
72. Alsner J, Jensen V, Kyndi M, et al. ePub 2008 (2008) PMID: 18465328
73. Alkam Y, Mitomi H, Nakai K, et al. ePub Nov 2013 (2013) PMID: 24004112
74. Uji K, Naoi Y, Kagara N, et al. ePub Jan 2014 (2014) PMID: 23973262
75. Olivier M, Langerød A, Carrieri P, et al. 12 (4):1157-67 (2006) PMID: 16489069
76. Végran F, Rebucci M, Chevrier S, et al. ePub 2013 (2013) PMID: 23359294
77. Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. ePub Mar 2006 (2006) PMID: 16551709
78. Garber JE, Offit K 23 (2):276-92 (2005) PMID: 15637391
79. Apostolou P, Fostira F ePub 2013 (2013) PMID: 23586058
80. Brown CJ, Lain S, Verma CS, et al. ePub Dec 2009 (2009) PMID: 19935675
81. Joerger AC, Fersht AR 77 :557-82 (2008) PMID: 18410249
82. Kato S, Han SY, Liu W, et al. 100 (14):8424-9 (2003) PMID: 12826609
83. Kamada R, Nomura T, Anderson CW, et al. ePub Jan 2011 (2011) PMID: 20978130
84. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. ePub Jul 2015 (2015) PMID: 26014290
85. Sorrell AD, Espenschied CR, Culver JO, et al. ePub Feb 2013 (2013) PMID: 23355100
86. Nichols KE, Malkin D, Garber JE, et al. 10 (2):83-7 (2001) PMID: 11219776
87. Kleihues P, Schäuble B, zur Hausen A, et al. 150 (1):1-13 (1997) PMID: 9006316
88. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. ePub Mar 2009 (2009) PMID: 19204208
89. Lalloo F, Varley J, Ellis D, et al. 361 (9363):1101-2 (2003) PMID: 12672316
90. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, et al. ePub 08 2019 (2019) PMID: 31050713

TRADUCCIÓN EXAMEN FOUNDATIONONE CDX:

PACIENTE: Meza mercado kelly yohana
TIPO DE TUMOR: Carcinoma ductal invasivo de seno (IDC)
FECHA DEL INFORME: 20 ene 2020
CÓDIGO DE PAÍS: CO
PRUEBA PEDIDA #: ORD-0732446-01

PACIENTE
NOMBRE Meza Mercado, Kelly Yohana
ENFERMEDAD Carcinoma ductal invasivo de seno (IDC)
FECHA DE NACIMIENTO 21 de enero de 1981
Sexo femenino
REGISTRO MÉDICO # No proporcionado
MÉDICO: PEDIDO DEL MÉDICO HENAO MEJIA, CLAUDIA MARIA
FONDO DE INSTALACIONES MÉDICAS: SANTA FE DE BOGOTA
RECEPTOR ADICIONAL Ninguno
ID DE INSTALACIÓN MÉDICA 315879
PATÓLOGO Provisto, no

MUESTRA
SITIO DE MUESTRAS Tejido blando
ID DE MUESTRA MP-186-D-19 (190L 19919)
TIPO DE MUESTRA Bloque
FECHA DE RECOGIDA 30 de octubre de 2019
MUESTRAS RECIBIDAS 13 de enero de 2020

La sensibilidad para la detección de alteraciones en el número de copias se reduce debido a la calidad de la muestra.

Hallazgos de biomarcadores
Estado de microsatélite - MS-Estable
Carga mutacional tumoral - 1 Muts / Mb
Hallazgos genómicos
Para obtener una lista completa de los genes analizados, consulte el Apéndice.
Amplificación FGF3
Amplificación FGF4
TP53 C275F
3 Genes relevantes para la enfermedad sin alteraciones reportables: ERBB2, BRCA1, BRCA2

HALLAZGOS DE BIOMARKER
Estado de microsatélites: estable en MS Sin terapias ni ensayos clínicos. ver la sección de resultados de biomarcadores Carga mutacional tumoral - 1 Muts / Mb Sin terapias ni ensayos clínicos. ver sección de hallazgos de biomarcadores

No hay terapias o ensayos clínicos asociados. con los hallazgos genómicos para esta muestra. Si tiene preguntas o comentarios sobre este resultado, comuníquese con su Representante de atención al cliente de Foundation Medicine. Teléfono: 1-888-988-3639
En línea: foundationmedicine.com Correo electrónico: client.services@foundationmedicine.com

HALLAZGOS GENÓMICOS SIN OPCIONES DE ENSAYOS TERAPÉUTICOS O CLÍNICOS REPORTABLES

Para obtener más información sobre la importancia biológica y clínica, incluyendo pronóstico, diagnóstico, línea germinal y quimiosensibilidad potencial implicaciones, vea la sección de Resultados Genómicos.

BIOMARCADOR

Estado de microsatélite RESULTADO MS-estable ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO POTENCIALES Sobre la base de la evidencia clínica, los tumores MSS son significativamente menos probable que los tumores MSI-H responder al punto de control inmunitario anti-PD-1 inhibidores 1-3 , incluidas las terapias aprobadas nivolumab y pembrolizumab4. En una retrospectiva Análisis de 361 pacientes con tumores sólidos tratados con pembrolizumab, el 3% eran MSI-H y experimentado un ORR significativamente mayor en comparación con casos no MSI-H (70% vs. 12%, p = 0.001) 5

FRECUENCIA Y PROGNOSIS No se observó MSI en dos análisis a gran escala de muestras de cáncer de mama6-7 . Sin embargo, en Lynch cáncer de mama relacionado con el síndrome, MSI ha sido reportado en 51-

85% de los casos⁸⁻¹³. Una prospectiva estudio observó aumento de MSI después tratamiento de quimioterapia y MSI está asociado con incidencia de tumores secundarios¹⁴.

RESUMEN ENCONTRANDO La inestabilidad de microsatélites (MSI) es una condición de hipermutabilidad genética que genera un exceso cantidades de mutaciones cortas de inserción / delección en el genoma generalmente ocurre en microsatélites Secuencias de ADN y es causada por una deficiencia en Reparación de desajuste de ADN (MMR) en el tumor ¹⁵.

La MMR defectuosa y la consecuente MSI ocurren como un resultado de la inactivación genética o epigenética de uno de las proteínas de la vía MMR, principalmente MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2¹⁵⁻¹⁷. Esta muestra es estable de microsatélites (MSS), equivalente a definición clínica de un tumor MSS: uno con mutaciones en ninguno de los microsatélites probados marcadores ¹⁸⁻²⁰. El estado del MSS indica MMR competencia y normalmente se correlaciona con intacto expresión de todas las proteínas de la familia MMR ^{15,17,19-20}.

