



Titl.
Roche Slovensko, s.r.o.
Pribinova 19
811 09 Bratislava

Váš list číslo/zo dňa

Naše číslo
81/2021 AIII/1

Vybavuje/kontakt
Ing. Buchová/309

Martin
18. mája 2021

Vec

Žiadosť o finančnú podporu projektu retrospektívneho testovania NTRK fúzií v solídnych nádoroch skríningovou metódou IHCH a následným potvrdením pozitivity vhodnou NGS technológiou

Vážení zástupcovia spoločnosti Roche,

zacielené mutácie identifikovateľné vo vzorke nádoru sú pre pacienta nádejou, že jeho liečba bude onkológom indikovaná v rámci tzv. precíznej a personalizovanej medicíny a účinná s potenciálom zastavenia nádorového procesu. Keďže dosiaľ je len relatívne malá časť mutácií terapeuticky ovplyvniteľná, tak je dôležité, aby každá takáto mutácia bola identifikovaná a liečba bola prispôbená najnovším poznatkom. Doteraz boli zacielené mutácie vyšetrované podľa jednotlivých typov nádorov, dnes sa objavujú nové s rozdielnym výskytom v spektre histogeneticky rôznych nádorov, ako tzv. „tissue-agnostic“ mutácie.

Medzi takéto zacielené mutácie patria chromozómové translokácie, pri ktorých vzniká prestavba a následná fúzia v oblasti *NTRK1*, *NTRK2* a *NTRK3* génov (NTRK = skratka z anglického neurotropic tyrosine receptor kinase). Táto alterácia génu kóduje vznik fúzneho TRK (TRK = z angl. tropomyozínová receptorová kináza) A, B a C proteínu. Ten vo funkcii transmembránového receptora umožňuje onkogénnu signalizáciu. Uvedené genetické zmeny sú onkogénnymi spúšťacími rôznych typov tzv. TRK-fúzných nádorov pacientov detského a dospelého veku. Na detekciu fúzných NTRK génov možno použiť rôzne metódy, vrátane imunohistochemie (IHC), fluorescenčnej in situ hybridizácie, RT-PCR a sekvenovania novej generácie na báze DNA alebo RNA.

Po schválení inhibítorov TRK príslušnými regulačnými agentúrami (FDA aj EMA) na liečbu TRK-fúzných nádorov by sa prediktívne testovanie génových fúzií malo stať súčasťou štandardného diagnostického procesu. Odporúčania ESMO a jej Precision Medicine Working Group (Marchio a spol., 2019, Mosele a spol., 2020) sa venujú problematike identifikácie NTRK fúzií skríningovými, ako aj následnými verifikačnými metódami. Incidencia NTRK fúzií je totiž pri väčšine solídnych nádorov veľmi nízka (do 1%), len pri niektorých ochoreniach je vyššia. Preto v podmienkach dostupnosti liečby má táto diagnostika podstatný význam.

Na základe uvedeného si Vám dovoľujeme, po vašej predošlej diskusii s odborným garantom, prof. MUDr. Lukášom Plankom, CSc., predložiť nasledovný návrh pilotného projektu testovania NTRK fúzií v bioptických vzorkách, ktorý by umožnil implementáciu uvedeného testovania do každodennej bioprotickej diagnostickej praxe s predpokladaným trvaním projektu do marca 2022:



I. Ciele projektu:

- a/ overiť incidencia NTRK fúzií v definovaných súboroch archívnych vzoriek slovenských onkologických pacientov pomocou skríningového testovania a následne overiť pozitívne výsledky metódou NGS
- b/ umožniť riadený tréningový proces skríningového testovania v zmysle osvojenia metodológie testov a ich interpretácie s vytvorením protokolov skríningových aj verifikačných testov,
- c/ digitalizovať všetky pozitívne vzorky a ponúknuť ich Slovenskej spoločnosti patológov ako materiál ďalšieho vzdelávania a disseminovať skúsenosti na ostatné pracoviská patológie,
- d/ po skončení vyšetrení centrálne vyhodnotiť získané výsledky aj s podporou štatistických analýz a pripraviť publikačný výstup o výskyte NTRK mutácií v slovenskej populácii, výsledky prezentovať na odborných patologických a onkologických fórach na národnej aj medzinárodnej úrovni.

