

# VLOGA MOLEKULARNE DIAGNOSTIKE PRI RAKU JAJČNIKOV

.. ..

*Vida Stegel in Srdjan Novaković  
Oddelek za molekularno diagnostiko OIL*



# NAJPOGOSTEJE SPREMENJENI (MUTIRANI) GENI PRI RAZLIČNIH PODTIPIH EPITELIJSKEGA RAKA JAJČNIKOV

Epitelijski rak jajčnikov (podtipi)	Najpogosteje spremenjeni geni
serozni karcinom visokega gradusa (70–80 %)	TP53 (>90 %), BRCA1, BRCA2, CDK12, RB1, NF1 RAD51C/D, BRIP1, ATM, ATR, CHEK2, HR geni EMSY, CCNE1 amplifikacija NOTCH in FOXM1 signalni poti
serozni karcinom nizkega gradusa (5 %)	KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, ERBB2 (30–50%) Mutacije se med seboj izključujejo
endometrioidni karcinom (10 %)	ARID1A (30%), CTNNB1, PTEN (20%), PIK3CA (30%) MSI (12.5–19%), okvara MMR genov
svetlocelični karcinom (5–10 %)	ARID1A (46–57%), PIK3CA (36–46%), KRAS (7%), CTNNB1 (3%), PTEN (10%), BRAF (1%), PP2R1A LOH PTEN (chr10q23) TP53 (15%) okvara MMR genov
mucinozni karcinom (3–5 %)	KRAS (60–75%) – kodon 12, ERBB2-amplifikacija(20%) mutacije v genih MUC2, MUC3, MUC17

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Y. R. (2014) 'WHO Classification of tumors', in Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Y. R. (ed.). IARC Press.

Novaković S.(2020). Molekularnobiološke značilnosti ginekoloških rakov in raka dojk. v Takač I (eds.) Ginekološka onkologija, , Univerza v MB, Univerzitetna založba

Hollis RL and Gourly C, Cancer Biol Med 2016

# MOLEKULARNO GENETSKE PREISKAVE PRI RAKU JAJČNIKOV

Za namen zdravljenja:

Genotipizacija genov BRCA1 (23 eksonov) in BRCA2 (27 eksonov)

V genih BRCA ni ponavljajočih se t.i. “hot spot” mutacij

Patogene različice (mutacije) so različne:

- Male 1-nekaj nukleotidne spremembe (SNV, male delecije/insercije)
- Večje delecije (celotnih eksonov ali celega gena)

Genotipizacija drugih genov vpletenih v homologno rekombinacijo

Določanje mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-PCR)

Genotipizacija genov vpletenih v popravljalne mehanizme neujemanja baz (MMR geni)

## ZARODNE IN SPORADIČNE NUKLEOTIDNE RAZLIČICE

- ▶ **Zarodne različice** (so dedne - se prenašajo na potomce) – so prisotne v vseh celicah telesa od rojstva dalje (tudi v tumorju)
- ▶ **Sporadične različice** (nastanejo tekom razvoja organizma) – so prisotne le v določenih celicah organizma:
  - ▶ Prisotne v obsežnejšem delu tkiva (somatski mozaicizem – pr. FAP)- se prenesejo naprej le, če je sprememba prisotna tudi v celicah iz katerih nastajajo spolne celice.
  - ▶ Prisotne zgolj v tumorju (omejena prisotnost različice)



# MOLEKULARNO GENETSKE PREISKAVE PRI RAKU JAJČNIKOV

Genotipizacija genov, kjer ni ponavljajočih se t.i. “hot spot” mutacij.

Sekvenciranje celotnih genov.

Mutacije (patogene različice) pričakujemo v genih z večjim številom eksonov.

**Sekvenciranje druge generacije (NGS)** – ki omogoča paralelno sekvenciranje večjega števila fragmenov hkrati



# METODE DOLOČANJA ZARODNIH IN SPORADIČNIH NUKLEOTIDNIH RAZLIČIC

## ► Določanje zarodnih sprememb

### ► Izhodni material:

- kri,
- drugo netumorsko tkivo

### ► Metode:

detekcija različic z alelno frekveco okrog 50%

- NGS (sekvenciranje druge generacije): kit *TruSightCancer* ali *TruSightHereditary*
- sekvenciranje po Sangerju,
- MLPA (metoda za določanje večjih delecij)

## ► Genotipizacija tumorjev

### ► Izhodni material:

- Primarni tumor (FFPE)
- zasevek (FFPE, ascites)

### ► Metode:

detekcija različic z alelno frekveco nad 5% (SNV) oz nad 10% male indel, slabše zaznavanje večjih znotrajgenskih delecij

- NGS (sekvenciranje druge generacije): kit *TruSightTumor 170* ali *TruSightOncology 500*



# TARČNO PREGLEDANI PANELI GENOV

- ▶ Določanje zarodnih sprememb v genih povezanih s sindromom dednega raka dojk in/ali jajčnikov:
- ▶ TruSightCancer ali TruSight Hereditary (reagent):
  - ▶ Geni vpleteni v homologno rekombinacijo (HR): ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD51C, RAD51D,
  - ▶ Geni vpleteni v “mismatch repair” (MMR): EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2,
  - ▶ Drugi sindromi dednih rakov: NF1, PTEN, STK11, CDH1, TP53.
  
