



ORDEN DE PEDIDO

Código ordenante: 100
Clínica de cardiología
374 Broadway
New York, NY 10001
Médico: Dr. Sample

JANE DOE

Fecha de nacimiento: 1973-02-19
Sexo: Mujer
Etnia: Europea
ID Procedimiento: 87000
Código de barras de kit: 201612092248585
Tipo de muestra: sangre, #10000
Fecha de extracción: 12-01-2016
Fecha de recepción: 13-01-2016
Fecha de análisis: 21-01-2016
Informe generado: 03-02-2016

INFORMACIÓN DEL PANEL

Panel: Panel Cáncer general
Indicación: Diagnóstico para historial de paciente

RESUMEN DE RESULTADOS

Positivo: Variante Patogénica Detectada

GEN	LOCALIZACIÓN	VARIANTE	HERENCIA	CIGOSIDAD	CLASIFICACIÓN
APC	Exon 5; Crom 5	c.448A>T (p.Lys150Ter)	Autosómica dominante	Heterocigoto	Patogénica
VHL	Exon 1; Crom 3	c.47A>C (p.Glu16Ala)	Desconocido	Heterocigoto	Significado incierto

INTERPRETACIÓN

-Este paciente es heterocigoto para c.448A>T (p.Lys150Ter) variante patogénica en el gen APC.
-Este resultado indica que este paciente puede estar afectado o tener predisposición a desarrollar poliposis adenomatosa familiar.
Este paciente es también heterocigoto para c.47A>C (p.Glu16Ala), variante de significado clínico desconocido en el gen VHL. La contribución de esta variante al fenotipo del paciente es desconocida.

RECOMENDACIONES

-Seguimiento clínico con un oncólogo o un médico genetista para un manejo adecuado.
-Se recomienda consejo genético.
-Las pruebas genéticas pueden ser útiles para identificar miembros de la familia que estén en riesgo de padecer esta enfermedad. Se recomienda consejo genético para todos los individuos que estén realizándose las pruebas genéticas

INFORMACIÓN VARIANTE PATOGENICA

APC c.448A>T (p.Lys150Ter)

Esta variante conduce a una terminación prematura del codón 105, lo que resulta en un producto proteico interrumpido o ausente. Se han encontrado variantes que producen una proteína truncada en casos de poliposis adenomatosa familiar. Esta mutación no aparece en una gran cantidad de población, por lo que no es una variante común.

Esta variante ha demostrado estar relacionada con la enfermedad en una familia con poliposis adenomatosa familiar (PMID: 12702160). Por lo tanto, esta variante se clasifica como patogénica.

INFORMACIÓN DEL GEN: APC

APC codifica para una proteína supresora de tumores que actúa como antagonista de la vía de señalización Wnt. Las mutaciones en APC están asociadas con poliposis adenomatosa familiar autosómica dominante (MIM:17500), incluyendo el síndrome de Gardner, síndrome de Turcot, y poliposis adenomatosa familiar atenuada. Aproximadamente el 90% de los individuos con poliposis adenomatosa familiar tienen una mutación en APC.

RIESGO DE CÁNCER: APC

Los individuos con una variante patogénica de APC tienen un 70-100% de riesgo de desarrollar cáncer colorrectal a lo largo de su vida (PMID: 18063416, 19822006, 1673441). También presentan un riesgo elevado de sufrir cáncer duodenal y gástrico (PMID: 18237868), y pueden presentar también un riesgo elevado de cáncer de páncreas (PMID: 18612695), y, raramente, otros tipos de cáncer (PMID:18612695).



SIGNIFICADO INCIERTO

VHL c.47A>C (p.Glu16Ala)

Esta variante reemplaza ácido glutámico por alanina en el codón 16. Esta variante no se ha incluido en la literatura, y no aparece en las bases de datos poblacionales. Los análisis in silico (SIFT/PolyPhen) no son concordantes. En resumen, este es una nueva mutación con cambio de sentido que puede influenciar o no en la función de la proteína.

INFORMACIÓN DEL GEN: VHL

VHL codifica una proteína supresora de tumores y posee numerosas funciones en vías celulares. Las mutaciones en VHL conducen a eritrocitosis autosómica recesiva (MIM:263400), y síndrome de von Hippel-Lindau autosómico dominante (MIM:193300). El síndrome de von Hippel-Lindau conduce a un aumento del riesgo de cáncer del Sistema nervioso, riñón, páncreas y sistema endocrino.