BIOMARCADOR Tumor mutacional Carga **RESULTADO** 1 Muts / Mb **ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO** **POTENCIALES** Sobre la base de la evidencia clínica en tumores sólidos,

TMB aumentado puede estar asociado con mayor sensibilidad a los agentes inmunoterapéuticos, incluyendo anti-PD-L1²¹⁻²³ y anti-PD-1 terapias²¹⁻²⁴. Superior TMB ha correspondido con aumento de ORR y OS del tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario en tumor tumoral estudios²¹⁻²⁴. Análisis a través de varios tumores sólidos. tipos han identificado que los pacientes con mayor TMBs ($\geq 16-20$ Muts / Mb) lograron mayor clínica beneficio con la monoterapia PD-1 / PD-L1, en comparación con pacientes tratados con quimioterapia ²⁵ o aquellos con TMBs más bajos²². Además, un TMB más alto es significativamente asociado con un sistema operativo mejorado con inmunidad tratamiento inhibidor del punto de control para pacientes con cáncer avanzado en 9 tipos de tumor sólido²¹. Sin embargo, el ensayo KEYNOTE 158 encontró mejora significativa en ORR en una gran cohorte de pacientes con TMB de ≥ 10 Muts / Mb en comparación con aquellos con TMBs <10 a través múltiples tipos de tumores sólidos, con hallazgos similares observado en KEYNOTE 028 y 012 ensayos²⁴. Juntos, estos estudios sugieren que los pacientes con TMB ≥ 10 Muts / Mb puede obtener un beneficio clínico de los inhibidores PD-1 / PD-L1

FRECUENCIA Y PROGNOSIS. El carcinoma ductal mamario invasivo alberga una mediana TMB de 3.6 mutaciones por megabase (muts / Mb), y 1.4% de los casos tienen TMB alto (> 20 muts / Megabyte) ²⁶. El carcinoma invasivo de mama TCGA el análisis informó una mutación promedio (no silenciosa) carga de 0,84 muts / Mb para tumores luminales A, 1,38 muts / Mb para tumores luminales B, 2.05 muts / Mb para Tumores enriquecidos con HER2 y 1,68 muts / Mb para tumores basales²⁷. En el cáncer de mama, TMB es significativamente mayor en recurrente versus primario tumores y CDH1-mutados versus CDH1-wildtype tumores ²⁸. Mayores frecuencias de TMB alto (> 20 Mut / mb) también se han reportado en carcinomas lobulares invasivos metastásicos (8.9%) en comparación con los carcinomas ductales invasivos metastásicos (1,6%) ²⁸. En mama con receptor de estrógeno positivo cáncer, aumento de la carga de mutación ($>$ media de 1,25 muts / Mb) asociado con un sistema operativo más corto (HR de 2.02) en un análisis de los datos TCGA²⁹. En otro estudio, el número de genes mutados asociados con mayor grado tumoral ³⁰. Aunque el número de genes mutados no se correlacionó con OS por análisis multivariante, casos con 22 o más Los genes mutados tenían un SO significativamente peor que casos con menos de 22 genes mutados (HR de 4.6) ³⁰.

RESUMEN ENCONTRANDO Carga mutacional tumoral (TMB, también conocida como carga de mutación) es una medida del número de sustitución de bases codificadoras de proteínas somáticas y mutaciones de inserción / delección que ocurren en un tumor muestra. TMB se ve afectado por una variedad de causas, incluida la exposición a mutágenos como luz ultravioleta en melanoma³¹⁻³² y cigarrillo fumar en el cáncer de pulmón ³³⁻³⁴, mutaciones en el corrección de dominios de ADN polimerasas codificado por los genes POLE y POLD1³⁵⁻³⁹, y inestabilidad de microsatélites (MSI) ^{35,38-39}. Esta muestra alberga un nivel TMB asociado con tasas más bajas de beneficio clínico del tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario dirigidos a PD-1- o PDL1 en comparación con pacientes con tumores que albergan niveles más altos de TMB, basados en varios estudios en múltiples tipos de tumores sólidos²²⁻²³.

FGF3

MODIFICACIÓN

Amplificación

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO POTENCIALES No hay terapias dirigidas que directamente abordar las alteraciones genómicas en FGF3. Inhibidores de Los receptores de FGF, sin embargo, están siendo sometidos clínicamente ensayos en varios tipos de cáncer diferentes. Limitado los datos sugieren que los inhibidores de pan-FGFR muestran actividad en cánceres amplificados con FGF; siguiendo tratamiento con un inhibidor selectivo de pan-FGFR, un paciente con células escamosas de cabeza y cuello carcinoma (HNSCC) y amplificación de 11q13 (FGF3, FGF4, FGF19) y 12p13 (FGF6 y FGF23) experimentado un CR40 radiológico. **FRECUENCIA Y PROGNOSIS** FGF3 se encuentra en una región del cromosoma 11q13 que también contiene FGF19, FGF4 y CCND1, este último gen que codifica la ciclina D1, un regulador clave de la célula progresión del ciclo Esta región cromosómica es con frecuencia amplificado en una amplia gama de tumores malignos⁴¹

RESUMEN ENCONTRANDO FGF3 codifica el factor de crecimiento de fibroblastos 3, un crecimiento factor que juega un papel central en el desarrollo de El oído interno. Las mutaciones de la línea germinal en FGF3 dan

elevarse a un síndrome autosómico recesivo caracterizado por microdoncia, sordera y falta completa de estructuras del oído interno⁴²

GENE

FGF4

MODIFICACIÓN

amplificación

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO POTENCIALES FGF4 amplificación y sobreexpresión fue asociado con la sensibilidad celular a la multikinasa inhibidor de sorafenib en estudios preclínicos⁴³⁻⁴⁴ y amplificación de FGF4 / FGF3 en HCC significativamente correlacionado con la respuesta del paciente a sorafenib ($p = 0,006$)⁴³. Datos limitados sugieren que pan-FGFR los inhibidores muestran actividad en cánceres amplificados con FGF; después del tratamiento con un pan-FGFR selectivo inhibidor, un paciente con cabeza y cuello escamoso carcinoma de células (HNSCC) y amplificación de 11q13 (FGF3, FGF4, FGF19) y 12p13 (FGF6 y FGF23) experimentado un CR40 radiológico.

FRECUENCIA Y PROGNOSIS FGF4 se encuentra en una región del cromosoma 11q13 que también contiene FGF19, FGF3 y CCND1, este último gen que codifica la ciclina D1, un regulador clave de la célula progresión del ciclo. Esta región cromosómica es con frecuencia amplificado en una amplia gama de tumores malignos⁴¹ incluyendo carcinoma esofágico (35%), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC; 23%), carcinoma de mama invasivo (14%), carcinoma de células escamosas de pulmón (13%), vejiga carcinoma urotelial (10%), seroso ovárico cistadenocarcinoma (5%), estómago adenocarcinoma (7%), melanoma de la piel (4%) y sin embargo, carcinoma hepatocelular (CHC; 5%) La amplificación de FGF4 es rara en hematopoyéticos y neoplasias linfoides, reportadas en menos del 1% de muestras analizadas (cBioPortal, 2020).

