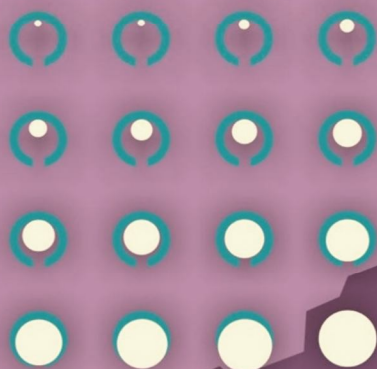
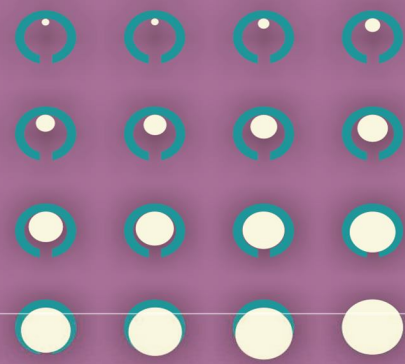


Cartera de Biomarcadores en Cáncer

Sistema Sanitario Público de Andalucía, SSPA

Parte I





CARTERA DE PROCEDIMIENTOS EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA, SSPA

BIOMARCADORES EN CÁNCER

Servicio Andaluz de Salud

Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud

Edición: enero 2019

COORDINACIÓN

Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud

María Dolores Alguacil Herrero

Subdirección de Accesibilidad y Cartera de Servicio

Carmen Gallardo Ballesteros

Servicio de Cartera de Servicios

Josefa María Aldana Espinal

Covadonga María Noriega Barreda

GRUPO ASESOR

Enrique de Álava (Anatomía Patológica HU Virgen del Rocío)

Javier López Hidalgo (Anatomía Patológica HU San Cecilio)

Juan José Borrero Martín (Anatomía Patológica HU Virgen del Rocío)

Amelia López-Ladrón García-Borbolla (Oncología Médica HU Virgen de Valme)

Eduardo Ríos Herranz (Hematología HU Virgen de Valme)

Salud Borrego López (Plan Integral de Genética)

Eloisa Bayo Lozano (Plan Integral de Oncología)

David Vicente Baz (Plan Integral de Oncología)



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons
Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 internacional License

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

© 2018 Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía

Edita: Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud. Servicio Andaluz de Salud.

Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

Avenida de la Constitución. 18- 41001 SEVILLA

Teléfono: 955018000. Fax: 955018037

www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud

Índice

Metodología	7
Biomarcadores en cáncer por patología	11
Biomarcadores en cáncer por línea de determinación	17
Metástasis de origen primario desconocido	23
Hematología	25

BIOMARCADORES EN CÁNCER

METODOLOGÍA

Objetivos

- Establecer las determinaciones, en línea somática y germinal, que integran la **Cartera de Servicios de Biomarcadores en cáncer** en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Fuentes de datos

- Cartera de Genética 2012 y actualización (no publicada) de 2015
- Plan de Genética de Andalucía.
- Bases de datos de los Servicios/Unidades participantes.
- Registro de cáncer de Granada.

Procedimiento

A partir de los datos obtenidos de las fuentes citadas, se identificaron los biomarcadores en cáncer, que por su evidencia clínica, debían incluirse en la **Cartera de biomarcadores en cáncer**.

Además, para elaborar un primer borrador, se incluyó información procedente de:

- Carteras publicadas por las Unidades de Gestión Clínica y por las Sociedades Científicas.
- Bases de datos del Servicio de Cartera de Servicios.
- Resoluciones/notificaciones relativas al nombramiento de las Unidades y procedimientos de referencia de Andalucía.
- Información relativa a los Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud.
- Revisión bibliográfica.

El citado borrador se presentó a un grupo de trabajo formado por facultativos especialistas en Anatomía Patológica, Hematología, Genética y Oncología Médica, expertos todos ellos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, a los que se solicitó una revisión del contenido con la posibilidad de incluir o eliminar lo que consideraran necesario.

Tras dichas aportaciones se elaboró un segundo borrador que se trabajó durante dos sesiones presenciales.