CLIA #31D2123554



MÉTODOS

SECUENCIACIÓN

El ADN genómico obtenido de las muestras entregadas es enriquecido para las regiones diana usando un protocolo basado en la hibridación y secuenciado usando la tecnología Illumina. Las lecturas son alineadas frente a la secuencia de referencia (Grch37) y los cambios en las secuencias son identificados e interpretados en el contexto de un transcrito único clínicamente relevante. Las deleciones exónicas y las duplicaciones se determinan usando un algoritmo de variación en el número de copias (VNC). Este algoritmo calcula la probabilidad estadística de cada número de copia comparando la profundidad de cobertura de la secuenciación en los exones diana frente a una medida de profundidad base en la muestra control.

Se usa un umbral de confianza para cada asignación del estado de número de copia para cada exón donde los datos de la secuencia reúnen un mínimo estándar de calidad de $\geq 20x$ de profundidad de los pares leídos adecuadamente. Este algoritmo detecta la mayoría de las deleciones intragénicas y duplicaciones, aunque puede no detectar los eventos raros de único exón. La sensibilidad y especificidad analítica de este ensayo es 99.5 y 99.9% respectivamente. Todas las observaciones clínicamente significativas son confirmadas mediante tecnología ortogonal como parte de nuestro proceso de control de calidad vigente. A menos que se indique lo contrario, todas las regiones fueron secuenciadas con una profundidad de cobertura de $20x$. Las regiones con una profundidad de lectura por debajo de esta, se suplementaron con pruebas ortogonales, si contenían previamente variantes patogénicas. El ensayo se dirige a todas las regiones codificantes del transcrito indicado, 10 pares de bases de la secuencia intrónica y regiones intrónicas específicas e intragénicas demostraron ser causantes de la enfermedad. Sin embargo, para algunos genes, solo se analizaron los loci objetivo.

Se puede contactar con Phosphorus por teléfono en el 1-855-746-7423 o por email en la dirección support@phosphorus.com

LIMITACIONES

Aunque este test es altamente preciso, ningún test lo es 100%. Este análisis está diseñado para detectar variantes patogénicas en las regiones codificantes de genes incluidas en el panel actual que están asociadas con formas específicas de cáncer hereditario. Por lo tanto, este análisis no detecta nuevas variantes de secuencias en la región promotora y otras regiones no codificantes, además de no analizar exones no traducidos. La sensibilidad para detectar inserciones y deleciones entre 15 pares de bases y un exón completo es reducida. Algunos exones de algunos genes individuales presentan propiedades en su secuencia que generan rendimientos subóptimos, y por tanto variantes en estas regiones podrían no ser identificadas de forma fiable. El mosaicismo de bajo nivel no será detectado. Además, este análisis no detecta cada variante patogénica asociada a esta enfermedad debido a que los genes no están incluidos en el panel actual o se desconoce todavía que están asociados con la enfermedad. Tampoco es capaz de detectar todas las enfermedades genéticas conocidas. Los errores en el test (tanto falsos positivos como falsos negativos) pueden ocurrir por motivos inherentes a la muestra (por ejemplo, muestras marcadas de manera inadecuada, mezclas de muestras, que la calidad y cantidad del ADN no cumpla los requerimientos mínimos), porque variantes genéticas raras interfieran con el análisis, por limitaciones de la técnica, por factores biológicos (por ejemplo, transfusiones sanguíneas recientes, neoplasias hematolinfoides circulantes, o historial de trasplante de médula ósea), y otros motivos técnicos.

Este análisis pretende determinar variantes genéticas en línea germinal, no la detección de variantes genéticas somáticas.

