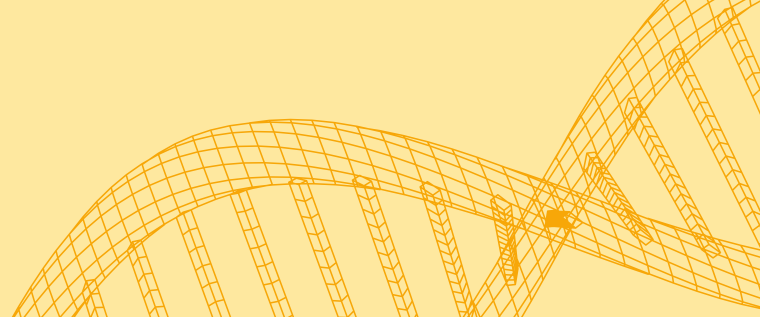




# Melanoma



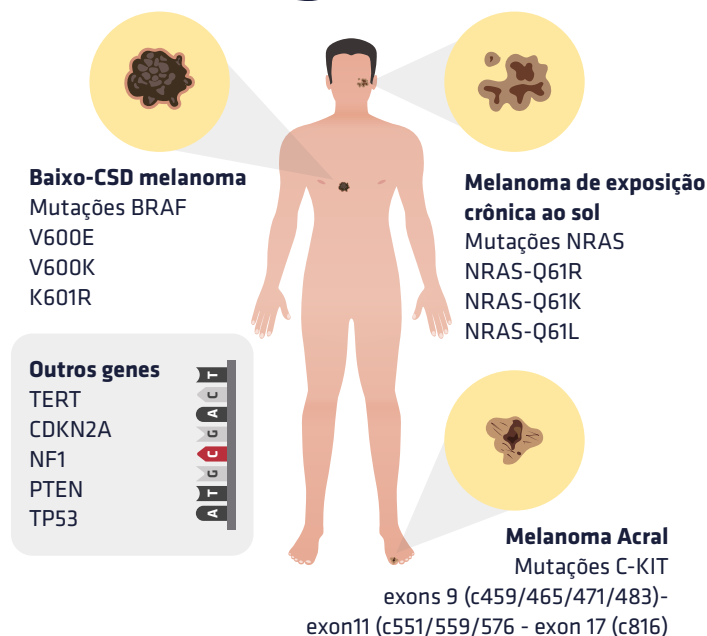
## Melanoma metastático e avaliação molecular importante para definição terapêutica

O melanoma é um tumor maligno que surge dos melanócitos e envolve principalmente a pele. Os melanomas também podem surgir no olho (úvea, conjuntiva e corpo ciliar), meninges e em várias superfícies mucosas. Embora os melanomas sejam geralmente fortemente pigmentados, eles também podem ser amelanóticos. Mesmo tumores finos podem metastatizar, mas mais de 85% dos melanomas não metastatizam. Os melanomas representam 90% das mortes associadas a tumores cutâneos.

O ARGEN 50 é um painel genômico indicado para predição de resposta a terapia alvo específica para tumores como o melanoma metastático. Neste teste são avaliadas variantes conhecidas para determinar elegibilidade para terapias com diferentes tipos de drogas relacionadas aos genes BRAF, NRAS e KIT.



## Argen50



Claus Garbe, et al., European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022, European Journal of Cancer, Volume 170, 2022, / Scatena C, Murtas D, Tomei S. Cutaneous Melanoma Classification: The Importance of High-Throughput Genomic Technologies. Front Oncol. 2021 May 28;11:635488. doi: 10.3389/fonc.2021.635488. Pages 236-255.

## Os fatores genéticos mais importantes envolvidos na resistência do melanoma à terapia direcionada.

MARCADOR	MECANISMO DE RESISTÊNCIA	RESISTÊNCIA PRIMÁRIA VS. ADQUIRIDA
NF1	Ativação PI3K/AKT	Resistência primária
RAC1 (mutação P29S/L)	Ativação PI3K/AKT	Resistência primária
MAP2K1 (mutações: C121S, Q56P, V60E, P124L, G128V, V154L)	Ativação MAPK	Resistência primária
MAP2K2 (V35M, L46F, C125S, N126D)	Ativação MAPK	Resistência primária e adquirida
PTEN (deleções, mutações)	Ativação PI3K/AKT	Modulação de resistência primária
CDKN2A	Desregulação da via RB	Resistência primária
MAP3K8 (amplificação)	Ativação MAPK	Resistência primária
MYC (amplificação, superexpressão)	Regulação da proliferação e apoptose; efetor downstream das vias ERK, PI3K, NOTCH	Resistência primária e adquirida
MITF	Desconhecido	Resistência primária
GNAQ	Desconhecido	Progressão rápida
NRAS	Ativação MAPK	Principalmente resistência adquirida
BRAF (amplificação)	Ativação MAPK	Principalmente resistência adquirida
BRAF (splicing alternativo)	Aumento da dimerização da forma curta de BRAF independente da ativação de RAS-MAPK	Principalmente resistência adquirida

## Importância do painel de NGS ARGEN 50 para avaliação de biomarcadores e direcionamento de terapia alvo para pacientes com Melanoma.