RESUMEN ENCONTRANDO FGF4 codifica el factor de crecimiento de fibroblastos 4, que

juega un papel central en el desarrollo de los dientes⁴⁵ y actúa sinérgicamente con otros FGF y SHH (Sonic Hedgehog) para regular el crecimiento de las extremidades en desarrollo de vertebrados⁴⁶. FGF4 se encuentra en una región de cromosoma 11q13 que también contiene FGF19, FGF3 y CCND1, el último gen que codifica la ciclina D1, un regulador clave de la progresión del ciclo celular. Amplificación de FGF4, junto con la de FGF3, FGF19 y CCND1, han sido reportados en una variedad de cánceres^{41,43,47-50} y pueden conferir sensibilidad a el inhibidor de múltiples quinasas sorafenib⁴³

GENE

TP53

MODIFICACIÓN

C275F

NÚMERO DE TRANSCRIPCIÓN

NM_000546

EFEECTO DE SECUENCIA DE CODIFICACIÓN

824G> T

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO POTENCIALES No hay terapias aprobadas para abordar TP53 mutación o pérdida. Sin embargo, los tumores con pérdida de TP53 de alteraciones de la función pueden ser sensibles a la Inhibidor WEE1 adavosertib⁵¹⁻⁵⁴ o gen p53 terapia e inmunoterapéutica como SGT-5355-59 y ALT-801⁶⁰. Mutaciones sin sentido que conduce a la inactivación de TP53 también puede ser sensible a terapias que reactivan el p53 mutante, como APR-246⁶¹⁻⁶³. En un estudio de Fase 1, adavosertib en

combinación con gemcitabina, cisplatino o el carboplatino provocó RP en el 10% (17/176) y DE en el 53% (94/176) de pacientes con tumores sólidos; el la tasa de respuesta fue del 21% (4/19) en pacientes con Mutaciones de TP53 versus 12% (4/33) en pacientes que

eran TP53 de tipo salvaje⁶⁴. Un ensayo de fase 2 de adavosertib en combinación con quimioterapia (gemcitabina, carboplatino, paclitaxel o doxorubicina) informó una ORR del 32% (30/94, 3 CR) y un 73% (69/94) DCR en pacientes con platino trompa de Falopio ovárica mutada refractaria TP53, o cáncer peritoneal⁶⁵. Un ensayo de Fase 2 más pequeño de adavosertib en combinación con carboplatino logró un 43% (9/21, 1 CR) ORR y un 76% (16 / 21) DCR en pacientes con platino refractario Cáncer de ovario mutado por TP53⁶⁶. La combinación de adavosertib con paclitaxel y carboplatino en

pacientes con cáncer de ovario mutado TP53 también PFS significativamente mayor en comparación con paclitaxel y carboplatino solos⁶⁷. Una prueba de Fase 1 de adavosertib neoadyuvante en combinación con cisplatino y docetaxel para cabeza y cuello

carcinoma de células escamosas (HNSCC) provocó un 71% (5/7) tasa de respuesta en pacientes con TP53 alteraciones⁶⁸. En un ensayo clínico de fase 1b de SGT-53 en combinación con docetaxel en pacientes con tumores sólidos, 75% (9/12) de pacientes evaluables beneficio clínico experimentado, incluidos 2 confirmados y 1 RP no confirmados y 2 instancias de SD con contracción tumoral significativa⁵⁹. Además, el combinación de un inhibidor de CHK1 e irinotecan Según se informa, redujo el crecimiento tumoral y prolongó supervivencia en un modelo de ratón xenotrasplante de cáncer de mama mutante TP53, pero no de tipo salvaje TP53⁶⁹

FRECUENCIA Y PROGNOSIS TP53 es uno de los genes mutados más comúnmente en cáncer de mama; las mutaciones en este gen han sido identificado en 27-37% de carcinoma de mama muestras^{27,70-74}. Mutaciones TP53 que se encuentran dentro de la región que codifica la unión al ADN dominio están asociados con mal pronóstico en pacientes con cáncer de seno^{72,75-76}. Mutación TP53 También está implicado en la susceptibilidad al cáncer de mama, ya que Los portadores de mutación TP53 tienen un 18-60 veces mayor riesgo de cáncer de seno de inicio temprano⁷⁷⁻⁷⁹.

RESUMEN ENCONTRANDO

Pérdida funcional del supresor tumoral p53, que está codificado por el gen TP53, es común en cánceres agresivos avanzados 80. Cualquier alteración que resulta en la interrupción o parcial o completa pérdida de la región que codifica la unión al ADN de TP53 dominio (DBD, aa 100-292) o la tetramerización dominio (aa 325-356), como se observa aquí, es pensado para desregular la transactivación de genes dependientes de p53 y se prevé que promueva tumorigénesis81-83. Mutaciones de la línea germinal en TP53 están asociados con el muy raro autosoma trastorno dominante síndrome de Li-Fraumeni y la inicio temprano de muchos tipos de cáncer84-86, incluidos sarcomas87-88. Estimaciones para la prevalencia de mutaciones de la línea germinal TP53 en general rango de población de 1: 5,00089 a 1: 20,00088. Por mutaciones patogénicas de TP53 identificadas durante secuenciación tumoral, la tasa de mutaciones de la línea germinal fue del 1% en la población general y del 6% en tumores que surgen antes de los 3090 años de edad. contexto clínico, la prueba de línea germinal de TP53 es recomendado.

NOTA Se detectaron una o más variantes de significado desconocido (VUS) en el tumor de este paciente. Es posible que estas variantes no se hayan caracterizado adecuadamente en la literatura científica en el momento en que se publicó este informe, y / o el contexto genómico de estas alteraciones hace que su significado no esté claro. Nosotros elegimos inclúyalos aquí en caso de que tengan importancia clínica en el futuro.

ARAF
L599fs * 40

BRCA1
G462R

BTK
R236Q

SPEN
S2306del

TEK
amplificación

TSC1
K587R

FoundationOne CDx está diseñado para incluir genes que se sabe que están alterados somáticamente en tumores sólidos humanos que son objetivos validados para la terapia, ya sea aprobado o en ensayos clínicos, y / o que son impulsores inequívocos de oncogénesis basados en el conocimiento actual. El ensayo actual interroga a 324 genes como así como intrones de 36 genes involucrados en reordenamientos. El ensayo se actualizará periódicamente para reflejar nuevos conocimientos sobre la biología del cáncer.