Si se detecta una variante patogénica, el paciente puede ser un portador, estar afectado, tener predisposición o estar en riesgo de padecer la enfermedad o condición asociada a esa variante. Si no se encuentra ninguna variante patogénica el paciente tendrá un riesgo reducido de ser portador, estar afectado, o tener riesgo de padecer la enfermedad o condición testada en el panel. Sin embargo, será necesaria más investigación, ya que los resultados negativos de los test pueden reducir, pero no eliminar, la posibilidad de que el paciente sea portador, esté afectado, tenga predisposición, o tenga riesgo de padecer esa enfermedad o condición. Además, otras variantes patogénicas o factores que no están incluidos en nuestros servicios, pueden impactar en el riesgo o predisposición de un individuo a ciertas enfermedades o condiciones. Así, este informe no proporciona conclusiones definitivas en cuanto al riesgo, predisposición o diagnóstico de ciertas enfermedades o condiciones. Las variantes clasificadas como probablemente benignas o benignas no están incluidas en este informe, pero están disponibles si se requieren. La posibilidad de que estas variantes contribuyan a la enfermedad no puede ser excluidas.

A medida que se hace disponible nueva información, la clasificación de las variantes puede evolucionar con el tiempo. Para contactar y obtener información actualizada escribir a support@phosphorus.com

AVISO LEGAL

Este informe refleja el análisis de un extracto de muestra de ADN y no constituye un consejo médico. Cualquier pregunta sobre el contenido de este informe, prevención, mitigación o tratamiento de una condición médica o enfermedad debe ser dirigido a un oncólogo cualificado, genetista o consejero genético.

Este test ha sido desarrollado y su realización determinada por Phosphorus, Inc., aún no ha sido aprobada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA). El laboratorio está regulado bajo las normas CLIA para llevar a cabo tests de alta complejidad. Los resultados de este test serán usados para temas clínicos y no deben interpretados como resultados de investigación.

CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES

Todas las variantes que son identificadas en los genes secuenciados y que son patogénicas, posiblemente patogénicas y de significado incierto, son incluidas en el informe. Las variantes benignas o probablemente benignas no están incluidas, pero están disponibles si se requieren. Las variantes están clasificadas de acuerdo con la guía ACMG (PMID: 25741868).



GENES ANALIZADOS

AIP	NM_003977	FANCD2	NM_033084	POT1	NM_015450
AKT1	NM_001014431	FANCE	NM_021922	PRKAR1A	NM_212471
ALK	NM_004304	FANCF	NM_022725	PRSS1	NM_002769
APC	NM_000038	FANCG	NM_004629	PTCH1	NM_000264
ATM	NM_000051	FANCI	NM_001113378	PTCH2	NM_003738
AXIN2	NM_004655	FANCL	NM_001114636	PTEN	NM_000314
BAP1	NM_004656	FANCM	NM_020937	RAD50	NM_005732
BARD1	NM_000465	FH	NM_000143	RAD51C	NM_058216
BLM	NM_000057	FLCN	NM_144997	RAD51D	NM_133629
BMPR1A	NM_004329	GALNT12	NM_024642	RB1	NM_000321
BRCA1	NM_007300	GATA2	NM_032638	RECQL4	NM_004260
BRCA2	NM_000059	GPC3	NM_001164617	RET	NM_020975
BRIP1	NM_032043	GREM1	NM_013372	RINT1	NM_021930
BUB1B	NM_001211	HOXB13	NM_006361	RUNX1	NM_001754
CASR	NM_001178065	HRAS	NM_001130442	SDHA	NM_004168
CDC73	NM_024529	KIF1B	NM_015074	SDHAF2	NM_017841
CDH1	NM_004360	KIT	NM_000222	SDHB	NM_003000
CDK4	NM_000075	MAX	NM_002382	SDHC	NM_003001
CDKN1B	NM_004064	MEN1	NM_000244	SDHD	NM_003002
CDKN1C	NM_000076	MET	NM_001127500	SLX4	NM_032444
CDK2A	NM_000077	MITF	NM_198159	SMAD4	NM_005359
CEBPA	NM_004364	MLH1	NM_000249	SMARCA4	NM_001128849
CEP57	NM_014679	MLH3	NM_001040108	SMARCB1	NM_003073
CFTR	NM_000492	MRE11A	NM_005591	SMARCE1	NM_003079
CHEK2	NM_001005735	MSH2	NM_000251	SPINK1	NM_003122
CTRC	NM_007272	MSH6	NM_000179	STK11	NM_000455
DICER1	NM_030621	MUTYH	NM_001128425	SUFU	NM_016169
DIS3L2	NM_152383	NBN	NM_002485	TERC	NR_001566
DKC1	NM_001363	NF1	NM_001042492	TERT	NM_198253
EGFR	NM_005228	NF2	NM_000268	TINF2	NM_001099274
ENG	NM_001114753	PALB2	NM_024675	TMEM127	NM_001193304
EPCAM	NM_002354	PALLD	NM_001166108	TP53	NM_001276760
ERCC4	NM_005236	PDGFRA	NM_006206	TSC1	NM_000368
EZH2	NM_004456	PHOX2B	NM_003924	TSC2	NM_000548
FAM175A	NM_139076	PIK3CA	NM_006218	VHL	NM_000551
FANCA	NM_000135	PMS2	NM_000535	WRN	NM_000553
FANCB	NM_152633	POLD1	NM_001256849	WT1	NM_024426
FANCC	NM_000136	POLE	NM_006231	XRCC2	NM_005431