- ▶ Določanje klinično pomembni različic v tumorjih epiteljskih rakov jajčnikov:
- ▶ TruSight Tumor 170:
  - ▶ ATR, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BAP1, BLM, CDK12, CHEK1, CHEK2, ERCC1, MRE11, NBN, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, SLX4,
  - ▶ MLH1, MSH2, MSH6, PMS2,
  - ▶ CDH1, NF1, PTEN, STK11, TP53,
  - ▶ AKT1, ARID1A, BRAF, KRAS, NOTCH3, FOXL2,
- ▶ TruSight Oncology 500:
  - ▶ ATR, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BAP1, BLM, CDK12, CHEK1, CHEK2, ERCC1, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, MRE11, NBN, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, SLX4
  - ▶ MLH1, MSH2, MSH6, PMS2,
  - ▶ CDH1, NF1, PTEN, STK11, TP53,
  - ▶ AKT1, ARID1A, BRAF, KRAS, NOTCH3, FOXL2,



# REZULTATI TESTIRANJ TUMORJEV JAJČNIKOV

Neselekcionirani tumorji jajčnikov (večina HGS, LGS, EC, CC):

- ▶ BRCA1 ali BRCA2 – cca 22%
- ▶ TP53
- ▶ KRAS
- ▶ NRAS
- ▶ BRAF
- ▶ NF1
- ▶ ARID1A
- ▶ ERBB2
- ▶ NOTCH3
- ▶ Drugi HR geni



# UPORABNA VREDNOST NUKLEOTIDNIH RAZLIČIC ZA OBRAVNAVO BOLNIKA

Nukleotidna različica  $\neq$  klinično pomembna različica za določeno (preiskovano) vrsto raka

Zarodne klinično pomembne različice (patogene in verjeno patogene različice):

- nosilci teh različic so bolj ogroženi, da zbolijo za rakom
- različica je napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje

Klinično pomembne različice detektirane v tumorskem tkivu

- napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje
- prognostični dejavnik
- diagnostični dejavnik
- potencialno zarodne različice – pomembne za zgodnje odkrivanje raka

# KATERE RAZLIČICE POROČAMO NA IZVIDU?

## Smernice:

- ▶ NCCN smernice
- ▶ ESMO smernice
- ▶ Članki

## Preverjanje kliničnega pomena različic v bazah podatkov:

- ▶ OnkoKB
- ▶ MetaKB
- ▶ ClinicalTrials
- ▶ HGMD
- ▶ ClinVar
- ▶ In druge baze podatkov



# KLASIFIKACIJA RAZLIČIC GLEDE NA NJIHOV KLINIČNI POMEN

## SMERNICE ZA KLASIFIKACIJO ZARODNIH RAZLIČIC

© American College of Medical Genetics and Genomics

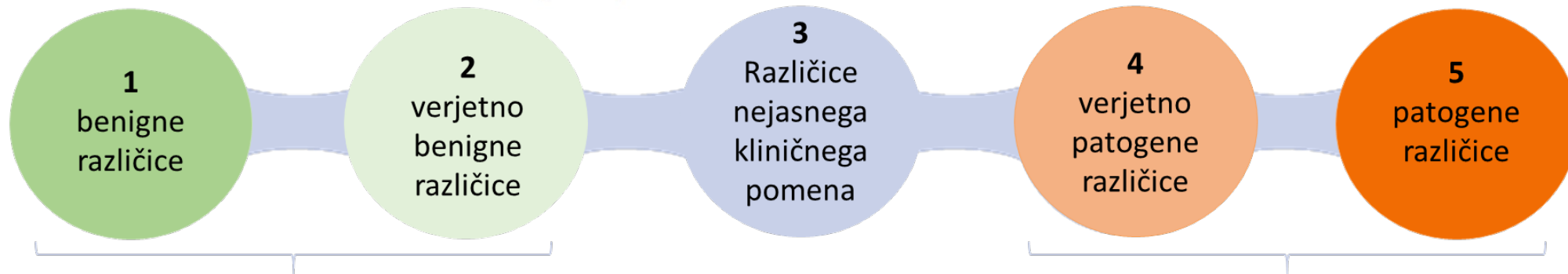
ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

Genetics  
inMedicine

### 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

Sue Richards, PhD<sup>1</sup>, Nazneen Aziz, PhD<sup>2,16</sup>, Sherri Bale, PhD<sup>3</sup>, David Bick, MD<sup>4</sup>, Soma Das, PhD<sup>5</sup>, Julie Gastier-Foster, PhD<sup>6,7,8</sup>, Wayne W. Grody, MD, PhD<sup>9,10,11</sup>, Madhuri Hegde, PhD<sup>12</sup>, Elaine Lyon, PhD<sup>13</sup>, Elaine Spector, PhD<sup>14</sup>, Karl Voelkerding, MD<sup>13</sup> and Heidi L. Rehm, PhD<sup>15</sup>; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee

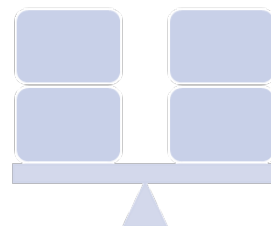
- 5 razredov patogenosti
- Zbiranje dokazov v prid patogenosti ali benignosti



#### Klinično nepomembne različice:

Benigne in verjetno benigne različice – ne povišajo ogroženosti za nastanek raka

Različice nejasnega kliničnega pomena:  
Ni dovolj podatkov, da bi jih uvrstili med klinično pomembne ali nepomembne različice.



#### Klinično pomembne različice:

Patogene in verjetno patogene različice ovzročijo okvaro proteina. Če je ugotovljena klinično pomembna različica se pacientu ponudijo:

- preventivni ukrepi in nadaljnje spremljanje
- tarčno zdravljenje (če je okvarjen gen predpogoj za zdravljenje npr. BRCA1 & PARPi)

# IZVID GENOTIPIZACIJE ZARODNIH/DEDNIH SPREMEMB

Diagnoza: Oddelek za onkološko klinično genetiko  
 Razlog napotitve: maligna neoplazma dojke, neopredeljena  
 Potrditev rezultata 2842/20

Datum odvzema vzorca: 03.05.2021  
 Datum prejema vzorca: 03.05.2021  
 Vrsta vzorca: kri

**Rezultati:**

**Klinično pomembna različica je dokazana.**  
 »Klinično pomembna različica« je definirana kot genetska sprememba, ki je povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka.