LISTA DE GENES DE ADN: SECUENCIA DE CODIFICACIÓN COMPLETA PARA LA DETECCIÓN DE SUSTITUCIONES BÁSICAS, INSERCIONES / ELIMINACIONES, Y ALTERACIONES DE NÚMERO DE COPIA

DNA GENE LIST: ENTIRE CODING SEQUENCE FOR THE DETECTION OF BASE SUBSTITUTIONS, INSERTION/DELETIONS, AND COPY NUMBER ALTERATIONS									
ABL1	ACVR1B	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1 (FAM123B)	APC	
AR	ARAF	ARFRP1	ARID1A	ASXL1	ATM	ATR	ATRX	AURKA	
AURKB	AXIN1	AXL	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL6	
BCOR	BCORL1	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRD4	BRIP1	BTG1	BTG2	
BTX	CT1orf30 (EMSY)	CT1orf39 (GID4)	CALR	CARD11	CASP8	CBFB	CBL	CCND1	
CCND2	CCND3	CCNE1	CD22	CD274 (PD-L1)	CD70	CD79A	CD79B	CDC73	
CDH1	CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A	CDKN2B	
CDKN2C	CEBPA	CHEK1	CHEK2	CIC	CREBBP	CRKL	CSF1R	CSF3R	
CTCF	CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CUL4A	CXCR4	CYP17A1	DAXX	DDR1	
DDR2	DIS3	DNMT3A	DOT1L	EED	EGFR	EP300	EPHA3	EPHB1	
EPHB4	ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC4	ERG	ERRF1	ESR1	EZH2	
FAM46C	FANCA	FANCC	FANCG	FANCL	FAS	FBXW7	FGF10	FGF12	
FGF14	FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FGFR1	FGFR2	FGFR3	
FGFR4	FH	FLCN	FLT1	FLT3	FOXL2	FUBP1	GABRA6	GATA3	
GATA4	GATA6	GNA11	GNA13	GNAQ	GNAS	GRM3	GSK3B	H3F3A	
HDAC1	HGF	HNF1A	HRAS	HSD3B1	ID3	IDH1	IDH2	IGF1R	
IKBKE	IKZF1	INPP4B	IRF2	IRF4	IRS2	JAK1	JAK2	JAK3	
JUN	KDM5A	KDM5C	KDM6A	KDR	KEAP1	KEL	KIT	KLHL6	
KMT2A (MLL)	KMT2D (MLL2)	KRAS	LTK	LYN	MAF	MAP2K1 (MEK1)	MAP2K2 (MEK2)	MAP2K4	
MAP3K1	MAP3K13	MAPK1	MCL1	MDM2	MDM4	MED12	MEF2B	MEN1	
MERTK	MET	MITF	MKNK1	MLH1	MPL	MRE11A	MSH2	MSH3	
MSH6	MST1R	MTAP	MTOR	MUTYH	MYC	MYCL (MYCL1)	MYCN	MYD88	
NBN	NF1	NF2	NFE2L2	NFKB1A	NKX2-1	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	
NPM1	NRAS	NSD3 (WHSC1L1)	NTSC2	NTRK1	NTRK2	P2RY8	PALB2	PALB2	
PARK2	PARP1	PARP2	PARP3	PAX5	PBRM1	PDCD1 (PD-1)	PDCD1LG2 (PD-L2)	PDGFRA	
PDGFRB	PDK1	PIK3C2B	PIK3C2G	PIK3CA	PIK3CB	PIK3R1	PIM1	PMS2	
POLD1	POLE	PPARG	PPP2R1A	PPP2R2A	PRDM1	PRKAR1A	PRKCI	PTCH1	
PTEN	PTPN11	PTPRO	QKI	RAC1	RAD21	RAD51	RAD51B	RAD51C	
RAD51D	RAD52	RADS4L	RAF1	RARA	RB1	RBM10	REL	RET	
RICTOR	RNF43	ROS1	RPTOR	SDHA	SDHB	SDHC	SDHD	SETD2	
SF3B1	SGK1	SMAD2	SMAD4	SMARCA4	SMARCB1	SMO	SNCAIP	SOC1	
SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SRC	STAG2	STAT3	STK11	SUFU	
SYK	TBX3	TEK	TET2	TGFB2	TIPARP	TNFAIP3	TNFRSF14	TP53	
TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1	VEGFA	VHL	WHSC1	WT1	XPO1	
XRCC2	ZNF217	ZNF703							
DNA GENE LIST: FOR THE DETECTION OF SELECT REARRANGEMENTS									
ALK	BCL2	BCR	BRAF	BRCA1	BRCA2	CD74	EGFR	ETV4	
ETV5	ETV6	EWSR1	EZR	FGFR1	FGFR2	FGFR3	KIT	KMT2A (MLL)	
MSH2	MYB	MYC	NOTCH2	NTRK1	NTRK2	NUTM1	PDGFRA	RAF1	
RARA	RET	ROS1	RSPO2	SDC4	SLC34A2	TERC*	TERT**	TMPS52	
*TERC is an NCRNA									
**Promoter region of TERT is interrogated									
ADDITIONAL ASSAYS: FOR THE DETECTION OF SELECT CANCER BIOMARKERS									
Loss of Heterozygosity (LOH) score									
Microsatellite (MS) status									
Tumor Mutational Burden (TMB)									

FoundationOne CDx cumple los requisitos de La Directiva Europea 98/79 CE para in vitro dispositivos médicos de diagnóstico y está registrado como Producto CE-IVD de Foundation Medicine's EU ACERCA DE FOUNDATIONONE CDx FoundationOne CDx fue desarrollado y su características de rendimiento determinadas por Fundación Medicina, Inc. (Fundación Medicina). FoundationOne CDx puede usarse para fines clínicos propósitos y no deben considerarse puramente de investigación o solo para investigación. Fundación Los laboratorios de referencia clínica de la medicina son calificado para realizar clínicas de alta complejidad pruebas. Consulte la información técnica para detalles de especificaciones de rendimiento: www.rochefoundationmedicine.com/f1cdxtech. USO PREVISTO FoundationOne®CDx (F1CDx) es una próxima generación dispositivo de diagnóstico in vitro basado en secuenciación para detección de sustituciones, inserción y eliminación alteraciones (indels) y alteraciones del número de copias (CNA) en 324 genes y gen seleccionado reordenamientos, así como firmas genómicas incluyendo inestabilidad de microsatélites (MSI), tumor carga mutacional (TMB), y para formas seleccionadas de cáncer de ovario, puntaje de pérdida de heterocigosidad (LOH), utilizando ADN aislado de muestras de tejido tumoral fijadas en formalina, embebidas en parafina (FFPE). La prueba pretende ser un diagnóstico complementario para identificar pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con terapias de acuerdo con terapias aprobadas etiquetado de productos. Además, F1CDx está destinado para proporcionar perfiles de mutación tumoral para ser utilizados por profesionales de la salud calificados de acuerdo con pautas profesionales en oncología para pacientes con neoplasias malignas sólidas.

PRINCIPIOS DE PRUEBA

FoundationOne CDx se realizará exclusivamente como servicio de laboratorio utilizando ADN extraído de tumor fijado en formalina, incluido en parafina (FFPE) muestras El ensayo propuesto empleará un solo Método de extracción de ADN de la biopsia de FFPE de rutina o muestras de resección quirúrgica, 50-1000 ng de que se someterá a una biblioteca de escopeta de genoma completo construcción y captura basada en hibridación de todos codificando exones de 309 genes relacionados con el cáncer, uno región promotora, una no codificante (ncRNA) y seleccione regiones intrónicas de 34 comúnmente genes reorganizados, 21 de los cuales también incluyen el codificando exones. El ensayo por lo tanto incluye detección de alteraciones en un total de 324 genes.