INFORMACIÓN DEL PANEL: PANEL CÁNCER GENERAL

El panel Pan Cancer es un panel de secuenciación de nueva generación (NGS) que analiza genes asociados con un riesgo aumentado o de cáncer hereditario de mama, colo, gástrico, útero, ovario, cerebro, sistema nervioso, renal, tracto urinario, próstata, páncreas y otros tipos de cáncer.

El cáncer de mama aparece de forma frecuente en la población general, siendo el promedio de riesgo de desarrollarlo del 12% para una mujer a lo largo de su vida (SEERP). Aunque la mayoría de los cánceres de mama no están relacionados con factores hereditarios, en aproximadamente el 5-10% de los casos el cáncer de mama está causado por un cambio genético específico. Las mujeres que poseen estos cambios genéticos pueden tener un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida. La mayoría de los cánceres de mama hereditarios están causados por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, lo que puede conducir a un riesgo mayor de padecer cáncer de mama, del 46-87% (7907678, 12677558, 20301425). Otros genes más raros pueden conducir a riesgos similares o mayores. Frecuentemente, los cambios en genes que resultan en un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama, también predisponen a los individuos a presentar un alto riesgo de sufrir otros tipos de cáncer.

El cáncer colorrectal aparece de manera frecuente en la población general, con un promedio de riesgo de desarrollarlo aproximadamente del 5% a lo largo de la vida. Aunque la mayoría de los casos de cáncer colorrectal no están relacionados con factores hereditarios, en aproximadamente el 5-10% de los casos se debe a un cambio genético específico (24714764). Los individuos que poseen estos cambios genéticos pueden tener un riesgo elevado de desarrollar cáncer colorrectal a lo largo de su vida. La mayoría de los tipos de cáncer colorrectal están causados por mutaciones en los genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM, lo que puede conducir a un riesgo de padecer este tipo de cáncer de más del 82%. Otros genes más raros también están asociados con un aumento del riesgo (20301390).

El cáncer de ovario afecta aproximadamente al 1% de las mujeres a lo largo de su vida, y el cáncer de útero al 2% de las mujeres (SEERP). Aunque la mayoría de los cánceres de ovario y útero no están relacionados con factores hereditarios, aproximadamente el 5% de los casos de cáncer de útero (8781735) y el 10-15% de los casos de cáncer de ovario están causados por un cambio genético específico (16284991). Las mujeres que presentan estos cambios genéticos pueden tener un riesgo elevado de desarrollar cáncer de ovario y de útero a lo largo de su vida. La mayoría de los casos de cáncer de útero están causados por mutaciones en los genes EPCAM, MLH1, MSH2, PMS2 y MSH6, relacionado con el síndrome de Lynch, mientras que la mayoría de los casos de cáncer de ovario están causados por mutaciones en los genes BRCA1/2 relacionados con el cáncer hereditario de mama y ovario. Las mujeres que presentan cambios en estos y otros genes presentan un riesgo incrementado de padecer cáncer uterino (hasta el 60%) y cáncer de ovario (63%) (20301390, 20301425).

