

# MOLEKULÁRIS GENETIKAI LELET

## Betegadatok

Név: Teszt Tamás Születési dátum: 1958.09.07.  
Lakcím: 7000 Felsőszederjes, Kancsó utca 2. Édesanyja neve: Teszt Tamásné Kiss Júlia  
TAJ: 987-654-321 Leletszám: NGS23009

## Beküldő adatai

Beküldő neve: Dr. Tesztelő Tibor Beküldő intézmény: BEEK – Betegeket Ellátó  
Egyesített Kórház

Vizsgálatkérés dátuma: 2024.01.08. Minta azonosítója: NGS24005

## Kórtörténeti összefoglaló

Tüdőadenocarcinoma igazolódott bronchoscopos vizsgálat során.

## Vizsgálat indikációja

Újonnan felfedezett 4-es stádiumú tüdő adenocarcinoma molekuláris target azonosítása (EGFR, KRAS, BRAF, MET, ALK, ROS1)

Minta típusa: FFPE blokk Tumorsejt arány: 50%

Élvégzett vizsgálat: Bővített solid tumor panel MSI nélkül

**Eredmények összefoglalása:** A mintában *EGFR* p.Gly719Ser mutáció igazolódott, ami anti-EGFR terápia iránti érzékenységgel társítható. A mintában *TP53* p.R342\* és *PIK3CA* p.E542K mutációk, valamint *CCND1* amplifikáció is kimutatható (lásd: részletes eredmények és magyarázat).

1A eltérések (nemzetközi ajánlások szerint diagnosztikai, prognosztikai vagy terápiás jelentőségű az adott tumor típusban; vagy jelenléte terápiás választ/rezisztenciát jelez FDA, EMA által elfogadott terápiára az adott tumor típus esetén)	1B eltérések (nemzetközileg elismert szakértőktől, nagy esetszámú, egybehangzó eredményt adó klinikai vizsgálatok igazolják diagnosztikai, prognosztikai vagy terápiás jelentőségét az adott tumor típusban)	2C eltérések (jelenléte beválasztási kritérium klinikai vizsgálatokban; vagy jelenléte terápiás választ/rezisztenciát jelez FDA, EMA által elfogadott terápiára más tumor típus esetén; vagy diagnosztikai és prognosztikai jelentőség több kisebb vizsgálatban)	2D eltérések (kombinációban vagy önmagában diagnosztikai, prognosztikai jelentőségű egy-egy kisebb vizsgálatban vagy esetismertetésben vagy preklinikai vizsgálatokban igazolt terápiás jelentőség)
<i>EGFR</i> p.Gly719Ser	-	<i>TP53</i> p.Arg342Ter <i>PIK3CA</i> p.Glu542Lys <i>CCND1</i> amplifikáció	-

Az eltérések onkológiai jelentőségét a AMP osztályozás alapján határoztuk meg.

**Részletes eredmények****Onkológiai jelentőségű szekvencia variánsok (SNV/indel):**

Gén (exon)	HGVS leírás	Típus	VAF	Azonosító	Osztályozás <sup>1</sup>
<i>EGFR</i> (ex 18/28)	NM_005228.5:c.2155G>A NP_005219.2:p.Gly719Ser	missense	28%	COSM6252	1A/Tier 1
<i>TP53</i> (ex 10/11)	NM_000546.6:c.1024C>T NP_000537.3:p.Arg342Ter	nonsense	16%	COSM1107 3	2C/Tier 4
<i>PIK3CA</i> (ex 10/21)	NM_006218.4:c.1624G>A NP_006209.2:p.Glu542Lys	missense	14%	COSM760	2C/Tier 3

**Onkológiai jelentőségű kópiaszám eltérések (CNV):**

Gén	Kópiaszám eltérés	Kópia/sejt	Transzkript ID	Osztályozás <sup>1</sup>
<i>CCND1</i>	nyerés (amplifikáció)	12	NM_053056.3	2C/Tier 4

**Onkológiai jelentőségű fúziós transzkriptumok:**

Érintett gének	Érintett exonok	Leolvasások száma	Osztályozás <sup>1</sup>
-	-	-	-

<sup>1</sup>AMP osztályozás (1-4), valamint ESCAT tier (1-4, X)

**Magyarázat**

Az *EGFR p.G719S* mutáció anti-EGFR kezelés (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib) iránti szenzitivitással társul, bár a terápiás válasz mértéke elmaradhat az exon 19 deléció és az aktiváló exon 21 mutációknál látotthoz képest (PMID: 26773740, 25668120). Az NCCN ajánlás *EGFR p.G719S* mutációk jelenléte esetében anti-EGFR kezelést ajánl NSCLC eseteiben (PMID: 28184913).