Usando una plataforma Illumina® HiSeq, híbrida las bibliotecas capturadas seleccionadas se secuenciarán a alto profundidad uniforme (focalización> cobertura mediana 500X con> 99% de exones en cobertura> 100X). Secuencia los datos se procesarán mediante un análisis personalizado tubería diseñada para detectar con precisión todas las clases de alteraciones genómicas, incluidas las sustituciones de bases, indels, amplificaciones de número de copia focal, delecciones de genes homocigóticos y genómica seleccionada reordenamientos (p. ej.,

fusiones de genes). Adicionalmente, firmas genómicas, incluida la pérdida de heterocigosidad (LOH), inestabilidad de microsatélites (MSI) y tumor se informará la carga mutacional (TMB)

EL INFORME

Incorpora análisis de estudios revisados por pares y otra información disponible públicamente identificada por Medicina de la fundación; estos análisis y la información puede incluir asociaciones entre un alteración molecular (o falta de alteración) y uno o más medicamentos con potencial beneficio clínico (o posible falta de beneficio clínico), incluido el fármaco candidatos que están siendo estudiados en clínica investigación. El informe F1CDx puede usarse como ayuda para informar la elegibilidad molecular para ensayos clínicos.

Nota: Un hallazgo de alteración de biomarcadores no necesariamente indica efectividad farmacológica (o falta del mismo) de cualquier droga o régimen de tratamiento; un el hallazgo de ninguna alteración de biomarcador no necesariamente indica falta de farmacológico efectividad (o efectividad) de cualquier droga o régimen de tratamiento Significado diagnóstico FoundationOne CDx identifica alteraciones para seleccionar genes asociados al cáncer o porciones de genes (biomarcadores). En algunos casos, el Informe también destaca resultados de pruebas negativas seleccionadas con respecto biomarcadores de importancia clínica.

Llamadas de alteración calificadas (equivalentes y Subclonal) Una alteración denotada como "amplificación - equívoca" implica que los datos del ensayo FoundationOne CDx proporcionar alguna evidencia, pero no inequívoca, de que el número de copias de un gen excede el umbral para identificar la amplificación del número de copia. Los umbral utilizado en FoundationOne CDx para identificar una amplificación de número de copia es cuatro (4) para ERBB2 y seis (6) para todos los demás genes. Por el contrario, una alteración denotada como "pérdida - equívoco" implica que FoundationOne CDx los datos del ensayo proporcionan algunos, pero no sin ambigüedades, evidencia de delección homocigota del gen en pregunta. Una alteración denotada como "subclonal" es uno que el FoundationOne CDx analítico la metodología se ha identificado como presente en <10% del ADN tumoral analizado

Ranking de alteraciones y terapias Biomarcador y hallazgos genómicos Las terapias se clasifican según lo siguiente criterios: terapias con beneficio clínico en pacientes tipo de tumor (clasificado alfabéticamente dentro de cada Categoría NCCN) seguido de terapias con clínica beneficio en otro tipo de tumor (clasificado alfabéticamente dentro de cada categoría NCCN).

Ensayos clínicos Calificación del ensayo pediátrico → Geográfico proximidad → Fase de prueba posterior. Categorización de NCCN Los marcadores biomarcadores y genómicos detectados pueden ser asociado con ciertos nacionales integrales Medicamentos del Compendio de la Red del Cáncer (NCCN) o biológicos (www.nccn.org). Las categorías de NCCN indicado refleja la categoría más alta posible para un terapia administrada en asociación con cada biomarcador o hallazgo genómico. Tenga en cuenta, sin embargo, que el precisión y aplicabilidad de estos NCCN las categorías dentro de un informe pueden verse afectadas por historia clínica del paciente, biomarcador adicional información, edad y / o alteraciones concurrentes.

Para obtener información adicional sobre las categorías de NCCN consulte el Compendio de NCCN. Limitaciones Representante autorizado, Qarad b.v.b.a, Cipalstraat 3, 2440 Geel, Bélgica. La designación MSI-H / MSS por FMI F1CDx prueba se basa en el análisis de genoma de 95 microsatélite loci y no se basa en el 5 o 7 MSI loci descritos en la práctica clínica actual pautas El umbral para MSI-H / MSS fue determinado por concordancia analítica con ensayos comparativos (IHC y PCR) con útero, Cecum y cáncer colorrectal FFPE tejido. Los validez clínica del MSI cualitativo La designación no ha sido establecida. Por Resultados de inestabilidad de microsatélites (MSI), pruebas confirmatorias utilizando un validado Se debe considerar el método ortogonal. 1) TMB por F1CDx se define en base al conteo el número total de todos los sinónimos y variantes no anónimas presentes en el 5% de alelo frecuencia o mayor (después del filtrado) y reportado como mutaciones por megabase (mut / Mb) unidad redondeada al entero más cercano. La clínica la validez de TMB definida por este panel no tiene sido establecido 2)

El puntaje LOH se determina analizando SNPs espaciados a intervalos de 1Mb a través del genoma en la prueba FoundationOne CDx y extrapolando un perfil de LOH, excluyendo segmentos LOH de todo el cromosoma.

La detección de LOH se ha verificado solo para pacientes con cáncer de ovario y la puntuación LOH el resultado puede informarse para el ovario epitelial, carcinomas peritoneales o de trompa de Falopio. Los El puntaje LOH se informará como "No se puede

Determinado "si la muestra no es suficiente cualidad para determinar con confianza LOH.

El rendimiento de la clasificación LOH no ha establecido para muestras con menos del 35% de tumor contenido. Puede haber una posible interferencia de etanol con detección de LOH. La interferencia efectos de xileno, hemoglobina y triglicéridos en la puntuación LOH no se han demostrado.

NIVEL DE EVIDENCIA NO PROPORCIONADO Medicamentos con beneficio clínico potencial (o potencial falta de beneficio clínico) no se evalúan para la fuente o nivel de evidencia publicada.

SIN GARANTÍA DE BENEFICIOS CLÍNICOS Este informe no promete ni garantiza que un

medicamento particular será eficaz en el tratamiento de enfermedad en cualquier paciente. Este informe tampoco hace ningún promete o garantiza que un medicamento con potencial la falta de beneficio clínico de hecho no proporcionará beneficio clínico

SIN GARANTÍA DE REEMBOLSO Foundation Medicine no hace promesas ni garantiza que un proveedor de atención médica, asegurador o otro tercero pagador, ya sea privado o gubernamental, reembolsará a un paciente el costo de FoundationOne CDx.