El cáncer de páncreas afecta aproximadamente al 1.5% de la población. Aunque la mayoría de los casos de cáncer de páncreas no está relacionado con factores hereditarios, en aproximadamente el 5-10% de los casos de cáncer de páncreas puede ser hereditario (19260742). Los individuos que posean cambios genéticos causantes de enfermedades pueden tener un riesgo mayor de desarrollar cáncer de páncreas a lo largo de su vida. Por ejemplo, los individuos con la mutación patogénica en BRCA1/2 tienen un riesgo de hasta el 7% de padecer cáncer de páncreas (20301425), mientras que individuos con mutaciones en STK11 y CDKN2A tienen un riesgo del 36% y 17% respectivamente (20051941, 10956390).

El cáncer de tiroides afecta aproximadamente a 1.2% de individuos a lo largo de su vida (SEERP). Aunque la mayoría de los casos de cáncer de tiroides no están relacionados con factores hereditarios, aproximadamente el 25% de los casos de cáncer medular de tiroides y el 5-15% de los no medulares están relacionados con factores hereditarios (21455198). Los individuos que tengan cambios genéticos asociados a enfermedades pueden presentar un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de tiroides a lo largo de su vida. Por ejemplo, los individuos con una mutación patogénica en RET tienen un riesgo mayor del 95% de desarrollar cáncer medular de tiroides (20301434).

El cáncer cerebral y el de Sistema nervioso afectan aproximadamente al 6% de las personas a lo largo de su vida (SEERP). Aunque la mayoría de los casos de cáncer cerebral y de sistema nervioso no están relacionados con factores hereditarios, aproximadamente el 5% de los casos de cáncer del sistema nervioso central están asociados con condiciones genéticas (24535705). Los individuos que posean cambios genéticos asociados a enfermedades pueden presentar un aumento del riesgo de desarrollar cáncer cerebral o del Sistema nervioso; por ejemplo, las personas con cambios patogénicos en VHL tienen un riesgo del 60-80% de desarrollar hemangioblastoma (21955200).

El cáncer renal afecta aproximadamente a 1.6% de individuos a lo largo de su vida, y el cáncer de vejiga al 2.6% (SEERP). Aunque la mayoría de los casos de cáncer renal y del tracto urinario no están relacionados con factores hereditarios, aproximadamente el 3-5% del carcinoma de células renales es debido a cambios genéticos (19584731). Los individuos que posean cambios genéticos asociados a enfermedades pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar cáncer renal o del tracto urinario a lo largo de su vida. Por ejemplo, individuos con cambios patogénicos en VHL tendrán hasta un 70% de riesgo de padecer cáncer renal (20301636).

Frecuentemente, los cambios en genes que resultan en un aumento del riesgo para un tipo de cáncer también predisponen a un aumento del riesgo para otros tumores.

HERENCIA

El cáncer pancreático hereditario se hereda típicamente de forma autosómica dominante, aunque varios de los genes de este panel están asociados con condiciones genéticas recesivas:

- *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* y *MSH6* están asociados con una *deficiencia* constitucional en la maquinaria de reparación de errores
- *ATM* está relacionado con ataxia telangiectasia
- *BRCA2*, *BRIP1*, *FANCC*, *PALB2*, y *RAD51C* están asociados con anemia de Fanconi
- *MUTYH* está asociado con la poliposis asociada a *MUTYH*
- *NBN* está asociado con el síndrome de rotura de Nijmegen
- *BLM* está asociado con el síndrome de Bloom

TRASTORNOS INCLUIDOS

Este panel incluye genes asociados con

- Cáncer hereditario de mama y ovario
- Poliposis adenomatosa familiar
- Síndrome de Lynch (cáncer hereditario de colon sin poliposis)
- Síndrome de Peutz-Jeghers
- Síndrome de Li-Fraumeni
- Síndrome de von-Hippel-Lindau
- Cáncer gástrico difuso hereditario
- Síndrome de Cowden
- Neurofibromatosis tipo 1
- Neurofibromatosis tipo 2
- Complejo sclerosis tuberosa
- Neoplasia endocrina múltiple tipo I
- Neoplasia endocrina múltiple tipo II
- Ataxia telangiectasia
- Síndrome de Bloom
- Retinoblastoma
- Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
- Carcinoma nevoide de células basales
- Síndrome de poliposis juvenil
- Síndrome de rotura de Nijmegen
- Poliposis asociada a *MUTYH*

FIRMADO POR

Małgorzata Jaremko, Ph.D., F.A.C.M.G., F.A.C.B.
Director General, Laboratorio Clínico y Diagnóstico Molecular