### **BRAF**

Mutações BRAF V600 são associadas com sensibilidade para inibidores de BRAF.

### **KIT**

Mutações em KIT podem ocorrer em vários "hotspots" através do gene e algumas destas podem mostrar elevado nível de sensibilidade a inibidores do KIT.

### **NRAS**

Devido à baixa probabilidade de mutações simultâneas com BRAF e KIT, a presença de mutação NRAS pode identificar pacientes que não irão se beneficiar de testes moleculares adicionais.

### **PTEN**

Mutações no gene podem estar relacionados a resistência primária a terapias-alvo. Marcadores preditivo de resposta com inibidores PI3K.

### **CDKN2A**

Mutações podem estar relacionados a resistência primária. Marcador alvo de terapia com inibidores CDK4/6.

### **Fusões em NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, ALK e BRAF**

Apesar de raros, podem estar presentes nos melanomas. Relatos de casos e ensaios clínicos limitados sugerem atividade de terapias direcionadas a fusões envolvendo estes genes.

# Argen50

Painel genômico para abordagem molecular de pacientes com melanoma metastático



## Análise Molecular do Melanoma Metastático por NGS

### **BRAF**

O teste de mutação BRAF V600 deve ser realizado preferencialmente em tecido metastático. Serve como biomarcador para os inibidores BRAF e MEK no cenário adjuvante, em pacientes com melanoma estágio III de alto risco.

Se a amostragem do tecido metastático não for viável, realizar amostras do tumor primário, uma vez que existe uma alta taxa de concordância no estado BRAF entre as lesões primárias e metastáticas do melanoma.

### **NRAS**

As mutações NRAS são identificadas em 15% a 20% das amostras de melanoma e são mutuamente exclusivas com mutações BRAF, com poucas exceções de pacientes com mutações BRAF e NRAS. Uma mutação NRAS positiva também serve para garantir que uma mutação BRAF não foi perdida.

### **KIT**

O melanoma mutante C-KIT está presente em 10-15% dos melanomas de mucosa e orais, e em 2-3% dos melanomas de pele cronicamente fotoexposta. Uma vez que a taxa de positividade das mutações c-KIT é baixa, os melanomas acrais e mucosos devem inicialmente ser testados para mutações BRAF e NRAS e, se forem do tipo selvagem, analisados adicionalmente para mutações c-KIT, porém com o uso de painéis multigênicos, essa pesquisa se torna mais rápida.

Claus Garbe, et al., European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022, European Journal of Cancer, Volume 170, 2022, Pages 236-255.

# Argen50

## DNA HOTSPOTS

AKT1	ESR1	MAP2K2
AKT2	FGFR1	MET
AKT3	FGFR2	MTOR
ALK	FGFR3	NRAS
AR	FGFR4	NTRK1
ARAF	FLT3	NTRK2
BRAF	GNA11	NTRK3
CDK4	GNAQ	PDGFRA
CDKN2A	GNAS	PIK3CA
CHEK2	HRAS	PTEN
CTNNB1	IDH1	RAF1
EGFR	IDH2	RET
ERBB2	KIT	ROS1
ERBB3	KRAS	SMO
ERBB4	MAP2K1	TP53

## CNV

ALK  
AR  
CD274  
CDKN2A  
EGFR  
ERBB2  
ERBB3  
FGFR1  
FGFR2  
FGFR3  
KRAS  
MET  
PIK3CA  
PTEN

## FUSÕES INTERGENÉTICAS

ALK	NTRK2
BRAF	NTRK3
ESR1	NUTM1
FGFR1	RET
FGFR2	ROS1
FGFR3	RSPO2
MET	RSPO3
NRG1	
NTRK1	

## FUSÕES INTRAGENÉTICAS

AR  
BRAF  
EGFR  
MET

# ARGOS

GENÔMICA

Acesse o link abaixo para mais informações  
sobre o nosso exame NGS



[argospatologia.com.br/ngs](https://argospatologia.com.br/ngs)



**Dr. Cleto Dantas Nogueira**  
Diretor Técnico Médico  
CRM 6775 | RQE 3186

**(85) 3486 31 50**

