

Badanie dziedziczności chorób nowotworowych

INFORMACJE O PRÓBCE

Rodzaj badania:	Badanie dziedziczności nowotworów - kobieta (85 genów)	Numer próbki:	
Rodzaj próbki:	Krew obwodowa	Data poboru próbki:	
Data otrzymania próbki:		Data wygenerowania raportu:	

INFORMACJE O PACJENCIE

Imię i nazwisko:		Data urodzenia:	
Pochodzenie etniczne:	-	Płeć:	Kobieta
Objawy kliniczne i historia chorób:	Pacjent – brak symptomów, nowotwór piersi		
Nowotwory wśród członków rodziny:	Brak		

JEDNOSTKA KIERUJĄCA

Klinika/szpital:		Lekarz kierujący:	
------------------	--	-------------------	--

OPIS BADANIA

Test genetyczny na obecność 85 genów powiązanych z nowotworami dziedzicznymi

Badane geny:

ALK, APC, ATM, AXIN2, ACVRL1, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDC73, CDH1, CDK12, CDK4, CDKN1B, CDKN2A, CHEK2, CFTR, EPCAM, EXT1, EXT2, ENG, EPAS1, FANCG, FH, FLCN, FANCC, GALNT12, GREM1, KIT, MAX, MEN1, MET, MLH1, MLH3, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, MC1R, MDH2, MITF, MSR1, NBN, NF1, NF2, NTHL1, NTRK1, PALB2, PDGFRA, PHOX2B, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, PRSS1, PTCH1, PTCH2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, RB1, RET, RHBDF2, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, SMARCA4, SPINK1, STK11, SUFU, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WT1, XPC

WYNIK BADANIA

Jednostka chorobowa	Gen	Typ dziedziczenia	NM ID	Zmiana nukleotydów	Zmiana aminokwasów	Zmiana funkcji	Hom/Het	Interpretacja
Dziedziczny nowotwór piersi/dziedziczny nowotwór jajnika	<i>NBN</i>	AD	NM_002485.4	c.657_661delACAAA AA	p.Lys219Asnfs*16	Przesunięcie ramki	Het	Patogenne

* VUS: warianty o niepewnym znaczeniu klinicznym.

* Hom: homozygota, Het: heterozygota. AD, dominujący autosomalny; AR: recesywny autosomalny

INTERPRETACJA

Mutacja c.657_661delACAAA genu NBN jest mutacją przesunięcia ramki odczytu, czego następstwem może być wpływ na funkcjonalność kodowanego białka. Zmiana jako patogenna została opisana w ogólnodostępnych bazach danych i/lub literaturze [1]. Wariant ten nie występuje w bazie danych zawierającej 1000 przebadanych genomów, jednak pomimo tego mutacja klasyfikowana jest jako patogenna.

W badaniu wykryto obecność 1 patogenicznej mutacji, która wskazuje na wysokie ryzyko wystąpienia dziedzicznego nowotworu. Należy skorzystać z usług poradni genetycznej oraz skonsultować się z lekarzem prowadzącym w celu opracowania działań monitorujących stan zdrowia i profilaktycznych. Zaleca się również przeprowadzenie badań pod kątem występowania konkretnego wariantu wśród członków rodziny. Pozwala to na dokładniejszą ocenę ryzyka związanego z ryzykiem wystąpienia choroby, ponieważ u krewnych pierwszego stopnia ryzyko nosicielstwa wspomnianej zmiany wynosi 50%. Ta interpretacja opiera się na naszej aktualnej wiedzy dotyczącej badanego genu(ów).

BIBLIOGRAFIA

[1] Marianna Borecka, Petra Zemankova, Filip Lhota, et al. The c. 657del5 variant in the NBN gene predisposes to pancreatic cancer[J]. Gene, 2016, 2: 169-72.

OCENA RYZYKA

Rodzaj nowotworu	Wiek	Ocena ryzyka	Ogólna ocena ryzyka w populacji	Powiązane geny
Dziedziczny nowotwór piersi (w linii żeńskiej)	-	Podwyższone ryzyko	7.44% ^[1]	<i>NBN</i>
Dziedziczny nowotwór jajnika	-	Podwyższone ryzyko	0.64% ^[1]	<i>NBN</i>

Ocena ryzyka: Ocena ryzyka na podstawie opublikowanych badań.