Al haberse identificado los biomarcadores en cáncer tanto en línea germinal como en línea somática, se presenta la Cartera en dos versiones:

- Descripción por línea de determinación: somática y germinal.
- Descripción por patología.

El grupo de trabajo incluía a responsables del Plan Integral de Oncología y del Plan de Genética de Andalucía, por lo que consideramos la referida Cartera como avalada por ambos Planes.

Resultados

- Elaboración del catálogo con todas las aportaciones y propuestas de los profesionales del grupo de trabajo.
- Posteriormente se procedió a presentar la actualización de las Carteras para su aprobación, a la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud.
- Comunicación a las Direcciones Gerencias del ámbito SSPA.
- Publicación y difusión.

Revisión y actualizaciones de la Cartera

La Cartera de procedimientos constituye una versión que puede experimentar ajustes en el tiempo, en función de los avances científicos en este ámbito. Las modificaciones puntuales o revisiones generales de esta cartera o de sus apartados, serán incorporadas directamente al modelo publicado (on-line o consultable en web) y aparecerán como "ALERTA" O "NOVEDAD" en páginas web corporativas.

La solicitud de inclusión en cartera de servicios de un nuevo biomarcador para cáncer no incluido en el catálogo actual de pruebas, se realizará a la Comisión provincial de evaluación de tecnologías sanitarias en red y/o Comisión de genética del centro. Con objeto de agilizar el circuito de análisis y valoración de nuevas pruebas, la secretaría técnica de estas comisiones podrá elevar directamente la solicitud al grupo de expertos, a través de la aplicación de la Red de comisiones de tecnologías sanitarias.

El grupo de expertos realizará una recomendación que se elevará a la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud para su aprobación. En esta valoración pueden contar con los recursos habituales de la Red de comisiones (AETSA, Cartera de Servicios, otros).

También deben valorarse biomarcadores que supongan modificaciones significativas de cartera porque requieran introducción de nuevas técnicas o tecnologías, modificación de protocolos de Planes, Procesos o Programas establecidos en el SSPA, o que puedan ocasionar dudas sobre su legalidad, ética, accesibilidad o problemas organizacionales.

BIOMARCADORES EN CÁNCER POR PATOLOGÍA	
MELANOMA	
Línea somática	
BRAF	
Línea germinal	
CDK4	
CDKN2A	
MC1R	
TERT	
TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Línea somática	
1p19q	
Mutación IDH1	
Mutación IDH2	
MGMT	
Fusión RELA-corf11: ependimomasupratentoriales	
Fusión BRAF-KIAA1495: astrocitomas pilocíticos	
Sonda de locus cromosomas 6 y 17: meduloblastomas	
ATRX (gliomas difusos adultos)	
H3 K27me3 (ependimomas infratentoriales)	
YAP1 (meduloblastomas grupo 3-4/ ependimomasupratentoriales)	
GAB1 (meduloblastomas subtipo SHH)	
Línea germinal	
Glioblastoma tipo 3	
BRCA2	
Neuroblastoma	
PHOX2B	
ALK	
CÁNCER DE MAMA	
Línea somática	
Receptores de estrógenos	
Receptores de progesterona	
HER2 inmunohistoquímica	
HER2 FIS-CISH	

Ki-67
Plataformas de expresión génica
Citoqueratina 19 inmunohistoquímica
Línea germinal
ATM
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CHEK2
EPCAM
MLH1
MSH2
MSH6
MUTYH
NF1
PALB2
PMS2
PTEN
RAD51C
RAD51D
SEC23B
TP53
Síndrome de Cowden
PTEN
SDHB
SDHC
SDHD
SEC23B
CÁNCER DE OVARIO
Línea somática
p53
BRCA
WT1
Napsina
Receptores de estrógenos
Receptores de progesterona
Línea germinal
BRCA1
BRCA2
BRIP1
EPCAM
MLH1