LAS DECISIONES DE TRATAMIENTO SON RESPONSABILIDAD DEL MÉDICO Los medicamentos a los que se hace referencia en este informe pueden no ser adecuados para un paciente en particular La selección de cualquiera, todos o ninguno de los medicamentos asociados con potencial clínico El beneficio (o la posible falta de beneficio clínico) reside enteramente a discreción del tratamiento médico. De hecho, la información en este Informe debe considerarse junto con todos los demás información relevante sobre un paciente en particular, antes de que el médico tratante del paciente recomiende Un curso de tratamiento. Decisiones sobre atención al paciente y el tratamiento debe basarse en el independiente juicio médico del médico tratante, tomando en consideración toda la información aplicable referente a la condición del paciente, como paciente y antecedentes familiares, exámenes físicos, información de otras pruebas de diagnóstico y pacientes preferencias, de acuerdo con el estándar de cuidado en una comunidad dada. Un médico tratante las decisiones no deben basarse en una sola prueba, como como esta Prueba, o la información contenida en esta Reporte. Ciertas características de muestra o variante puede resultar en una sensibilidad reducida. FoundationOne CDx se realiza utilizando ADN derivado de un tumor, y como tal, los eventos de la línea germinal pueden no ser reportados.

SELECT ABBREVIATIONS

ABBREVIATION	DEFINITION
CR	Complete response
DCR	Disease control rate
DNMT	DNA methyltransferase
HR	Hazard ratio
ITD	Internal tandem duplication
MMR	Mismatch repair
muts/Mb	Mutations per megabase
NOS	Not otherwise specified
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
SD	Stable disease
TKI	Tyrosine kinase inhibitor

PDF Service version: 2.6.0

1. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, et al. ePub dic 2014 (2014) PMID: 25392179

2. Kroemer G, Galluzzi L, Zitvogel L, y col. 4 (7): e1058597 (2015) PMID: 26140250

3. Lal N, Beggs AD, Willcox BE, et al. 4 (3): e976052 (2015) PMID: 25949894

4. Le DT, Uram JN, Wang H, y col. ePub jun 2015 (2015) PMID: 26028255

5. Ayers et al., 2016; ASCO-SITC Resumen P60

6. Adem C, Soderberg CL, Cunningham JM, et al. 107 (4): 580-2 (2003) PMID: 14520695

7. Anbazhagan R, Fujii H, Gabrielson E 5 (4): 839-44 (1999) PMID: 10213220

8. Walsh MD, Buchanan DD, Cummings MC, y col. Dieciséis (7): 2214-24 (2010) PMID: 20215533

9. Risinger JI, Barrett JC, Watson P, et al. 77 (9): 1836-43 (1996) PMID: 8646682

10. de Leeuw WJ, van Puijenbroek M, Tollenaar RA, et al. 63 (5): 1148-9 (2003) PMID: 12615735

11. Shanley S, Fung C, Milliken J, y col. ePub 2009 (2009) PMID: 19123071

12. Buerki N, Gautier L, Kovac M, y col. ePub ene 2012 (2012) PMID: 22034109

13. Yee CJ, Roodi N, Verrier CS, et al. 54 (7): 1641-4 (1994) PMID: 8137273

14. Kamat N, Khidhir MA, Jaloudi M, y col. ePub Ago 2012 (2012) PMID: 22928966

15. Kocarnik JM, Shiovitz S, Phipps AI 3 (4): 269-76 (2015) PMID: 26337942

16. Ustet JF, Buhard O, Ligtenberg MJ, et al. ePub Dic 2010 (2010) PMID: 21081928

17. Bairwa NK, Saha A, Gochhait S, y col. ePub 2014 (2014) PMID: 24623249

18. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, y col. 58 (22): 5248-57 (1998) PMID: 9823339

19. Pawlik TM, Raut CP, Rodriguez-Bigas MA 20 (4-5): 199-206 (2004) PMID: 15528785

20. Boland CR, Goel A ePub Jun 2010 (2010) PMID: 20420947

21. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. ePub 02 2019 (2019) PMID: 30643254

22. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. ePub 11 2017 (2017) PMID: 28835386