II. Návrh postupu projektu a približný časový harmonogram:

- I. Etapu: formálna príprava, komunikácia a partnermi a s oslovenými pracoviskami máj – jún (júl 2021)

- a/ schválenie projektu Etickou komisiou JLF UK v Martine
- b/ vhodná skríningová metóda aj podľa citovaných odporúčaní ESMO je IHC metóda, odporúčame použiť IHC esej VENTANA pan-TRK (klon EPR17341) (08494665001), ktorá umožňuje detegovať v tkanivovom reze relevantnú C-terminálnu oblasť proteínov A, B a C
- c/ IHC analýzy po absolvovaní tréningu zaviesť na vybraných siedmich pracoviskách patológie, ktoré predstavujú rešpektované veľkoobjemové pracoviská a ktoré prejavili záujem na projekte participovať (zoznam vid' nižšie)

- II. Etapu: vyšetrenie 700 vzoriek podľa vybraných diagnóz júl – august 2021

- d/ IHC analýzu realizovať na spolu 700 prípadoch, cielene vybraných: 1./ s úmyslom zahrnúť do projektu prípady v spektre nádorov s predpokladanou (podľa existujúcich literárnych údajov) vysokou až veľmi nízkou incidenciou NTRK fúzií, 2./ pričom skladba prípadov vychádza z analýzy reálnych údajov bioptických registrov zainteresovaných pracovísk z posledných rokov

- III. Etapu: confirmácia IHC pozitívnych vzoriek metódou NGS, bioinformatická interpretácia august – september 2021

- e/ FFPE bločky prípadov, ktoré budú zhodnotené ako IHC pozitívne – predpoklad max. do 100 prípadov - budú následne zaslané do riadiaceho centra projektu, ktoré v spolupráci s vytvoreným tímom patológov a molekulárnych biológov a genetikov zabezpečí izoláciu nádorovej DNA a RNA a následnú NGS analýzu s použitím panelu Ampliseq Focus Panel (Illumina – panel 50 génov) na platforme MiSeq (Illumina) a ich bioinformatickú interpretáciu a po skončení analýz aj príslušné štatistické analýzy.

- IV. Etapu: vyhodnotenie, výsledky, publikácia október 2021 – marec 2022

- f/ Výsledky projektu budú v spolupráci riadiaceho centra a zainteresovaných pracovísk a za pomoci „scientific-writer“ pripravené na publikačný výstup.

III. Zainteresované pracoviská:

- a/ pre výber archívnych vzoriek a ich IHC analýzy:

1. Oddelenie patologickej anatómie, NOU Bratislava
2. Oddelenie patológie, UNLP Košice
3. *Ústav patológie SZU a OÚSA, s.r.o. v Bratislave*
4. Medicyt s.r.o. laboratórium patológie v Bratislave
5. Cytopathos, spol. s r.o.
6. Unilab/Alpha Medical s.r.o., laboratórium patológie v Bratislave
7. Martinské bioptické centrum, spol. s.r.o., laboratórium patológie v Martine



UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE

Malá Hora 4A, 036 01 Martin



b/ riadiace centrum projektu a NGS analýz:

Ústav patologickej anatómie Jesseniovej LF UK a UN v Martine, v spolupráci s Biomedicínskym centrom JLF UK v Martine.

IV. Partner projektu:

Spoločnosť GeneTica ako národný reprezentant spoločnosti Illumina v rámci NGS analýz.

V. Predpokladané finančné náklady na projekt sú:

1. Vyšetrenie 700 ks vzoriek IHC: 35 000 EUR (5 000 EUR na pracovisko)
2. Odhad nákladov na verifikáciu NTRK fúzie v IHC pozitívnych vzorkách metódou NGS – zahŕňa vlastné sekvenačné kity, FFPE NTRK Fusion RNA reference ako aj spotrebný materiál pre prípravu NGS knižníc na celý predpokladaný počet max. NGS testy 96 vzoriek, 41 435 EUR.
3. Náklady na administratívu v riadiacom centre projektu a štatistické analýzy – 3 000 EUR
4. **Spolu: 79 435 EUR**

VI. Potrebná nefinančná podpora: 700 ks IHC esej pan-TRK

O podporu projektu budeme žiadať aj ďalších partnerov.

Veríme, že takto postavený projekt nájde podporu vo vašej spoločnosti a spoločne tak prispejeme k zlepšeniu zdravotnej starostlivosti o pacientov so závažnou diagnózou v SR.

Ďakujeme a zostávame s pozdravom

UNIVERZITA KOMENSKÉHO
V BRATISLAVE
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA
Malá Hora 10701/4A
036 01 MARTIN 2F


prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.
prednosta ÚPA JLF UK a UNM


prof. MUDr. Andrea Čalkovská, DrSc.
dekanka JLF UK

Použitá literatúra:

Marchiò et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. Annals of Oncology 30: 1417–1427, 2019

Mosele F, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of Oncology 31: 1491–1505, 2020