Podwyższone ryzyko: Istnieją dowody potwierdzające związek mutacji z występowaniem nowotworu, ale ryzyko nie zostało dokładnie określone.

Jeśli u pacjenta stwierdzono obecność wielu mutacji tego samego genu, w tabeli umieszczono wartość procentową dla genu z najwyższym ryzykiem wystąpienia nowotworu. Jeżeli u pacjenta stwierdzono obecność mutacji w wielu różnych genach, ocena ryzyka będzie prezentowana oddzielnie dla każdego z nich. Analiza nie uwzględnia jednak możliwych interakcji pomiędzy mutacjami genetycznymi.

Bibliografia:

[1] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute, 2020. DevCan software (<http://surveillance.cancergov/devcan>) version 6.7.8, 2015-2017.

ZALECENIA

Dalsze postępowanie	Wiek rozpoznania	Częstotliwość	Powiązane geny
Dziedziczny nowotwór piersi (Kobieta)			
Mammografia cyfrowa (tomosynteza) i rozważenie wykonania rezonansu magnetycznego piersi z kontrastem ^[1]	40 lat	Raz do roku	NBN
Mastektomia zmniejszająca ryzyko (rrm) (niewystarczające dowody) ^[1]	-	Na podstawie historii rodzinnej	NBN
Doradztwo w zakresie zdrowego stylu życia (ograniczenie spożycia alkoholu, aktywność fizyczna, kontrola masy ciała, karmienie piersią) i możliwości zmniejszenia ryzyka (operacja zmniejszająca ryzyko) ^[2]	-	-	NBN
Dziedziczny nowotwór jajnika			
Zmniejszająca ryzyko resekcja jajowodów (rrso) (rrm) (niewystarczające dowody) ^[1]	-	Na podstawie historii rodzinnej	NBN

Zalecenia dotyczące dalszego postępowania zostały opracowane na podstawie wyników badań genetycznych pacjenta. Opierają się one głównie na wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oraz opinii ekspertów. Aby uzyskać więcej informacji, należy zapoznać się z odnośnikami. Jeżeli u pacjenta stwierdzono obecność mutacji w wielu różnych genach, zalecane postępowanie może różnić się w zależności oceny patogeniczności poszczególnych genów. Wszelkie informacje dotyczące zalecanego postępowania mają charakter informacyjny i nie stanowią rekomendacji. Mimo, iż badania genetyczne i wynikające z nich wytyczne dostarczają ważnych i przydatnych informacji, decyzje dotyczące dalszego postępowania należy podejmować w porozumieniu z lekarzem prowadzącym.

Bibliografia:

[1] Daly M B, Pilarski R, Yurgelun M B, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2020, 18(4): 380-391.

[2] NCCN Guidelines Version 1.2020 Breast Cancer Risk Reduction

METODOLOGIA

Sekwencje badanych genów zostały uzyskane za pomocą platformy o wysokiej przepustowości (NGS). Analizie dwukierunkowej poddano wszystkie eksony, 20 par zasad proksymalnie od końca 5' i 20 par zasad dystalnie od końca 3' każdego eksonu. Metoda pozwala na jednoczesne wykrycie mutacji punktowych (SNP), mikroinsercji, delecji i duplikacji (<20 pz) na poziomie eksonu. Niektóre warianty liczby kopii (CNV), takie jak duże fragmenty heterozygotycznego genu, mutacje dynamiczne, złożona rekombinacja, warianty strukturalne (np.: delecja dużych fragmentów, duplikacja i inwersja rearanżacji), insercja heterozygotyczna dużych fragmentów jak również mutacje w regionie regulatorowym genu i regionie intronowym nie są wykrywane za pomocą tego badania. Poza tym, ze względu na istnienie regionów o dużej powtarzalności i niskiej złożoności oraz istnienie tkz. pseudogenów, test nie obejmuje wszystkich eksonów.

Parametry sekwencjonowania nowej generacji

Numer próbki	21DXXXX
Liczba genów	85
Długość obszaru docelowego (bp)	426331
Pokrycie regionu docelowego (%)	100.00%
Średnia głębokość obszaru docelowego (X)	388.88
Proporcja regionu docelowego z głębokością sekwencjonowania większą niż 30X (%)	99.33%

ZASADY INTERPRETACJI DANYCH

Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 2015, 17(5): 405-423.