23. Goodman AM, Sokol ES, Frampton GM, et al. ePub Oct 2019 (2019) PMID: 31405947
24. Cristescu R, Mogg R, Ayers M, et al. ePub 10 2018 (2018) PMID: 30309915
25. Legrand et al., 2018; ASCO Abstract 12000
26. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. ePub 04 2017 (2017) PMID: 28420421
27. null ePub Oct 2012 (2012) PMID: 23000897
28. Sokol ES, Feng YX, Jin DX, y col. ePub 01 2019 (2019) PMID: 30423024
29. Haricharan S, Bainbridge MN, Scheet P, y col. ePub Jul 2014 (2014) PMID: 24839032
30. Budczies J, Bockmayr M, Denkert C, y col. 1 (4): 225-38 (2015) PMID: 27499907
31. Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A 571 (1-2): 19-31 (2005) PMID: 15748635
32. Hill VK, Gartner JJ, Samuels Y, et al. ePub 2013 (2013) PMID: 23875803
33. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, y col. 21 (48): 7435-51 (2002) PMID: 12379884
34. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. ePub abr 2015 (2015) PMID: 25765070
35. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, y col. ePub mayo de 2013 (2013) PMID: 23636398
36. Briggs S, Tomlinson I ePub Jun 2013 (2013) PMID: 23447401
37. Heitzer E, Tomlinson I ePub Febrero de 2014 (2014) PMID: 24583393
38. null ePub Jul 2012 (2012) PMID: 22810696
39. Roberts SA, Gordenin DA ePub 12 2014 (2014) PMID: 25568919
40. Dumbava et al., 2018; doi / completo / 10.1200 / PO.18.00100
41. Fu M, Wang C, Li Z, et al. 145 (12): 5439-47 (2004) PMID: 15331580
42. Tekin M, Hışmi BO, Fitoz S, et al. 80 (2): 338-44 (2007) PMID: 17236138
43. Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, et al. ePub abr 2013 (2013) PMID: 22890726
44. Yamada T, Abei M, Danjoh I, et al. ePub abr 2015 (2015) PMID: 25885470
45. Kratochwil K, Galceran J, Tontsch S, et al. dieciséis (24): 3173-85 (2002) PMID: 12502739
46. Scherz PJ, Harfe BD, McMahon AP, et al. ePub Jul 2004 (2004) PMID: 15256670
47. Zaharieva BM, Simon R, Diener PA, et al. 201 (4): 603-8 (2003) PMID: 14648664
48. Arai H, Ueno T, Tangoku A, et al. 146 (1): 16-21 (2003) PMID: 14499691
49. Ribeiro IP, Marques F, Caramelo F, et al. ePub May 2014 (2014) PMID: 24477574
50. Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, et al. ePub mayo 2015 (2015) PMID: 25822088
51. Hirai H, Arai T, Okada M, et al. ePub Abr 2010 (2010) PMID: 20107315
52. Bridges KA, Hirai H, Buser CA, et al. 17 (17): 5638-48 (2011) PMID: 21799033
53. Rajeshkumar NV, De Oliveira E, Ottenhof N, et al. 17 (9): 2799-806 (2011) PMID: 21389100
54. Osman AA, Monroe MM, Ortega Alves MV, et al. ePub Feb 2015 (2015) PMID: 25504633
55. Xu L, Huang CC, Huang W, et al. 1 (5): 337-46 (2002) PMID: 12489850
56. Xu L, Tang WH, Huang CC, et al. 7 (10): 723-34 (2001) PMID: 11713371
57. Camp ER, Wang C, Little EC, et al. ePub abr 2013 (2013) PMID: 23470564
58. Kim SS, Rait A, Kim E, y col. ePub Feb 2015 (2015) PMID: 25240597
59. Pirollo KF, Nemunaitis J, Leung PK, et al. ePub Sep 2016 (2016) PMID: 27357628
60. Hajdenberg et al., 2012; ASCO Abstract e15010
61. Lehmann S, Bykov VJ, Ali D, et al. ePub Oct 2012 (2012) PMID: 22965953
62. Mohell N, Alfredsson J, Fransson Å, et al. ePub Jun 2015 (2015) PMID: 26086967
63. Fransson Å, Glaessgen D, Alfredsson J, et al. ePub May 2016 (2016) PMID: 27179933
64. Leijen S, van Geel RM, Pavlick AC, et al. ePub Dec 2016 (2016) PMID: 27601554
65. Moore et al., 2019; ASCO Abstract 5513
66. Leijen S, van Geel RM, Sonke GS, et al. ePub 12 2016 (2016) PMID: 27998224
67. Oza et al., 2015; ASCO Abstract 5506
68. Méndez E, Rodriguez CP, Kao MC, et al. 24 (12):2740-2748 (2018) PMID: 29535125
69. Ma CX, Cai S, Li S, et al. ePub Apr 2012 (2012) PMID: 22446188
70. Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, et al. ePub Jun 2012 (2012) PMID: 22722202
71. Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, et al. ePub May 2012 (2012) PMID: 22722201
72. Alsner J, Jensen V, Kyndi M, et al. ePub 2008 (2008) PMID: 18465328
73. Alkam Y, Mitomi H, Nakai K, et al. ePub Nov 2013 (2013) PMID: 24004112
74. Uji K, Naoi Y, Kagara N, et al. ePub Jan 2014 (2014) PMID: 23973262
75. Olivier M, Langerød A, Carrieri P, et al. 12 (4):1157-67 (2006) PMID: 16489069
76. Végran F, Rebucci M, Chevrier S, et al. ePub 2013 (2013) PMID: 23359294
77. Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. ePub Mar 2006 (2006) PMID: 16551709
78. Garber JE, Offit K 23 (2):276-92 (2005) PMID: 15637391
79. Apostolou P, Fostira F ePub 2013 (2013) PMID: 23586058
80. Brown CJ, Lain S, Verma CS, et al. ePub Dec 2009 (2009) PMID: 19935675
81. Joerger AC, Fersht AR 77 :557-82 (2008) PMID: 18410249
82. Kato S, Han SY, Liu W, et al. 100 (14):8424-9 (2003) PMID: 12826609
83. Kamada R, Nomura T, Anderson CW, et al. ePub Jan 2011 (2011) PMID: 20978130
84. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. ePub Jul 2015 (2015) PMID: 26014290
85. Sorrell AD, Espenschied CR, Culver JO, et al. ePub Feb 2013 (2013) PMID: 23355100
86. Nichols KE, Malkin D, Garber JE, et al. 10 (2):83-7 (2001) PMID: 11219776
87. Kleihues P, Schäuble B, zur Hausen A, et al. 150 (1):1-13 (1997) PMID: 9006316
88. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. ePub Mar 2009 (2009) PMID: 19204208
89. Lalloo F, Varley J, Ellis D, et al. 361 (9363):1101-2 (2003) PMID: 12672316
90. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, et al. ePub 08 2019 (2019) PMID: 31050713

Patient Name		Report Date
Date of Birth	Medical Facility	
Sex	Ordering Physician	
FMI Case #	Additional Recipient	Specimen Received
Medical Record #		Date of Collection
Specimen ID	Medical Facility #	Specimen Type
	Pathologist	

PD-L1 IMMUNOHISTOCHEMISTRY (IHC) ANALYSIS – VENTANA PD-L1 (SP142) Assay

Tumor-Infiltrating Immune Cell (IC) Score (%)

Tumor Cell (TC) Score (%)^a

^a TC Score is not part of a companion diagnostic approved by the FDA but may be relevant for certain tumor types.

Electronically signed by: _____ Date: _____

RESULTS CRITERIA	
Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	PD-L1 expression in ≥ 50% TC or ≥ 10% IC determined by VENTANA PD-L1 (SP142) Assay in NSCLC tissue may be associated with enhanced overall survival from TECENTRIQ® (atezolizumab).
Triple-Negative Breast Carcinoma (TNBC)	PD-L1 expression in ≥1% IC determined by VENTANA PD-L1 (SP142) Assay in locally advanced or metastatic TNBC tissue is associated with increased progression-free and overall survival in a randomized study of TECENTRIQ® (atezolizumab) in combination with ABRAXANE® (nab-paclitaxel).
Urothelial Carcinoma	PD-L1 expression in ≥ 5% IC determined by VENTANA PD-L1 (SP142) Assay in urothelial carcinoma tissue is associated with increased objective response rate in a non-randomized study of TECENTRIQ® (atezolizumab).

PD-L1 Test Description

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay is a qualitative immunohistochemical assay using rabbit monoclonal anti-PD-L1 clone SP142 intended for use in the assessment of the PD-L1 protein in formalin-fixed, paraffin embedded (FFPE) urothelial carcinoma, triple-negative breast carcinoma (TNBC), and non-small cell lung carcinoma (NSCLC) tissue stained with OptiView DAB IHC Detection Kit and OptiView Amplification Kit on a VENTANA BenchMark ULTRA instrument. Determination of PD-L1 status is indication-specific, and evaluation is based on either the proportion of tumor area occupied by PD-L1 expressing tumor-infiltrating immune cells (% IC) of any intensity or the percentage of PD-L1 expressing tumor cells (% TC) of any intensity.

This product is intended for in vitro diagnostic (IVD) use. For additional information, including information on other approved indications, refer to the VENTANA PD-L1 (SP142) Assay package insert.

Clinical Significance of PD-L1 Protein Expression

Programmed death-ligand 1 (PD-L1), expressed on tumor cells and tumor-infiltrating immunocytes, mediates an immune checkpoint by binding to its receptors, programmed death 1 (PD-1) and B7-1, on activated T cells¹⁻⁴. This checkpoint represses T-cell function and can therefore lead to evasion of anti-tumor immunity. On the basis of extensive clinical evidence in various tumor types, PD-L1-positive tumors are more likely to respond to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors; however, patients with PD-L1-negative tumors may also derive benefit from these agents⁴⁻¹². Checkpoint inhibitors such as the PD-1 antibodies nivolumab and pembrolizumab and the PD-L1 antibodies atezolizumab, avelumab, and durvalumab are FDA approved to treat various tumor types.