Gen	Patogena različica	Razred	Interpretacija
<b>BRCA1</b> (LRG_292t1)	<b>c.5266dupC p.(Gln1756Profs*74)</b>	heterozigot 5	<b>Visoka ogroženost za nastanek rakov povezanih s sindromom dednega raka dojk in jajčnikov. Različica je lahko pomembna za načrtovanje zdravljenja.</b>

**Obrazložitev:**  
 Patogena različica c.5266dupC p.(Gln1756Profs\*74) v genu BRCA1 povzroči premik bralnega okvira in nastanek prezgodnjega stop kodona ter posledično nastanek okrnjenega ali spremenjenega proteina. Nosilci patogenih in verjetno patogenih različic (PR/VPR) v genu BRCA1 so bolj ogroženi, da zbolijo za raki, povezanimi s sindromom dednega raka dojk in/ali jajčnikov, kot splošna populacija (NCCN, 2021). Po smernicah NCCN in ESMO so bolniki z rakom jajčnikov, prostate, dojke ali trebušne slinavke ter dokazano PR/VPR v genih BRCA1 ali BRCA2 primerni za zdravljenje z zaviralci PARP proteinov (NCCN, 2020, 2021a, 2021b, 2021c; ESMO, 2020; Mosele et al., 2020). Dokazane PR/VPR v zgoraj navedenih genih so lahko vzrok za okvaro homologne rekombinacije. Svetujemo posvet s specialistom klinične genetike in lečečim onkologom, ki opredeli pomen različice za načrtovanje zdravljenja.

**Opombe:**  
 Svetujemo vam, da se o rezultatu molekularno genetske preiskave in nadaljnjih priporočilih posvetujete s specialistom klinične genetike, ki bo podal dokončno oceno ogroženosti za nastanek raka. Rezultat testa je lahko pomemben tudi za vaše sorodnike. Vsi sorodniki preiskovanca/-ke v prvem kolenu imajo 50 % verjetnost, da so nosilci enake zgoraj navedene patogene različice. Svetujemo jim posvet s specialistom klinične genetike. Obrazložitev različic po razredih je podana na hrbtni strani izvida.

Analizo izvedel: Izvid avtoriziral: Vodja Oddelka za molekularno diagnostiko:

Različica je pomembna za načrtovanje zdravljenja

**POZOR!**

Različice navedene pod dodatnimi ugotovitvami **NIMAJO** pomena za načrtovanje zdravljenja

Diagnoza: Ambulanta za genetsko svetovanje OIL  
 Razlog napotitve: maligna neoplazma zgornjega-zunanjega kvadranta dojke  
 pozitivna družinska anamneza za sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov, osebna anamneza za sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov

Laboratorij: Oddelek za laboratorijsko dejavnost, OIL  
 Prejeto iz: 04.03.2014  
 Datum odvzema vzorca: 04.03.2014 13:10:00  
 Datum prejema vzorca: kri  
 Vrsta vzorca: kri  
 Vzorec odvzet iz: iz odvzema 212/14

**Rezultati:**

**Klinično pomembna različica ni dokazana.**  
 »Klinično pomembna različica« je definirana kot genetska sprememba, ki je povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka.

**Obrazložitev:**  
 V preiskovanih genih so lahko prisotne genske spremembe, ki jih zaradi omejitev uporabljenih metod ni možno zaznati. Klinično pomembne različice so lahko prisotne tudi v drugih genih, ki niso bili preiskovani.

**Dodatne ugotovitve:**

Gen	Različica	Razred	Interpretacija
<b>BRCA1</b> (LRG_292t1)	<b>c.-86C&gt;T p.?</b>	heterozigot 3	<b>Neznan vpliv na ogroženost za nastanek raka.</b>
<b>BRCA2</b> (LRG_293t1)	<b>c.9976A&gt;T p.(Lys3326*)</b>	heterozigot 3	<b>Neznan vpliv na ogroženost za nastanek raka.</b>
<b>PALB2</b> (LRG_308t1)	<b>c.1597A&gt;G p.(Thr533Ala)</b>	heterozigot 3	<b>Neznan vpliv na ogroženost za nastanek raka.</b>
<b>STK11</b> (LRG_319t1)	<b>c.918C&gt;T p.(His306=)</b>	heterozigot 3	<b>Neznan vpliv na ogroženost za nastanek raka.</b>

**Opombe:**  
 Svetujemo vam, da se o rezultatu molekularno genetske preiskave in nadaljnjih priporočilih posvetujete s specialistom klinične genetike. Rezultat testa je lahko pomemben tudi za vaše sorodnike. Obrazložitev različic po razredih je podana na hrbtni strani izvida.

Analizo izvedel: Izvid avtoriziral: Vodja Oddelka za molekularno diagnostiko:



## NAPOTITEV NA GENOTIPIZACIJO ZARODNIH MUTACIJ

• ••

- Preko napotitve na genetsko svetovanje:
  - Klinična pot genetske obravnave bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarnim peritonealnim seroznim karcinomom

# KLASIFIKACIJA RAZLIČIC GLEDE NA NJIHOV KLINIČNI POMEN SMERNICE ZA KLASIFIKACIJO RAZLIČIC (GENOTIPIZACIJA TUMORJEV)

- NAMEN
- Omogočiti razlikovanje med najdbami, ki so dokazano klinično pomembne, najdbami z možnim kliničnim pomenom in najdbami, ki so brez znanega kliničnega pomena.

