

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Пацієнт:	Лаб. № замовлення:		
Дата народж.	16.02.1987	Код замовлення:	-
Стать:	Жіноча	Дата замовлення:	
Коментарі:	Гліобластома лобно-кальозної локалізації з біфронтальним розповсюдженням. Патогістологічне заключення: Гліобластома. Сімейний анамнез: немає даних.		

OncoMine DNA+RNA - молекулярне профілювання пухлини, NGS

Номер блоку:	№ 1111-11
Кількість пухлинних клітин:	до 200
Відсоток пухлинних клітин:	~60%

Результати молекулярного профілювання

Виявлені генні варіанти (мутації, транслокації, ампліфікації)

Ген	Виявлений варіант	Частота алелю (%) / Кількість копій	Біологічне значення	Потенційно спадковий, гермінальний Так/Ні	Терапевтичне значення			
					Так/Ні	Якщо «Так»		
						Оцінка OncoKB / PharmKB	Група препаратів	Чутлив./ Резист./ Токсич.
Схвалені FDA/EMA/NCCN/ESMO маркери для оцінки чутливості/резистентності/токсичності до терапії, схваленої FDA/EMA/NCCN/ESMO для даного діагнозу								
ELM4-NTRK3	Транслокація EML4-NTRK3 (E2N14.1)	489 рідів	Активуюча	Ні	Так	1A	Інгібітори rap-NTRK	Чутл.
IDH1	c.395G>A (p.Arg132His)	41,28%	Зміна функції	Ні	Так	1A	Інгібітори IDH1/2	Чутл.
Маркери, що мають потенційне значення для оцінки чутливості/резистентності до терапії, схваленої або не схваленої FDA/EMA/NCCN/ESMO для даного діагнозу								
НЕ ВИЯВЛЕНО								
Маркери, які не мають терапевтичного значення								
ATRX	c.5496_5497delAT (p.Tyr1833CysfsTer 27)	36,57%	Втрата функції	Ні	Ні			
CDKN2A	Делеція	0 копій	Втрата функції, патогенний	Ні	Ні	-	-	-
CDKN2B	Делеція	0 копій	Втрата функції, патогенний	Ні	Ні	-	-	-
TP53	c.375G>A (p.Thr125=)	86,15%	Втрата функції, патогенний	Так	Ні	-	-	-
JAK2	Делеція	1 копія	Втрата функції	Ні	Ні	-	-	-

символом # позначаються дослідження, що знаходяться в процесі отримання акредитації ДСТУ EN ISO 15189:2015

MAP3K4	Делеція	0.4 копії	Втрата функції	Ні	Ні	-	-	-
ARID1B	Делеція	0.45 копії	Втрата функції	Ні	Ні	-	-	-
LATS1	Делеція	0.6 копії	Втрата функції	Ні	Ні	-	-	-
TNFAIP3	Делеція	47,00%	Втрата функції	Ні	Ні	-	-	-

Геномні показники (TMB, MSI, LOH)

Геномний маркер	Результат	Терапевтичне значення
Мутаційне навантаження (TMB)	Низький рівень (1,91 mut/Mb)	Низька чутливість до інгібіторів PD-1/PD-L1
Мікросателітна нестабільність (MSI)	Стабільний (MSS)	Низька чутливість до інгібіторів PD-1/PD-L2
Геномна настабільність (GIS)	Низький (GIS low)	Низька чутливість до інгібіторів PARP

Результати молекулярного профілювання

На підставі отриманих молекулярних даних (присутність мутацій, що мають діагностичне значення: ATRX p.Tyr1833CysfsTer27, IDH1 p.Arg132His та гомозиготних делецій CDKN2A та CDKN2B) патогістологічний діагноз може бути уточнений у бік "Астроцитому Grade 4, IDH-мутованої, ICD-O 9445/3".

Присутність у пухлині мутації IDH1 p.Arg132His свідчить про чутливість до інгібітору IDH1/2 (ворасиденібу), що схвалений FDA для лікування пацієнтів віком від 12 років з астроцитомою з мутацією IDH1

Поєднання IDH1-мутації із гомозиготною делецією CDKN2B/2A свідчить на користь несприятливого прогнозу.

В пухлині також виявлено активуючу транслокацію ELM4-NTRK3. Для пацієнтів з будь-якими солідними пухлинами, що мають активуючі транслокації NTRK1/2/3 схвалено застосування рап-NTRK інгібіторів (ентректиніб, ларотректиніб, репотректиніб)

Крім того, в пухлині виявлено делеції в генах JAK2, MAP3K4, ARID1B, LATS1, TNFAIP3. Делеції в даних генах на сьогоднішній день не мають терапевтичного значення.

Також у пухлині виявлено мутацію патогенну TP53 p.Thr125=. Оскільки дослідження проводилось на матеріалі пухлини, ми не можемо зробити висновок чи є виявлений варіант TP53 гермінальним (спадковим) чи соматичним (що присутній тільки в пухлині). Для підтвердження/виключення спадкової природи мутації TP53 рекомендується проведення TP53-тестування по крові/слині метом NGS (Онкоризик BRCA Plus NGS).