MSH2
MSH6
PALB2
PMS2
PTEN
RAD51C
RAD51D
STK11
TP53
CÁNCER DE PULMÓN
Línea somática
Mutaciones de EGFR
Mutaciones de K-Ras
Reordenamientos de ALK
Translocación de ROS 1
PDL-1
Línea germinal
PARK2
GIST
Línea somática
CD117
CD-34
Mutaciones de c-Kit
Mutaciones de PDGFRA
DOG1
CÁNCER COLORRECTAL
Línea somática
Estado mutacional de los genes KRas y NRas (Exones 2,3 y 4)
Inestabilidad de microsatélites
BRAF
Línea germinal
MLH1
MSH2
MSH6
EPCAM
PMS2
POLE
POLD1
APC
MUTYH
BMPR1A
STK11
SDHB

SDHC
SDHD
PTEN
TP53
Síndrome de Lynch
MLH1
MSH2
MSH6
PMS2
EPCAM
Poliposis adenomatosa familiar atenuada
MUTYH
Poliposis adenomatosa familiar
APC
Síndrome de poliposis juvenil
BMPR1A
Síndrome de poliposis mixta hereditaria tipo 2
BMPR1A
Síndrome de Peutz-Jeghers
STK11
Tumor estromal gastrointestinal
SDHB
SDHC
Síndrome de Gardner
APC
Pilomatrixoma
MUTYH
Poliposis juvenil de la infancia
PTEN
Síndrome carcinoide intestinal
SDHD
CÁNCER GÁSTRICO
Línea somática
HER-2
Línea germinal
CDH1
MLH1
MSH2
MSH6
PMS2
EPCAM
APC
BRCA1

BRAC2
TP53
SDHB
SDHC
SDHD
STK11
PTEN
Cáncer gástrico familiar difuso
CDH1
Paraganglioma y sarcoma del estroma gástrico
SDHB
SDHC
SDHD
NEOPLASIAS DE HUESO Y PARTES BLANDAS
Línea somática
FOS-B: hemangioma epiteliode
ROS-1: tumor miofibroblástico inflamatorio
CAMTA-1: hemangioendotelioma epiteliode (HEE)
EWSR1 22q12: sarcoma de Ewing
FOXO1-FKHR: rabdomiosarcoma alveolar
SYT/SS18: sarcoma sinovial
FUS 16q11: liposarcoma mixoide/sarcoma fibromixoide bajo grado/histiocitoma
CHOP 12q13: liposarcoma mixoide
RMSE 11q15.5: rabdomiosarcoma embrionario
MDM2: liposarcoma pleomórfico
RB-1: miofibroblastoma, lipoma fusocelular....
CDk4: liposarcoma bien diferenciado/ desdiferenciado
TFE3: hemangioendotelioma epiteliode y Sarcoma alveolar
NGS secuenciación masiva de fusiones génicas
USP6: quiste óseo aneurismático
NR4A3: condrosarcoma mixoide extraesquelético
JAZF1: sarcoma del estroma endometrial de bajo grado
YWHAE: sarcoma andometrial de alto grado
STAT-6: tumor fibroso solitario, por inmunohistoquímica
IDH1/2: condrosarcoma
BCOR: sarcomas con reordenamiento de BCOR, por inmunohistoquímica
ETV4 : sarcomas CIC-DUX, por inmunohistoquímica
H3G34W: tumor de células gigantes
H3K36M: condroblastoma
H3K27ME: tumor maligno de vaina neural periférica
WWTR1: hemangioendotelioma epiteliode

WT1 carboxiterminal: Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas, por inmunohistoquímica
Brachiury: cordoma, por inmunohistoquímica
Línea germinal
TP53: osteosarcoma

BIOMARCADORES EN CÁNCER POR LÍNEA DE DETERMINACIÓN
LÍNEA SOMÁTICA
Melanoma
BRAF
Tumores del Sistema Nervioso Central
1p19q
Mutación IDH1
Mutación IDH2
MGMT
Fusión RELN-corf11: ependimomas supratentoriales
Fusión BRAF-KIAA1495: astrocitomas pilocíticos
Sonda de locus cromosomas 6 y 17: meduloblastomas
ATRX (gliomas difusos adultos)
H3 K27me3 (ependimomas infratentoriales)
YAP1 (meduloblastomas grupo 3-4/ ependimomas supratentoriales)
GAB1 (meduloblastomas subtipo SHH)
Cáncer de mama
Receptores de estrógenos
Receptores de progesterona
HER2 inmunohistoquímica
HER2 FIS-CISH
Ki-67
Plataformas de expresión génica
Citoqueratina 19 por inmunohistoquímica
Cáncer de ovario
p53
BRCA
WT1
Napsina
Receptores de estrógenos
Receptores de progesterona
Cáncer de pulmón
Mutaciones de EGFR
Mutaciones de K-Ras
Reordenamientos de ALK
Translocación de ROS 1