Note

Foundation Medicine, Inc. established performance characteristics for this assay per the requirements of the Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA '88) and in accordance with College of American Pathologists (CAP) checklist requirements and guidance¹³.

General Limitations

- Immunohistochemical analysis is dependent on the handling and processing of tissue prior to staining; false negative or inconsistent results may be a consequence of pre-analytic variations.
- As with any immunohistochemistry test, a negative result means that the antigen was not detected, not that the antigen was absent in the cells or tissue assayed.
- For additional information, including information on other approved indications, refer to the VENTANA PD-L1 (SP142) Assay package insert.

- Keir, M. E., Butte, M. J., Freeman, G. J. & Sharpe, A. H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 26, 677–704 (2008).
- Butte, M. J., Keir, M. E., Phamduy, T. B., Sharpe, A. H. & Freeman, G. J. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 27, 111–122 (2007).
- Ma, W., Gilligan, B. M., Yuan, J. & Li, T. Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy. *J Hematol Oncol* 9, 47 (2016).
- Herbst, R. S. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 515, 563–567 (2014).
- Topalian, S. L., Taube, J. M., Anders, R. A. & Pardoll, D. M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 16, 275–287 (2016).
- Taube, J. M. et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin. Cancer Res.* 20, 5064–5074 (2014).
- Garon, E. B. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 372, 2018–2028 (2015).
- Nghiem, P. T. et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 374, 2542–2552 (2016).
- Fehrenbacher, L. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 387, 1837–1846 (2016).
- Rosenberg, J. E. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 387, 1909–1920 (2016).
- Schmid, P. et al., Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379, 2108–2121 (2018).
- Patel, S. P. & Kurzrock, R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol. Cancer Ther.* 14, 847–856 (2015).
- Fitzgibbons, P. L. et al. Principles of analytic validation of immunohistochemical assays: Guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 138, 1432–1443 (2014).

TRADUCCIÓN EXAMEN FOUNDATIONONE PDL1:

“Nombre del paciente: Meza Mercado, Kelly Yohana Informe Dat: 16 de enero de 2020

Fecha de nacimiento: 21 enero 1981
Sexo: Femenino
Caso FMI # ORD-0732446-03
Historial médico #
ID de muestra MP-186-D-19 (190L 19919)
Centro Médico: Fundación Santafé de Bogotá
Médico ordenante: Claudia María Henao M
Destinatario adicional:
Centro Médico # 315879
Patólogo:
Muestra recibida: 13 enero 2020
Fecha de recogida: 30 octubre 2019
Tipo de muestra: FFPE Block, Soft Tissue

ANÁLISIS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PD-L1 (IHC) - Ensayo VENTANA PD-L1 (SP142)
Puntuación de células inmunitarias (IC) infiltrantes de tumor (%) 5
Puntuación de células tumorales (TC) (%)^a

^a Puntaje TC no es parte de un diagnóstico complementario aprobado por la FDA, pero puede ser relevante para ciertos tipos de tumores

Firmado electrónicamente por: Eric Severson, MD PhD, MMsc Fecha: 16 de enero de 2020 08:57:39

CRITERIOS DE RESULTADOS	
Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)	Expresión de PD-L1 en ≥ 50% TC o ≥ 10% IC determinado por VENTANA PD-L1 (SP142) El ensayo en tejido NSCLC puede estar asociado con una mejor supervivencia general de TECENTRIQ® (atezolizumab).
<u>Carcinoma de mama triple negativo (TNBC)</u>	<u>Expresión de PD-L1 en ≥1% IC determinada por el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) localmente</u> <u>El tejido TNBC avanzado o metastásico se asocia con un aumento libre de progresión y supervivencia general en un estudio aleatorizado de TECENTRIQ® (atezolizumab) en combinación con ABRIXANE® (nab-paclitaxel).</u>
Carcinoma Urotelial	Expresión de PD-L1 en ≥ 5% IC determinada por el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) en el tejido de carcinoma urotelial se asocia con una tasa de respuesta objetiva aumentada en un estudio no aleatorio de TECENTRIQ® (atezolizumab).

Descripción de la prueba PD-L1

El ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) es un ensayo inmunohistoquímico cualitativo que utiliza el clon monoclonal anti-PD-L1 SP142 de conejo destinado para su uso en la evaluación de la proteína PD-L1 en carcinoma urotelial fijado en formalina, embebido en parafina (FFPE), carcinoma de mamá triplenegativo (TNBC) y tejido de carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) teñido con kit de detección IHC OptiView DAB y el kit de amplificación OptiView en un instrumento VENTANA BenchMark ULTRA. La especificación del estado de PD-L1 es específica de la indicación, y la evaluación se basa en la proporción del área tumoral ocupada por PD-L1 que expresa células inmunes infiltrantes de tumor (% IC) de cualquier intensidad o el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1 (% TC) de cualquier intensidad.

Este producto está destinado al uso de diagnóstico in vitro (IVD). Para obtener información adicional, incluida información sobre otros aprobados Indicaciones, consulte el inserto del paquete de análisis VENTANA PD-L1 (SP142).

Importancia clínica de la expresión de proteínas PD-L1 El ligando de muerte programado 1 (PD-L1), expresado en células tumorales e inmunocitos infiltrantes de tumores, medios un punto de control inmunitario al unirse a sus receptores, muerte programada 1 (PD-1) y B7-1, en células T activadas 1-4. Este punto de control reprime la célula T función y, por lo tanto, puede conducir a la evasión de la inmunidad

antitumoral. Sobre la base de una amplia evidencia clínica en varios tumores tipos, los tumores PD-L1-positivos tienen más probabilidades de responder a los inhibidores del punto de control PD-1 / PD-L1; sin embargo, pacientes con PD-L1-

Los tumores negativos también pueden obtener beneficios de estos agentes⁴⁻¹². Inhibidores de punto de control como los anticuerpos PD-1 nivolumab y pembrolizumab y los anticuerpos PD-L1 atezolizumab, avelumab y durvalumab están aprobados por la FDA para tratar varios tipos de tumores.

No un Foundation Medicine, Inc. características específicas de rendimiento para este ensayo según los requisitos de la Clínica

Enmiendas de mejora de laboratorio (CLIA '88) y de acuerdo con la lista de verificación del Colegio de Patólogos Americanos (CAP) requisitos y orientación 13.

Limitaciones generales

- El análisis inmunohistoquímico depende del manejo y procesamiento del tejido antes de la tinción; falso negativo o Los resultados inconsistentes pueden ser consecuencias de variaciones preanalíticas.
- Como con cualquier prueba de inmunohistoquímica, un resultado negativo significativo que no se detectó el antígeno, no que el antígeno fue detectado ausente en las células o tejidos ensayados.
- Para obtener información adicional, incluida información sobre otras indicaciones aprobadas, consulte el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) Insertar paquete. (...)” (Subraya y negrilla fuera del texto)