



ТОВ "Нано Технології в Медицині"
Україна, м. Київ, вул. Антоновича, 68
+38 (044) 200-82-51
lifecode.com.ua
nfo@lifecode.com.ua



ПАЦІЄНТ:

Дата народження:

Стать: чоловіча

ЗАМОВЛЕННЯ: 230MXXX

Отримано: 11.12.2023

Виконано: 26.12.2023

Послуга: OncoMine – NGS дослідження, що визначає тисячі «гарячих точок» та варіантів генів (SNV, CNV, InDels, TMB, MSI, HRD, злиття генів), асоційованих з відповіддю на таргетну та імунотерапію

Номер блоку: 18619

Кількість пухлинних клітин: ~1000

Відсоток пухлинних клітин: ~70%

Результати молекулярного профілювання

Виявлені генні варіанти (мутації, транслокації, ампліфікації)

Ген	Виявлений варіант	Частота алелю (%) / Кількість копій	Біологічне значення	Терапевтичне значення			
				Так/Ні	Якщо «Так»		
					Оцінка OncoKB	Група препаратів	Чутлив./ Резист.
IDH1	c.394C>A (p.Arg132Ser)	34,77%	Активуюча	Так	1	Інгібітори IDH1	чутлив.
DPYD	c.1905+1G>A	77,74%	Втрата функції	Так	-	Фторпіримідини	Токсич.
ARID1A	c.6046delC (p.Leu2016CysfsTer14)	57,82%	Втрата функції	Ні	-	-	-

Геномні показники (TMB, MSI, LOH)

Геномний маркер	Результат	Терапевтичне значення
Мутаційне навантаження (TMB)	Низький рівень (0,94 mut/Mb)	Низька чутливість до інгібіторів PD-1/PD-L1
Мікросателітна нестабільність (MSI)	Мікросателітно-стабільна пухлина (MSS)	Низька чутливість до інгібіторів PD-1/PD-L1
Втрата гетерозиготності (LOH)	Низький рівень рівень	Низька чутливість до інгібіторів PARP

Резюме результатів молекулярного профілювання

Мутація IDH1 R132S розташована в каталітичному місці білка IDH1. Дослідження *in vitro* показали, що ця мутація змінює ферментативну активність IDH1, уможливаючи перетворення α -кетоглутарату (α -KG) на онкометаболіт D-2-гідроксиглутарат (2-HG), який сприяє розвитку пухлини шляхом інгібування різноманітних ферментів що потребують α KG як субстрат (PMID: 19935646, 23630074). Доклінічні дослідження продемонстрували, що мутації IDH1 в залишку R132, включаючи R132S, чутливі до інгібування AG-120 (івосиденіб), інгібітором мутантного IDH1 (PMID: 29670690). На сьогоднішній день, інгібітор IDH1 івосиденіб схвалений FDA для лікування пацієнтів із IDH1 R132S-мутантною холангіокарциномою.

У пацієнта також виявлено мутацію c.1905+1G>A в гені DPYD. Дана мутація DPYD може бути спадковою і в такому випадку призводить до дефіциту дигідропіримідин дегідрогенази, що асоціюється з високим ризиком токсичності при застосування фторпіримідинів (наприклад 5ФУ). Таким чином, рекомендується проведення DPYD-тестування по крові для підтвердження/виключення спадкової природи даної мутації.

Окрім цього у пацієнта виявлено мутацію в гені ARID1A і зміну кількості копій (CNV) генів ARHGAP35 (1 копія), CTCF (1,11 копії), POLE (0,67 копії), TBX3 (0,91 копії), CHD4 (0,5 копії), RAD52 (0,63 копії), WT1 (0,87 копії), HDAC9 (4,8 копії), MAP3K4 (1,13 копії), LATS1 (0,9 копії), TNFAIP3 (0,89 копії), PRDM1 (0,64 копії), TAP2 (5,14 копії), FAT1 (0,71 копії), PBRM1 (1,03 копії), BAP1 (0,54 копії), PARP3 (0,8 копії), DOCK3 (0,84 копії), SETD2 (1,06 копії), MLH1 (0,8 копії), PCBP1 (0,63 копії), JAK1 (0,71 копії), RAD54L (0,66 копії), MUTYH (0,64 копії), ARID1A (0,89 копії), SDHB (0,63 копії), ERHA2 (0 копій), SPEN (0,71 копії), PGD (0,56 копії) ENO1 (0,46 копії), ERRI1 (0 копій). Дані зміни не мають терапевтичного значення. Транслокацій в досліджених генах не виявлено.

При оцінці геномних параметрів, було виявлено, що пухлина має низьке мутаційне навантаження (TMB-Low) та є мікросателітно-стабільною (MSS) що асоціюється з низькою потенційною ефективністю імунотерапії інгібіторами PD-1/PD-L1. Пухлина має низький рівень втрати гетерозиготності (LOH) на рівні зразку, крім того, не виявлено мутацій у генах системи HRR, що асоціюється з низькою чутливістю до інгібіторів PARP (олапаріб, нірапаріб, рукапаріб).

*Метод: Next Generation Sequencing (NGS)

*Набір: Oncomine Comprehensive Assay Plus (Thermo Scientific)

*Чутливість: 5% мутантних алелів

*Обладнання: The Ion Proton Sequencer (Thermo Scientific)

Досліджувані генні біомаркери**	Досліджувані геномні біомаркери
165 генів на мутації (SNV, In/Dels) в "гарячих точках"	HRD – Визначення LOH (втрати гетерозиготності) та геномної нестабільності (GIM) — на рівні гену (46 генів HRR) та рівні зразка
333 генів на ампліфікації та делеції (CNV)	>1 mb кодуєчих послідовностей для визначення TMB (мутаційного навантаження пухлини)
227 генів з повною кодуєчою 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

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

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

** Повний список досліджуваних генів представлено далі

Результати досліджень не є діагнозом і потребують консультації лікаря.

Виконавці:

Генетик Шапочка Д.О.



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, ATP1A1, BCR, BMP5, BTK, CACNA1D, CD79B, CSF1R, CTNNB1, 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:

ABCB1, 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, CBF, 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, ZFX3, 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, RUND3B, SH3RF2, SLC15A2, SLC8A1, SYT10, SYT16, TAPBP, TPTE, TRHDE, TRIM48, TRIM51, ZIM3, ZNF479, ZNF536

Гени системи гомологічної рекомбінації (HRR) для оцінки статусу 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