The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 19, No. 1, January 2017



## SPECIAL ARTICLE

### Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer



**A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists**



#### SPECIAL ARTICLE

A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

J. Mateo<sup>1</sup>, D. Chakravarty<sup>2</sup>, R. Dienstmann<sup>1</sup>, S. Jezdic<sup>3</sup>, A. Gonzalez-Perez<sup>4</sup>, N. Lopez-Bigas<sup>4,5</sup>, C. K. Y. Ng<sup>6</sup>, P. L. Bedard<sup>7</sup>, G. Tortora<sup>8,9</sup>, J.-Y. Douillard<sup>3</sup>, E. M. Van Allen<sup>10</sup>, N. Schultz<sup>2</sup>, C. Swanton<sup>11</sup>, F. André<sup>12\*</sup> & L. Pusztai<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Vall d'Hebron Institute of Oncology (IHO), Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; <sup>3</sup>European Society for Medical Oncology, Lugano, Switzerland; <sup>4</sup>Institute for Research in Biomedicine (IRB), Barcelona; <sup>5</sup>Instituto Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, Spain; <sup>6</sup>University Hospital Basel, Basel, Switzerland; <sup>7</sup>Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, ON, Canada; <sup>8</sup>University of Verona, Verona; <sup>9</sup>Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Rome, Italy; <sup>10</sup>Harvard Medical School Dana-Farber Cancer Center and Broad Institute, Boston, USA; <sup>11</sup>The Francis Crick Institute, London, UK; <sup>12</sup>Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>13</sup>Yale Cancer Center, New Haven, USA

Annals of Oncology 29: 1855–1902, 2018  
doi:10.1093/annonc/mdy263  
Published online 21 August 2018



*različica/biomarker, ki napove odziv ali rezistenco na zdravilo*

*diagnostični /prognistični biomarkerji*

*potencialno zarodne različice povezane z dednimi sindromi*

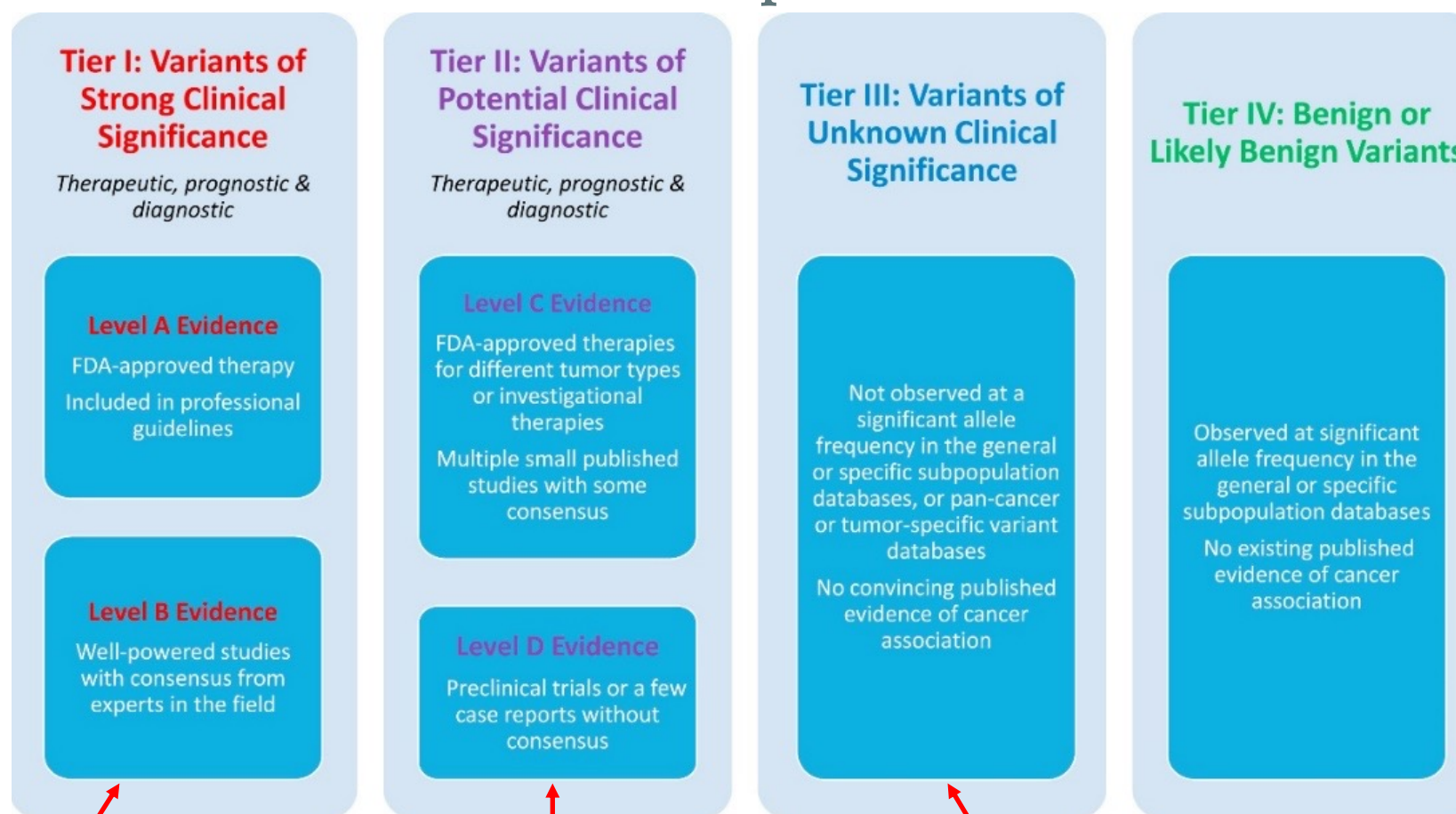
*različica/biomarker, ki napove odziv na zdravilo*