A *TP53 pR342\** nonsense mutáció variáns nem szerepel az egészséges populációs adatbázisban, a COSMICban 425, a ClinVarban (ID: 182970) 16 eset kapcsán szerepel, mint patogén eltérés. A variáns a fehérje trunkációját, a transzkriptum korai lebomlását okozza, így null-variánsnak tekinthető. A funkcióvesztő TP53 mutációk az NSCLC esetek kb. 40%-ában fordulnak elő, számos tanulmány alapján kedvezőtlen kórlefyással társulnak (PMID: 11051256, PMID: 30542790). A TP53 mutáció EGFR mutáció pozitív NSCLC eseteiben is kedvezőtlen prognosztikus faktor, anti-EGFR kezelés mellett is (PMID: 35444951). Egyes tanulmányok alapján az anti-EGFR monoterápiánál nagyobb hatékonyságot mutat az anti-EGFR terápia kombinációja angiogenezis gátló kezeléssel TP53 mutáció jelenléte esetében (PMID: 36864384). Preklinikai eredmények alapján klinikai tanulmányok vannak folyamatban különböző TP53 mutáció pozitív daganatok célzott kezelése kapcsán (PMID: 36672377)

A *PIK3CA p.E542K* missense variáns ismert, aktiváló mutáció. Egy pan-cancer vizsgálat alapján az aktiváló *PIK3CA* mutáció gyakorisága malignus tumorokban 16% (PMID: 32033478). *PIK3CA* eltéréseket – beleértve aktiváló mutációt, amplifikációt, és/vagy túlexpressziót a leggyakrabban endometrium, cervix, emlő, fej-nyak, valamint húgyúti daganatokban írtak le (cBioportal, COSMIC). Az alpelisib és fulvestrant FDA-által befogadott terápia *PIK3CA* mutáció pozitív, HER2-negatív, HR-pozitív

előrehaladott, vagy metasztatizáló emlőrákban, de a *PIK3CA* mutáció klinikai jelentősége tüdőrákban nem egyértelmű.

*CCND1* amplifikáció tüdő adenocarcinomák kb. 3-4%-ban fordul elő, egyes tanulmányok alapján kedvezőtlen prognózishoz társul immunellenőrzőpont-gátló kezelés esetében (cBioportal, PMID: 32903763).

### Módszer leírása

Laboratóriumi elemzés

A mintából Genexus izoláló automata segítségével (FFPE DNA and RNA Purification Kit) nyertünk DNS-t és RNS-t, melyek koncentrációja fluorometrikus módszerrel került meghatározásra. A könyvtárkészítés Oncomine Comprehensive Assay v3 kit segítségével történt a gyártó utasításainak megfelelően. A szekvenálás Genexus Intergrated Sequencer platformon történt.

Bioinformatikai elemzés:

Az elemzés a Genexus Assay Development adatelemző modullal történt, a Oncomine Comprehensive v3 - GX5 - w5.0.2 - DNA and Fusions Panel assayt felhasználva. A nyers CNV és fúziós transzkript analízis eredményeinek szűrése az Oncomine Extended v5.16 filterbeállításokkal került sor. Az azonosított SNV/indel variánsok további analízise VSclinical v2.5.0. segítségével zajlott.

A panel az alábbi gének vizsgálatát teszi lehetővé:

SNV, hotspot: AKT1 AKT2 AKT3 ALK AR ARAF AXL BRAF BTK CBL CCND1 CDK4 CDK6 CHEK2 CSF1R CTNNA1 DDR2 EGFR ERBB2 ERBB3 ERBB4 ERCC2 ESR1 EZH2 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FLT3 FOXL2 GATA2 GNA11 GNAQ GNAS H3F3A HIST1H3B HNF1A HRAS IDH1 IDH2 JAK1 JAK2 JAK3 KDR KIT KNSTRN KRAS MAGOH MAP2K1 MAP2K2 MAP2K4 MAPK1 MAX MDM4 MED12 MET MTOR MYC MYCN MYD88 NFE2L2 NRAS NTRK1 NTRK2 NTRK3 PDGFRA PDGFRB PIK3CB PIK3CA PPP2R1A PTPN11 RAC1 RAF1 RET RHEB RHOA ROS1 SF3B1 SMAD4 SMO SPOP SRC STAT3 TERT TOP1 U2AF1 XPO1

SNV, teljes gén: ARID1A ATM ATR ATRX BAP1 BRCA1 BRCA2 CDK12 CDKN1B CDKN2A CDKN2B CHEK1 CREBBP FANCA FANCD2 FANCI FBXW7 MLH1 MRE11 MSH6 MSH2 NBN NF1 NF2 NOTCH1 NOTCH2 NOTCH3 PALB2 PIK3R1 PMS2 POLE PTCH1 PTEN RAD50 RAD51 RAD51B RAD51C RAD51D RNF43 RB1 SETD2 SLX4 SMARCA4 SMARCB1 STK11 TP53 TSC1 TSC2

CNV: AKT1 AKT2 AKT3 ALK AXL AR BRAF CCND1 CCND2 CCND3 CCNE1 CDK2 CDK4 CDK6 EGFR ERBB2 ESR1 FGF19 FGF3 FGFR1 FGFR2 FGFR3 FGFR4 FLT3 IGF1R KIT KRAS MDM2 MDM4 MET MYC MYCL MYCN NTRK1 NTRK2 NTRK3 PDGFRA PDGFRB PIK3CB PIK3CA PPARG RICTOR TERT

Fúziós transzkriptum: AKT2 ALK AR AXL BRCA1 BRCA2 BRAF 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 PRKACA PRKACB PTEN PPARG RAD51B RAF1 RB1 RELA RET ROS1 RSPO2 RSPO3 TERT

DNS koncentráció (ng/μl): 54,6

DNS fragmentáltság (<1000 bp %): 8

RNS koncentráció (ng/μl): 202,4

RNS fragmentáltság: (< 200 bp %): 12

Szekvenálás medián mélysége: 1290x

Jóváhagyás dátuma: 2024.01.18.

.....  
Lelemező

.....  
Validáló

**iBio**  
SCIENCE