PDL-1
Gist
CD117
CD-34
Mutaciones de c-Kit
Mutaciones de PDGFRA
DOG1
Cáncer colorrectal
Estado mutacional de los genes KRas y NRas (Exones 2,3 y 4)
Inestabilidad de microsatélites
BRAF
Cáncer gástrico
HER-2
Neoplasias de hueso y partes blandas
FOS-B: hemangioma epiteliode
ROS-1: tumor miofibroblástico inflamatorio
CAMTA-1: hemangioendotelioma epiteliode (HEE)
EWSR1 22q12: sarcoma de Ewing
FOXO1-FKHR: rabdomiosarcoma alveolar
SYT/SS18: sarcoma sinovial
FUS 16q11: liposarcoma mixoide/sarcoma fibromixoide bajo grado/histiocitoma
CHOP 12q13: liposarcoma mixoide
RMSE 11q15.5: rabdomiosarcoma embrionario
MDM2: liposarcoma pleomórfico
RB-1: miofibroblastoma, lipoma fusocelular....
CDk4: liposarcoma bien diferenciado/ desdiferenciado
TFE3: hemangioendotelioma epiteliode y Sarcoma alveolar
NGS secuenciación masiva de fusiones génicas
USP6: quiste óseo aneurismático
NR4A3: condrosarcoma mixoide extraesquelético
JAZF1: sarcoma del estroma endometrial de bajo grado
YWHAE: sarcoma andometrial de alto grado
STAT-6: tumor fibroso solitario, por inmunohistoquímica
IDH1/2: condrosarcoma
BCOR: sarcomas con reordenamiento de BCOR, por inmunohistoquímica
ETV4 : sarcomas CIC-DUX, por inmunohistoquímica
H3G34W: tumor de células gigantes

H3K36M: condroblastoma
H3K27ME: tumor maligno de vaina neural periférica
WWTR1: hemangioendotelioma epitelioides
WT1 carboxiterminal: Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas, por inmunohistoquímica
Brachiury: cordoma, por inmunohistoquímica
LÍNEA GERMINAL
Melanoma
CDK4
CDKN2A
MC1R
TERT
Tumores del Sistema Nervioso Central
Glioblastoma tipo 3
BRCA2
Neuroblastoma
PHOX2B
ALK
Cáncer de mama
ATM
BRCA1
BRCA2
BRIP1
CDH1
CHEK2
EPCAM
MLH1
MSH2
MSH6
MUTYH
NF1
PALB2
PMS2
PTEN
RAD51C
RAD51D
SEC23B
TP53
Síndrome de Cowden
PTEN
SDHB
SDHC

SDHD
SEC23B
Cáncer de ovario
BRCA1
BRCA2
BRIP1
EPCAM
MLH1
MSH2
MSH6
PALB2
PMS2
PTEN
RAD51C
RAD51D
STK11
TP53
Cáncer de pulmón
PARK2
Cáncer colorrectal
MLH1
MSH2
MSH6
EPCAM
PMS2
POLE
POLD1
APC
MUTYH
BMPR1A
STK11
SDHB
SDHC
SDHD
PTEN
TP53
Síndrome de Lynch
MLH1
MSH2
MSH6
PMS2
EPCAM
Poliposisadenomatosa familiar atenuada