*različica/biomarker, ki napove odziv ali rezistenco na zdravilo*



# JOINT CONSENSUS RECOMMENDATION BY AMP, ASCO AND CAP

Različice, ki imajo vpliv na izbiro zdravljenja, prognostični ali diagnostični pomen



*Različica/biomarker, ki napove odziv ali rezistenco na EMA /FDA ali v strokovnih smernicah odobreno zdravilo pri preiskovanem tipu raka*

*diagnostično/prognostično pomemben biomarker opisan v smernicah*

*Različica/biomarker, ki napove odziv ali rezistenco na FDA, EMEA, NCCN odobreno zdravilo za drugo lokalizacijo tumorja, vključevanje v klinične študije faze 2 in 3.*

*Različice z neznanim kliničnim pomenom*





# IZVID GENOTIPIZACIJE TUMORJEV JAJČNIKOV

## IZVID GENOTIPIZACIJE SOMATSKIH MUTACIJ IZ TUMORSKEGA TKIVA

**Priimek in ime:** \_\_\_\_\_ **Identifikacijska št. izvida:** \_\_\_\_\_  
**Datum rojstva:** \_\_\_\_\_ **Datum izvida:** \_\_\_\_\_  
**Št. popisa:** \_\_\_\_\_  
**Spol:** ženski

**Podatki o napotitvi na preiskavo**  
**Datum prejema napotitve:** \_\_\_\_\_  
**Napotni zdravnik:** \_\_\_\_\_  
**Diagnoza:** maligna neoplazma jajčnika (ovarja)  
**Razlog napotitve:** uvedba zdravljenja

**Preiskovani material**  
**Laboratorijska št. vzorca:** \_\_\_\_\_  
**Prejeto iz:** \_\_\_\_\_  
**Datum odvzema vzorca:** \_\_\_\_\_  
**Datum prejema vzorca:** \_\_\_\_\_  
**Vrsta vzorca:** \_\_\_\_\_  
**Vzorec odvzet iz:** \_\_\_\_\_  
**Številka blapsje:** \_\_\_\_\_  
**Prisotnost tumorskih celic:** 50 % v testiranem vzorcu

**Pri analizi smo uporabili sledeče metode:**  
**Ekstrakcija nukleinskih kislin:** MAGMAX FFPE RNA/DNA ULTRA KIT (Thermo Fisher)  
**Sequenciranje NGS:** TruSight Oncology 500 DNA kit (Illumina); TSO500-DNA

### Rezultati:

#### KLINIČNO POMEMBNE RAZLIČICE

Gen/Fuzija:	Rezultat:	Različica	AF(%)	Učinkovina	Pričakovan odgovor
BRCA1	različica razreda I	c.1729G>T p.(Glu577*)	47.88	zaviralci PARP	občutljiv - verjetno odgovori na zdravljenje
Različice razreda I so različice z znanim kliničnim pomenom. Različica razreda I c.1729G>T p.(Glu577*) v genu BRCA1 povzroči nastanek prezgodnjega stop kodona ter posledično nastanek okrnjenega ali spremenjenega proteina. Po smernicah NCCN in ESMO so bolniki z rakom jajčnikov, prostate, dojke ali trebušne slinavke ter dokazano klinično pomembno različico v genih BRCA1 ali BRCA2 primerni za zdravljenje z zaviralci PARP proteinov (NCCN, 2020, 2021a, 2021b, 2021c; ESMO, 2020; Mosele et al., 2020). Dokazane klinično pomembne različice v zgoraj navedenih genih so lahko vzrok za okvaro homologne rekombinacije. Z uporabljenimi metodami ni možno ločiti somatskih od zarodnih različic. Zarodne patogene različice v genu BRCA1 so povezane s sindromom dednega raka dojke in/ali jajčnikov. V primeru, da klinična slika ustreza sindromu dednega raka dojke in/ali jajčnikov, je pacienta priporočljivo napotiti na posvet s specialistom klinične genetike.					
BRCA2	nemutiran				
Z genotipizacijo DNA smo dokazali klinično pomembne različice.					

#### DRUGE NAJDBE

Gen/Fuzija:	Rezultat:	Različica	AF(%)
TP53	različica razreda II	c.524G>A p.(Arg175His)	28.42
Različice razreda II so različice z možnim kliničnim pomenom. Različica razreda II c.524G>A p.(Arg175His) v genu TP53 povzroči zamenjavo aminokisliline ter posledično nastanek okrnjenega ali spremenjenega proteina. V tumorju detektirane patogene ali verjetno patogene različice v genu TP53 so pogosto somatskega izvora. Z uporabljenimi metodami ni možno ločiti somatskih od zarodnih različic. Zarodne patogene različice v genu TP53 so povezane s sindromom Li-Fraumeni. V primeru, da klinična slika ustreza sindromu Li-Fraumeni, je pacienta priporočljivo napotiti na posvet s specialistom klinične genetike.			