Badanie zatwierdzono:

ZAŁĄCZNIK I

Warianty zidentyfikowane w trakcie badania									
Lp.	Gen	NM ID	Zmiana nukleotydu	Zmiana aminokwasu	Zmiana regionu	Hom/Het	RS-ID	Typ mutacji	Interpretacja
1	ACVRL1	NM_000020.2	c.313+11C>T	-	IN3	Het	rs2071218	Splice	Łagodny
2	ALK	NM_004304.4	c.4381A>G	p.Ile1461Val	CDS29	Hom	rs1670283	Missense	Łagodny
3	ALK	NM_004304.4	c.3359+6C>T	-	IN20	Het	rs4622670	Splice	Łagodny
4	ATM	NM_000051.3	c.3285-9delT	-	IN22	Het	rs1799757	Splice	Łagodny
5	ATM	NM_000051.3	c.3403-13dupA	-	IN23	Het	rs3218681	Splice	Łagodny
6	ATM	NM_000051.3	c.4703A>G	p.His1568Arg	CDS30	Het	rs368830730	Missense	VUS
7	ATM	NM_000051.3	c.5557G>A	p.Asp1853Asn	CDS36	Het	rs1801516	Missense	Łagodny
8	AXIN2	NM_004655.3	c.148C>T	p.Pro50Ser	CDS1	Het	rs2240308	Missense	Łagodny
9	BARD1	NM_000465.3	c.1568+14C>T	-	IN6	Het	rs5031011	Splice	Łagodny
10	BARD1	NM_000465.3	c.1519G>A	p.Val507Met	CDS6	Het	rs2070094	Missense	Łagodny
11	BARD1	NM_000465.3	c.1315-19G>A	-	IN4	Het	rs6704780	Splice	Łagodny
12	BARD1	NM_000465.3	c.1134G>C	p.Arg378Ser	CDS4	Het	rs2229571	Missense	Łagodny
13	BARD1	NM_000465.3	c.216-14delT	-	IN2	Het	rs56130510	Splice	Łagodny
14	BARD1	NM_000465.3	c.70C>T	p.Pro24Ser	CDS1	Het	rs1048108	Missense	Łagodny
15	BLM	NM_000057.3	c.2555+7T>C	-	IN12	Het	rs3815003	Splice	Łagodny
16	BRCA1	NM_007294.3	c.1067A>G	p.Gln356Arg	CDS9	Het	rs1799950	Missense	Łagodny
17	BRCA2	NM_000059.3	c.1114A>C	p.Asn372His	CDS9	Het	rs144848	Missense	Łagodny
18	BRCA2	NM_000059.3	c.7806-14T>C	-	IN16	Het	rs9534262	Splice	Łagodny
19	BRIP1	NM_032043.2	c.2755T>C	p.Ser919Pro	CDS18	Het	rs4986764	Missense	Łagodny
20	BRIP1	NM_032043.2	c.-31+12G>A	-	IN1	Het	rs4988340	Splice	Łagodny
21	CDH1	NM_004360.4	c.48+6C>T	-	IN1	Hom	rs3743674	Splice	Łagodny
22	CDH1	NM_004360.4	c.1937-13T>C	-	IN12	Het	rs2276330	Splice	Łagodny
23	CDKN2A	NM_000077.4	c.442G>A	p.Ala148Thr	CDS2	Het	rs3731249	Missense	Prawdopodobnie łagodny
24	CFTR	NM_000492.3	c.1408G>A	p.Val470Met	CDS11	Het	rs213950	Missense	Łagodny
25	CHEK2	NM_007194.3	c.661A>G	p.Ile221Val	CDS4	Het	rs199749372	Missense	VUS
26	EPAS1	NM_001430.4	c.218-12_218-11insG	-	IN2	Het	rs61586942	Splice	Łagodny
27	EPAS1	NM_001430.4	c.218-11_218-10insT	-	IN2	Het	rs142684263	Splice	Łagodny
28	EPAS1	NM_001430.4	c.218-9C>T	-	IN2	Het	rs75984373	Splice	Łagodny
29	EXT2	NM_000401.3	c.1179-18T>A	-	IN6	Het	rs11037882	Splice	Łagodny
30	FANCG	NM_004629.1	c.1636+7A>G	-	IN12	Het	rs587118	Splice	Łagodny
31	KIT	NM_000222.2	c.1621A>C	p.Met541Leu	CDS10	Het	rs3822214	Missense	Łagodny
32	MLH1	NM_000249.3	c.655A>G	p.Ile219Val	CDS8	Hom	rs1799977	Missense	Łagodny
33	MLH1	NM_000249.3	c.1668-19A>G	-	IN14	Hom	rs9876116	Splice	Łagodny
34	MLH3	NM_014381.2	c.2476A>G	p.Asn826Asp	CDS1	Hom	rs175081	Missense	Łagodny
35	MRE11A	NM_005590.3	c.1225+19T>C	-	IN11	Het	rs641936	Splice	Łagodny
36	MRE11A	NM_005590.3	c.403-6G>A	-	IN5	Het	rs535801	Splice	Łagodny
37	MSH3	NM_002439.4	c.235A>G	p.Ile79Val	CDS1	Het	rs1650697	Missense	Łagodny
38	MSH3	NM_002439.4	c.2846A>G	p.Gln949Arg	CDS21	Hom	rs184967	Missense	Łagodny