MUTYH
Poliposisadenomatosa familiar
APC
Síndrome de poliposis juvenil
BMPR1A
Síndrome de poliposis mixta hereditaria tipo 2
BMPR1A
Síndrome de Peutz-Jeghers
STK11
Tumor estromal gastrointestinal
SDHB
SDHC
Síndrome de Gardner
APC
Pilomatrixoma
MUTYH
Poliposis juvenil de la infancia
PTEN
Síndrome carcinoide intestinal
SDHD
Cáncer gástrico
CDH1
MLH1
MSH2
MSH6
PMS2
EPCAM
APC
BRCA1
BRAC2
TP53
SDHB
SDHC
SDHD
STK11
PTEN
Paraganglioma y sarcoma del estroma gástrico
SDHB
SDHC
SDHD
Neoplasias de hueso y partes blandas
TP53: osteosarcoma

METÁSTASIS DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO
Neoplasia pobremente diferenciada
Inmunohistoquímica (interpretar en conjunto con clínica y con Hematoxilina-Eosina): EMA, CK (7, 20), S-100, vimentina, CLA, TTF-1, cromogranina, sinaptofisina, NSE, HCG, AFP, PSA (varones), RE, RP, HER2, Surf-A y Surf-B, Oct4, fosfatasa alcalina placentaria, mesotelina, CA19.9, trioil factor 1, grosscystic fluid protein 15
Microscopia electrónica (casos muy seleccionados)
Análisis genéticos (translocaciones, reordenamientos, etc.) Si existe sospecha no confirmada de neoplasias hematológicas y en algunos tumores no linfoides muy seleccionados
Carcinoma pobremente diferenciado(con o sin características de adenocarcinoma)
Inmunohistoquímica (interpretar en conjunto con clínica y con Hematoxilina-Eosina): EMA, CK (7, 20), S-100, vimentina, CLA, TTF-1, cromogranina, sinaptofisina, NSE, HCG, AFP, PSA (varones), RE, RP, HER2, Surf-A y Surf-B, Oct4, fosfatasa alcalina placentaria, mesotelina, CA19.9, trioil factor 1, grosscystic fluid protein 15
Microscopia electrónica (casos muy seleccionados)
Análisis genéticos (translocaciones, reordenamientos, etc.)si existe sospecha no confirmada de neoplasias hematológicas y en algunos tumores no linfoides muy seleccionados
Adenocarcinoma moderadamente o bien diferenciado
Inmunohistoquímica (interpretar en conjunto con clínica y con Hematoxilina-Eosina): varones: PSA; mujeres: RE y RP, HER2; todos: TTF-1, marcadores neuroendocrinos
Microscopia electrónica
Análisis genéticos
Carcinoma de células escamosas
citoqueratina 5/6, p40
Carcinoma neuroendocrino
CD56, cromogranina-A, sinaptofisina
Albúmina (mediante CISH)

HEMATOLOGÍA					
Ganglio/Tejido			Sangre/médula ósea		
IHQ	CISH/FISH	Citofluorometría	FISH	PCR/NGS/Sanger	
Linfoma difuso de células grandes (y afines)	célula origen ¹		panel EUROFLOW		
	CD30	MYC ²			
	Ki67	BCL2			
	cmyc	BCL6			
	bcl2	EBER			
	CD5				
Linfoma folicular	Ki67		panel EUROFLOW		BCL2
Linfoma de células manto	Ki67		panel EUROFLOW		BCL1
	SOX11				
	ciclina D1				
Linfoma linfocítico/LLC			panel EUROFLOW	CEP12	TP53
				13Q	MUTACIONES IGHV
				11Q	
				17P	
Linfoma tipo MALT		API2/MALT1	panel EUROFLOW		
Linfoma de Hodgkin	CD30				
Linfoma linfoplasmocítico			panel EUROFLOW		MYD88
Linfoma de Burkitt	Ki67	MYC	panel EUROFLOW	MYC	
Linfoma esplénico/Linfoma marginal			panel EUROFLOW		
Mieloma/Plasmocitoma	ciclina D1		panel EUROFLOW	11Q	
				CMAF	
				FGFR3/MMSET	
				17P	
				14Q	
Linfoma T sistémico	CD30				
	ALK				

¹ Mediante NGS o en su defecto IHQ (esquema de Hans, Choi o similares)

² Si se demuestra traslocación MYC, será necesario estudiar BCL2 y BCL6, para clasificar linfoma