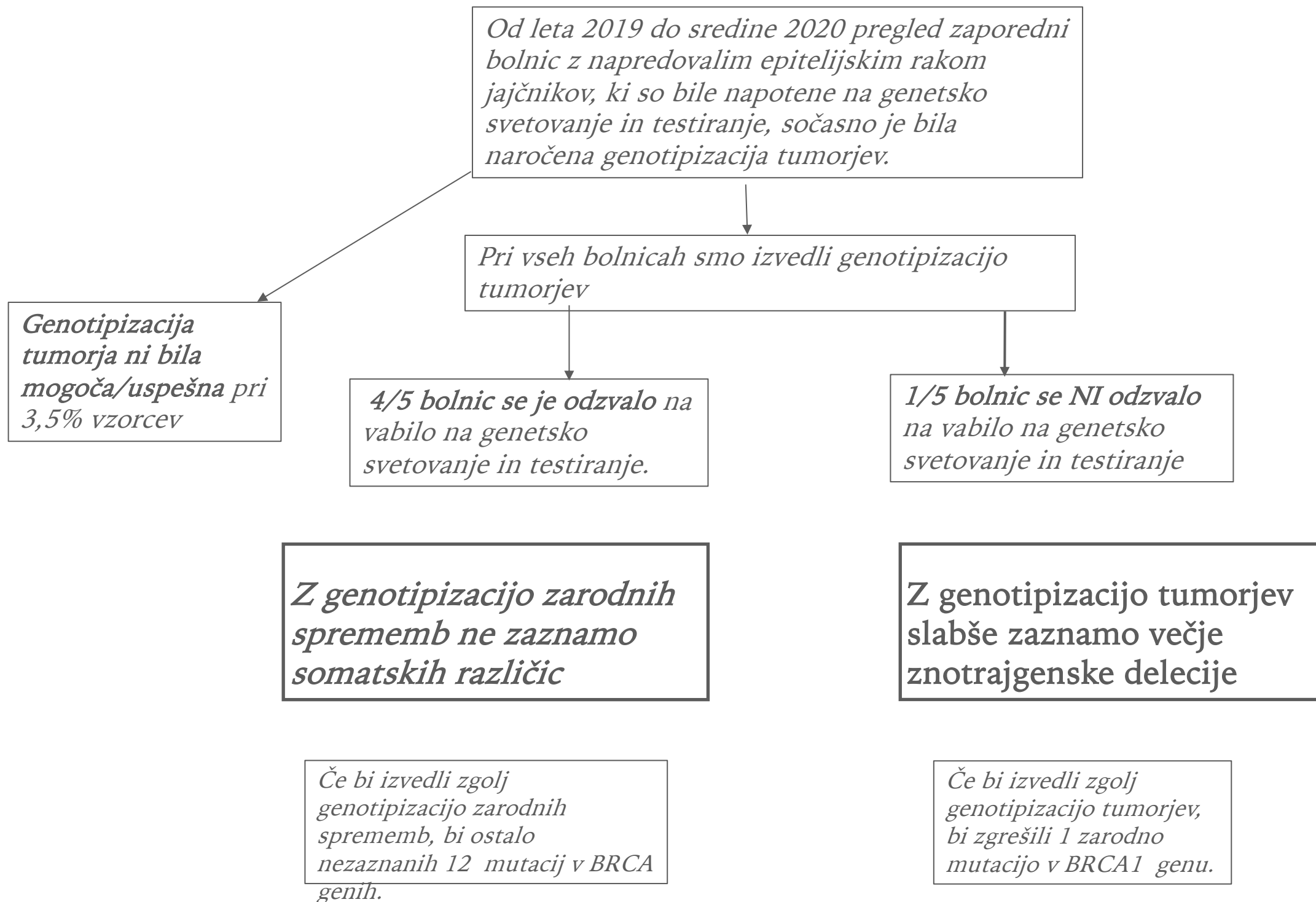
Ooenjen TMB necinonimnih različic, preračunan na eno mega bazo (1Mb), je 4 različice/Mb. Za izračun so upoštewane vse verjetno somatske različice razen globokointronskih in tihih (sinonimnih) različic.  
 Ooenjen TMB necinonimnih in sinonimnih različic, preračunan na eno mega bazo (1Mb), je 8 različic/Mb. Za izračun so upoštewane vse verjetno somatske različice razen globokointronskih.