39	MSH3	NM_002439.4	c.3133G>A	p.Ala1045Thr	CDS23	Hom	rs26279	Missense	Łagodny
40	MSH6	NM_000179.2	c.3438+14A>T	-	IN5	Hom	rs2020911	Splice	Łagodny
41	MSR1	NM_138715.2	c.1034-11delT	-	IN8	Het	-	Splice	VUS
42	MUTYH	NM_001128425.1	c.1014G>C	p.Gln338His	CDS12	Het	rs3219489	Missense	Łagodny
43	NBN	NM_002485.4	c.1915-7A>G	-	IN12	Het	rs2308962	Splice	Łagodny
44	NBN	NM_002485.4	c.1124+18C>T	-	IN9	Het	rs2234744	Splice	Łagodny
45	NBN	NM_002485.4	c.657_661delACAAA	p.Lys219Asnfs*16	CDS6	Het	rs587776650	Frameshift	Patogeny
46	NBN	NM_002485.4	c.553G>C	p.Glu185Gln	CDS5	Het	rs1805794	Missense	Łagodny
47	NF1	NM_000267.3	c.730+32dupT	-	IN7	Het	rs373999174	Splice	Łagodny
48	NF1	NM_000267.3	c.5546+19T>A	-	IN37	Het	rs2285894	Splice	Łagodny
49	PALB2	NM_024675.3	c.2014G>C	p.Glu672Gln	CDS5	Het	rs45532440	Missense	Prawdopodobnie łagodny
50	PALB2	NM_024675.3	c.1676A>G	p.Gln559Arg	CDS4	Het	rs152451	Missense	Łagodny
51	POLD1	NM_002691.3	c.2953+12C>T	-	IN23	Het	rs3218776	Splice	Łagodny
52	POLE	NM_006231.3	c.6657+16C>T	-	IN47	Het	rs5745075	Splice	Łagodny
53	POLE	NM_006231.3	c.6330+15G>A	-	IN45	Het	rs5745023	Splice	Łagodny
54	POLE	NM_006231.3	c.3582+17A>G	-	IN29	Hom	rs5744889	Splice	Łagodny
55	POLE	NM_006231.3	c.910-6G>C	-	IN9	Het	rs4077170	Splice	Łagodny
56	POLE	NM_006231.3	c.62+15C>T	-	IN1	Het	rs2075784	Splice	Łagodny
57	PRSS1	NM_002769.4	c.508A>G	p.Lys170Glu	CDS4	Het	rs201550522	Missense	Łagodny
58	PTCH1	NM_000264.3	c.2560+9G>C	-	IN15	Hom	rs2066829	Splice	Łagodny
59	PTCH2	NM_003738.4	c.3114+14C>T	-	IN19	Het	rs11211040	Splice	Łagodny
60	PTCH2	NM_003738.4	c.2963C>T	p.Thr988Met	CDS18	Het	rs11573590	Missense	Łagodny
61	PTCH2	NM_003738.4	c.265+13C>T	-	IN2	Hom	rs3795720	Splice	Łagodny
62	RHBDF2	NM_024599.5	c.1771A>G	p.Met591Val	CDS13	Het	rs73998915	Missense	Prawdopodobnie łagodny
63	RHBDF2	NM_024599.5	c.623C>T	p.Pro208Leu	CDS4	Hom	rs3744045	Missense	Łagodny
64	RHBDF2	NM_024599.5	c.199G>T	p.Ala67Ser	CDS2	Hom	rs3809694	Missense	Łagodny
65	SDHA	NM_004168.3	c.771-11A>G	-	IN6	Hom	rs2288461	Splice	Łagodny
66	SDHA	NM_004168.3	c.1908+15C>T	-	IN14	Het	rs34504623	Splice	Łagodny
67	SUFU	NM_016169.3	c.1365+19T>C	-	IN11	Hom	rs12414407	Splice	Łagodny
68	TMEM127	NM_017849.3	c.409+7C>T	-	IN3	Het	rs189327749	Splice	Prawdopodobnie łagodny
69	TP53	NM_000546.5	c.215C>G	p.Pro72Arg	CDS3	Hom	rs1042522	Missense	Łagodny
70	TSC2	NM_000548.4	c.482-3C>T	-	IN5	Het	rs1800720	Splice	Łagodny
71	TSC2	NM_000548.4	c.2546-12C>T	-	IN22	Het	rs13331451	Splice	Łagodny
72	TSC2	NM_000548.4	c.5161-10A>C	-	IN40	Hom	rs1800718	Splice	Łagodny
73	WT1	NM_024426.4	c.872+16G>A	-	IN3	Het	rs1799933	Splice	Łagodny
74	XPC	NM_004628.4	c.2815C>A	p.Gln939Lys	CDS16	Het	rs2228001	Missense	Łagodny
75	XPC	NM_004628.4	c.2251-6A>C	-	IN12	Het	rs2279017	Splice	Łagodny
76	XPC	NM_004628.4	c.1496C>T	p.Ala499Val	CDS9	Het	rs2228000	Missense	Łagodny