При оцінці геномних параметрів, було виявлено, що пухлина є мікросателітно-стабільною (MSS, MSI Score 3.77) та має низьке мутаційне навантаження (TMB-Low, 1,97 mut/Mb), що асоціюється з низькою потенційною ефективністю імунотерапії інгібіторами PD-1/PD-L1. Пухлина має низький рівень геномної нестабільності, що асоціюється з низькою потенційною ефективністю інгібіторів PARP.

***Метод:** Next Generation Sequencing (NGS)

***Набір:** Oncomine Comprehensive Assay Plus (Thermo Scientific)

***Чутливість:** 5% мутантних алелів

***Обладнання:** The GeneStudio™ S5 Prime System (Thermo Scientific, США)

Досліджувані генні біомаркери**	Досліджувані геномні біомаркери
165 генів на мутації (SNV, In/Dels) в "гарячих точках"	Визначення LOH (втрати гетерозиготності) та геномної нестабільності (GIS) — на рівні гену (46 генів HRR) та рівні зразка
333 генів на ампліфікації та делеції (CNV)	>1 mb кодуючих послідовностей для визначення TMB (мутаційного навантаження пухлини)
227 генів з повною кодуючою послідовністю ДНК (CDS)	Мікросателітні маркери MSI-H/MSS для визначення статусу MSI
49 генів на транслокації (Fusions)	
MET виявлення пропусків екзонів на рівні ДНК і РНК	

**Контроль якості: Якість покриття таргетних послідовностей ДНК задовільна
Якість покриття контрольних послідовностей РНК задовільна*

Якість отриманих даних для оцінки рівня мутаційного навантаження пухлини (TMB) задовільна

Якість отриманих даних для оцінки рівня геномної нестабільності пухлини (GIS) задовільна

Якість отриманих даних для оцінки мікросателітної нестабільності пухлини (MSI) задовільна

**Класифікація біологічного значення: база даних Oncomine (Thermo Scientific), ClinVar*

**Класифікація терапевтичного значення: PharmKB, OncoKB (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)*

*** Повний список досліджуваних генів представлено далі*

Результати досліджень не є діагнозом і потребують консультації лікаря.

Виконавці:

Лікар-
патологоанатом,
к.мед.н., доцент

Лікар-
патологоанатом,
к.мед.н., доцент

Генетик

Дата виконання:

Повний перелік досліджуваних генів:

Повна кодуюча послідовність генів (Coding sequence (CDS)):

CALR, CIITA, CYP2D6, ERCC5, FAS, ID3, KLHL13, MTUS2, PSMB10, PSMB8, PSMB9, RNASEH2C, RPL22, RPL5, RUNX1T1, SDHC, SOCS1, STAT1, TMEM132D, UGT1A1, ZBTB20

"Гарячі точки" (hotspots) генів:

ACVR1, ATR1A1, BCR, BMP5, BTK, CACNA1D, CD79B, CSF1R, CTNNA1, CUL1, CYSLTR2, DGCR8, DROSHA, E2F1, EPAS1, FGF7, FOXL2, FOXO1, GLI1, GNA11, GNAQ, HIF1A, HIST1H2BD, HIST1H3B, HRAS, IDH1, IL6ST, IRF4, IRS4, KLF4, KNSTRN, MAP2K2, MED12, MYOD1, NSD2, NT5C2, NTRK2, NUP93, PAX5, PIK3CD, PIK3CG, PTPRD, RGS7, RHOA, RPL10, SIX1, SIX2, SNCAIP, SOS1, SOX2, SRSF2, STAT5B, TAF1, TGFB1, TRRAP, TSHR, WAS

"Гарячі точки" (hotspots) та делеції/ампліфікації (Copy Number Variation, CNV) генів:

ABL1, ABL2, AKT1, AKT2, AKT3, ALK, AR, ARAF, AURKA, AURKC, AXL, BCL2, BCL2L12, BCL6, BRAF, CARD11, CBL, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CDK4, CDK6, CHD4, DDR2, EGFR, EIF1AX, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, EZH2, FAM135B, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FLT3, FLT4, FOXA1, GATA2, GNAS, H3F3A, H3F3B, IDH2, IKBKB, IL7R, KDR, KIT, KLF5, KRAS, MAGOH, MAP2K1, MAPK1, MAX, MDM4, MECOM, MEF2B, MET, MITF, MPL, MTOR, MYC, MYCN, MYD88, NFE2L2, NRAS, NTRK1, NTRK3, PCBP1, PDGFRA, PDGFRB, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3CB, PIK3R2, PIM1, PLCG1, PPP2R1A, PPP6C, PRKACA, PTPN11, PXDN, RAC1, RAF1, RARA, RET, RHEB, RICTOR, RIT1, ROS1, SETBP1, SF3B1, SLC11B3, SMC1A, SMO, SPOP, SRC, STAT3, STAT6, TERT, TOP1, TPMT, U2AF1, USP8, XPO1, ZNF217, ZNF429

Ампліфікації (CNV Gain) генів:

ABC1, CTNND2, DDR1, EMSY, FGF19, FGF23, FGF3, FGF4, FGF9, FYN, GLI3, IGF1R, MCL1, MDM2, MYCL, RPS6KB1, RPTOR, YAP1, YES1

Делеції (CNV Loss) та повна кодуюча послідовність (Coding sequence, CDS) генів:

ABRAXAS1, ACVR1B, ACVR2A, ADAMTS12, ADAMTS2, AMER1, APC, ARHGAP35, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARID5B, ASXL1, ASXL2, ATM, ATR, ATRX, AXIN1, AXIN2, B2M, BAP1, BARD1, BCOR, BLM, BMPR2, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CASP8, CBF3, CD274, CD276, CDC73, CDH1, CDH10, CDK12, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CHEK1, CHEK2, CIC, CREBBP, CSMD3, CTCF, CTLA4, CUL3, CUL4A, CUL4B, CYLD, CYP2C9, DAXX, DDX3X, DICER1, DNMT3A, DOCK3, DPYD, DSC1, DSC3, ELF3, ENO1, EP300, EPCAM, EPHA2, ERAP1, ERAP2, ERCC2, ERCC4, ERFF1, ETV6, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAT1, FBXW7, FUBP1, GATA3, GNA13, GPS2, HDAC2, HDAC9, HLA-A, HLA-B, HNF1A, INPP4B, JAK1, JAK2, JAK3, KDM5C, KDM6A, KEAP1, KMT2A, KMT2B, KMT2C, KMT2D, LARP4B, LATS1, LATS2, MAP2K4, MAP2K7, MAP3K1, MAP3K4, MAPK8, MEN1, MGA, MLH1, MLH3, MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MTAP, MUTYH, NBN, NCOR1, NF1, NF2, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, PARP4, PBRM1, PDCD1, PDCD1LG2, PDIA3, PGD, PHF6, PIK3R1, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POT1, PPM1D, PPP2R2A, PRDM1, PRDM9, PRKAR1A, PTCH1, PTEN, PTPRT, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, RASA1, RASA2, RB1, RBM10, RECQL4, RNASEH2A, RNASEH2B, RNF43, RPA1, RUNX1, SDHA, SDHB, SDHD, SETD2, SLX4, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SOX9, SPEN, STAG2, STK11, SUFU, TAP1, TAP2, TBX3, TCF7L2, TET2, TGFB2, TNFAIP3, TNFRSF14, TP53, TP63, TPP2, TSC1, TSC2, USP9X, VHL, WT1, XRCC2, XRCC3, ZFH3, ZMYM3, ZRSR2

Транслокації (*fusions*) генів:

AKT2, ALK, AR, AXL, BRAF, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, EGFR, ERBB2, ERBB4, ERG, ESR1, ETV1, ETV4, ETV5, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGR, FLT3, JAK2, KRAS, MDM4, MET, MYB, MYBL1, NF1, NOTCH1, NOTCH4, NRG1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUTM1, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, PPARG, PRKACA, PRKACB, PTEN, RAD51B, RAF1, RB1, RELA, RET, ROS1, RSPO2, RSPO3, TERT

Гени для оцінки мутаційного навантаження (*Tumor Mutational Burden, TMB*):

A1CF, ACSM2B, ADAM18, ANO4, ARMC4, BRINP3, C6, C8A, C8B, CANX, CASR, CD163, CNTN6, CNTNAP4, CNTNAP5, COL11A1, DCAF4L2, DCDC1, GALNT17, GPR158, GRID2, HCN1, HLA-C, KCND2, KCNH7, KEL, KIR3DL1, KRTAP2-1, KRTAP6-2, LRRC7, MARCO, NLRC5, NOL4, NRXN1, NYAP2, OR10G8, OR2G6, OR2L13, OR2L2, OR2L8, OR2M3, OR2T3, OR2T33, OR2T4, OR2W3, OR4A15, OR4C15, OR4C6, OR4M1, OR4M2, OR5D18, OR5F1, OR5L1, OR5L2, OR6F1, OR8H2, OR8I2, OR8U1, ORC4, PAK5, PCDH17, PDE1A, PDE1C, PLXDC2, POM121L12, PPFIA2, RBP3, REG1A, REG1B, REG3A, REG3G, RPTN, RUNDC3B, SH3RF2, SLC15A2, SLC8A1, SYT10, SYT16, TAPBP, TPTE, TRHDE, TRIM48, TRIM51, ZIM3, ZNF479, ZNF536

Гени системи гомологічної рекомбінації (*HRR*) для оцінки стусу *HRD*:

ABRAXAS1, ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, MRE11, NBN, PALB2, PARP1, PARP2, PARP3, POLD1, POLE, PPP2R2A, PTEN, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, RAD54L, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RPA1, SLX4, TP53, XRCC2, XRCC3