*VUS: warianty o niepewnym znaczeniu klinicznym.

*Warianty synonimiczne będą prezentowane tylko wtedy, gdy zostaną sklasyfikowane jako patogenne lub prawdopodobnie patogenne.

ZAŁĄCZNIK II

Klasa	Opis	Prawdopodobieństwo patogeniczności
5	Patogeny	>0.99
4	Prawdopodobnie patogeny	0.95–0.99
3	VUS	0.05–0.949
2	Prawdopodobnie łagodny	0.001–0.049
1	Łagodny	<0.001

Bibliografia: Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results[J]. *Human mutation*, 2008, 29(11): 1282-1291.

ZASTRZEŻENIA

1. Niniejszy raport jest specyficzny dla badanej próbki oraz analizowanych wariantów genów i nie może być wykorzystywany do innych celów.
2. Powyższe informacje są wynikiem badania wykonanego według standardowych procedur badawczych i są wykorzystywane wyłącznie w celach klinicznych.
3. Nazewnictwo wariantów jest zgodne z HGVS (<http://www.hgvs.org/varnomen>).
4. Obecność wariantu patogenego w genach docelowych wskazuje na zwiększone ryzyko rozwoju choroby nowotworowej i jej dziedziczenia.
5. Jeśli nie zidentyfikowano żadnego wariantu chorobotwórczego, pacjent nie jest nosicielem znanych dziedzicznych, szkodliwych wariantów w docelowych genach. Wynik ten nie eliminuje jednak ryzyka zachorowania na nowotwór, ponieważ jest to zależne także od innych czynników takich jak ograniczenia badań i występowanie czynników niedziedzicznych takich jak np. styl życia, czynniki środowiskowe.
6. W przypadku odkrycia wariantu o niepewnym znaczeniu, skutek lub wpływ związany z rozwojem nowotworów dziedzicznych jest niepewny i wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach i ocenie klinicznej.
7. Laboratoria Novazym zastrzegają sobie prawo do ostatecznego wyjaśnienia szczegółów niniejszego raportu. W przypadku zapytań prosimy o kontakt pod adresem info@onkoprofil.pl w ciągu 7 dni roboczych od otrzymania raportu z badania.