#### PREISKOVANI GENI

AKT1, ARID1A, ATR, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, NF1, NOTCH3, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, BRAF, KRAS, PDGFRA, FOXL2, TP53, BAP1, BLM, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCF, FANCG, FANCI, FANCD3, FANCD4, FANCD5, FANCD6, FANCD7, FANCD8, FANCD9, FANCD10, FANCD11, FANCD12, FANCD13, FANCD14, FANCD15, FANCD16, FANCD17, FANCD18, FANCD19, FANCD20, FANCD21, FANCD22, FANCD23, FANCD24, FANCD25, FANCD26, FANCD27, FANCD28, FANCD29, FANCD30, FANCD31, FANCD32, FANCD33, FANCD34, FANCD35, FANCD36, FANCD37, FANCD38, FANCD39, FANCD40, FANCD41, FANCD42, FANCD43, FANCD44, FANCD45, FANCD46, FANCD47, FANCD48, FANCD49, FANCD50, FANCD51, FANCD52, FANCD53, FANCD54, FANCD55, FANCD56, FANCD57, FANCD58, FANCD59, FANCD60, FANCD61, FANCD62, FANCD63, FANCD64, FANCD65, FANCD66, FANCD67, FANCD68, FANCD69, FANCD70, FANCD71, FANCD72, FANCD73, FANCD74, FANCD75, FANCD76, FANCD77, FANCD78, FANCD79, FANCD80, FANCD81, FANCD82, FANCD83, FANCD84, FANCD85, FANCD86, FANCD87, FANCD88, FANCD89, FANCD90, FANCD91, FANCD92, FANCD93, FANCD94, FANCD95, FANCD96, FANCD97, FANCD98, FANCD99, FANCD100, FANCD101, FANCD102, FANCD103, FANCD104, FANCD105, FANCD106, FANCD107, FANCD108, FANCD109, FANCD110, FANCD111, FANCD112, FANCD113, FANCD114, FANCD115, FANCD116, FANCD117, FANCD118, FANCD119, FANCD120, FANCD121, FANCD122, FANCD123, FANCD124, FANCD125, FANCD126, FANCD127, FANCD128, FANCD129, FANCD130, FANCD131, FANCD132, FANCD133, FANCD134, FANCD135, FANCD136, FANCD137, FANCD138, FANCD139, FANCD140, FANCD141, FANCD142, FANCD143, FANCD144, FANCD145, FANCD146, FANCD147, FANCD148, FANCD149, FANCD150, FANCD151, FANCD152, FANCD153, FANCD154, FANCD155, FANCD156, FANCD157, FANCD158, FANCD159, FANCD160, FANCD161, FANCD162, FANCD163, FANCD164, FANCD165, FANCD166, FANCD167, FANCD168, FANCD169, FANCD170, FANCD171, FANCD172, FANCD173, FANCD174, FANCD175, FANCD176, FANCD177, FANCD178, FANCD179, FANCD180, FANCD181, FANCD182, FANCD183, FANCD184, FANCD185, FANCD186, FANCD187, FANCD188, FANCD189, FANCD190, FANCD191, FANCD192, FANCD193, FANCD194, FANCD195, FANCD196, FANCD197, FANCD198, FANCD199, FANCD200, FANCD201, FANCD202, FANCD203, FANCD204, FANCD205, FANCD206, FANCD207, FANCD208, FANCD209, FANCD210, FANCD211, FANCD212, FANCD213, FANCD214, FANCD215, FANCD216, FANCD217, FANCD218, FANCD219, FANCD220, FANCD221, FANCD222, FANCD223, FANCD224, FANCD225, FANCD226, FANCD227, FANCD228, FANCD229, FANCD230, FANCD231, FANCD232, FANCD233, FANCD234, FANCD235, FANCD236, FANCD237, FANCD238, FANCD239, FANCD240, FANCD241, FANCD242, FANCD243, FANCD244, FANCD245, FANCD246, FANCD247, FANCD248, FANCD249, FANCD250, FANCD251, FANCD252, FANCD253, FANCD254, FANCD255, FANCD256, FANCD257, FANCD258, FANCD259, FANCD260, FANCD261, FANCD262, FANCD263, FANCD264, FANCD265, FANCD266, FANCD267, FANCD268, FANCD269, FANCD270, FANCD271, FANCD272, FANCD273, FANCD274, FANCD275, FANCD276, FANCD277, FANCD278, FANCD279, FANCD280, FANCD281, FANCD282, FANCD283, FANCD284, FANCD285, FANCD286, FANCD287, FANCD288, FANCD289, FANCD290, FANCD291, FANCD292, FANCD293, FANCD294, FANCD295, FANCD296, FANCD297, FANCD298, FANCD299, FANCD300, FANCD301, FANCD302, FANCD303, FANCD304, FANCD305, FANCD306, FANCD307, FANCD308, FANCD309, FANCD310, FANCD311, FANCD312, FANCD313, FANCD314, FANCD315, FANCD316, FANCD317, FANCD318, FANCD319, FANCD320, FANCD321, FANCD322, FANCD323, FANCD324, FANCD325, FANCD326, FANCD327, FANCD328, FANCD329, FANCD330, FANCD331, FANCD332, FANCD333, FANCD334, FANCD335, FANCD336, FANCD337, FANCD338, FANCD339, FANCD340, FANCD341, FANCD342, FANCD343, FANCD344, FANCD345, FANCD346, FANCD347, FANCD348, FANCD349, FANCD350, FANCD351, FANCD352, FANCD353, FANCD354, FANCD355, FANCD356, FANCD357, FANCD358, FANCD359, FANCD360, FANCD361, FANCD362, FANCD363, FANCD364, FANCD365, FANCD366, FANCD367, FANCD368, FANCD369, FANCD370, FANCD371, FANCD372, FANCD373, FANCD374, FANCD375, FANCD376, FANCD377, FANCD378, FANCD379, FANCD380, FANCD381, FANCD382, FANCD383, FANCD384, FANCD385, FANCD386, FANCD387, FANCD388, FANCD389, FANCD390, FANCD391, FANCD392, FANCD393, FANCD394, FANCD395, FANCD396, FANCD397, FANCD398, FANCD399, FANCD400, FANCD401, FANCD402, FANCD403, FANCD404, FANCD405, FANCD406, FANCD407, FANCD408, FANCD409, FANCD410, FANCD411, FANCD412, FANCD413, FANCD414, FANCD415, FANCD416, FANCD417, FANCD418, FANCD419, FANCD420, FANCD421, FANCD422, FANCD423, FANCD424, FANCD425, FANCD426, FANCD427, FANCD428, FANCD429, FANCD430, FANCD431, FANCD432, FANCD433, FANCD434, FANCD435, FANCD436, FANCD437, FANCD438, FANCD439, FANCD440, FANCD441, FANCD442, FANCD443, FANCD444, FANCD445, FANCD446, FANCD447, FANCD448, FANCD449, FANCD450, FANCD451, FANCD452, FANCD453, FANCD454, FANCD455, FANCD456, FANCD457, FANCD458, FANCD459, FANCD460, FANCD461, FANCD462, FANCD463, FANCD464, FANCD465, FANCD466, FANCD467, FANCD468, FANCD469, FANCD470, FANCD471, FANCD472, FANCD473, FANCD474, FANCD475, FANCD476, FANCD477, FANCD478, FANCD479, FANCD480, FANCD481, FANCD482, FANCD483, FANCD484, FANCD485, FANCD486, FANCD487, FANCD488, FANCD489, FANCD490, FANCD491, FANCD492, FANCD493, FANCD494, FANCD495, FANCD496, FANCD497, FANCD498, FANCD499, FANCD500, FANCD501, FANCD502, FANCD503, FANCD504, FANCD505, FANCD506, FANCD507, FANCD508, FANCD509, FANCD510, FANCD511, FANCD512, FANCD513, FANCD514, FANCD515, FANCD516, FANCD517, FANCD518, FANCD519, FANCD520, FANCD521, FANCD522, FANCD523, FANCD524, FANCD525, FANCD526, FANCD527, FANCD528, FANCD529, FANCD530, FANCD531, FANCD532, FANCD533, FANCD534, FANCD535, FANCD536, FANCD537, FANCD538, FANCD539, FANCD540, FANCD541, FANCD542, FANCD543, FANCD544, FANCD545, FANCD546, FANCD547, FANCD548, FANCD549, FANCD550, FANCD551, FANCD552, FANCD553, FANCD554, FANCD555, FANCD556, FANCD557, FANCD558, FANCD559, FANCD560, FANCD561, FANCD562, FANCD563, FANCD564, FANCD565, FANCD566, FANCD567, FANCD568, FANCD569, FANCD570, FANCD571, FANCD572, FANCD573, FANCD574, FANCD575, FANCD576, FANCD577, FANCD578, FANCD579, FANCD580, FANCD581, FANCD582, FANCD583, FANCD584, FANCD585, FANCD586, FANCD587, FANCD588, FANCD589, FANCD590, FANCD591, FANCD592, FANCD593, FANCD594, FANCD595, FANCD596, FANCD597, FANCD598, FANCD599, FANCD600, FANCD601, FANCD602, FANCD603, FANCD604, FANCD605, FANCD606, FANCD607, FANCD608, FANCD609, FANCD610, FANCD611, FANCD612, FANCD613, FANCD614, FANCD615, FANCD616, FANCD617, FANCD618, FANCD619, FANCD620, FANCD621, FANCD622, FANCD623, FANCD624, FANCD625, FANCD626, FANCD627, FANCD628, FANCD629, FANCD630, FANCD631, FANCD632, FANCD633, FANCD634, FANCD635, FANCD636, FANCD637, FANCD638, FANCD639, FANCD640, FANCD641, FANCD642, FANCD643, FANCD644, FANCD645, FANCD646, FANCD647, FANCD648, FANCD649, FANCD650, FANCD651, FANCD652, FANCD653, FANCD654, FANCD655, FANCD656, FANCD657, FANCD658, FANCD659, FANCD660, FANCD661, FANCD662, FANCD663, FANCD664, FANCD665, FANCD666, FANCD667, FANCD668, FANCD669, FANCD670, FANCD671, FANCD672, FANCD673, FANCD674, FANCD675, FANCD676, FANCD677, FANCD678, FANCD679, FANCD680, FANCD681, FANCD682, FANCD683, FANCD684, FANCD685, FANCD686, FANCD687, FANCD688, FANCD689, FANCD690, FANCD691, FANCD692, FANCD693, FANCD694, FANCD695, FANCD696, FANCD697, FANCD698, FANCD699, FANCD700, FANCD701, FANCD702, FANCD703, FANCD704, FANCD705, FANCD706, FANCD707, FANCD708, FANCD709, FANCD710, FANCD711, FANCD712, FANCD713, FANCD714, FANCD715, FANCD716, FANCD717, FANCD718, FANCD719, FANCD720, FANCD721, FANCD722, FANCD723, FANCD724, FANCD725, FANCD726, FANCD727, FANCD728, FANCD729, FANCD730, FANCD731, FANCD732, FANCD733, FANCD734, FANCD735, FANCD736, FANCD737, FANCD738, FANCD739, FANCD740, FANCD741, FANCD742, FANCD743, FANCD744, FANCD745, FANCD746, FANCD747, FANCD748, FANCD749, FANCD750, FANCD751, FANCD752, FANCD753, FANCD754, FANCD755, FANCD756, FANCD757, FANCD758, FANCD759, FANCD760, FANCD761, FANCD762, FANCD763, FANCD764, FANCD765, FANCD766, FANCD767, FANCD768, FANCD769, FANCD770, FANCD771, FANCD772, FANCD773, FANCD774, FANCD775, FANCD776, FANCD777, FANCD778, FANCD779, FANCD780, FANCD781, FANCD782, FANCD783, FANCD784, FANCD785, FANCD786, FANCD787, FANCD788, FANCD789, FANCD790, FANCD791, FANCD792, FANCD793, FANCD794, FANCD795, FANCD796, FANCD797, FANCD798, FANCD799, FANCD800, FANCD801, FANCD802, FANCD803, FANCD804, FANCD805, FANCD806, FANCD807, FANCD808, FANCD809, FANCD810, FANCD811, FANCD812, FANCD813, FANCD814, FANCD815, FANCD816, FANCD817, FANCD818, FANCD819, FANCD820, FANCD821, FANCD822, FANCD823, FANCD824, FANCD825, FANCD826, FANCD827, FANCD828, FANCD829, FANCD830, FANCD831, FANCD832, FANCD833, FANCD834, FANCD835, FANCD836, FANCD837, FANCD838, FANCD839, FANCD840, FANCD841, FANCD842, FANCD843, FANCD844, FANCD845, FANCD846, FANCD847, FANCD848, FANCD849, FANCD850, FANCD851, FANCD852, FANCD853, FANCD854, FANCD855, FANCD856, FANCD857, FANCD858, FANCD859, FANCD860, FANCD861, FANCD862, FANCD863, FANCD864, FANCD865, FANCD866, FANCD867, FANCD868, FANCD869, FANCD870, FANCD871, FANCD872, FANCD873, FANCD874, FANCD875, FANCD876, FANCD877, FANCD878, FANCD879, FANCD880, FANCD881, FANCD882, FANCD883, FANCD884, FANCD885, FANCD886, FANCD887, FANCD888, FANCD889, FANCD890, FANCD891, FANCD892, FANCD893, FANCD894, FANCD895, FANCD896, FANCD897, FANCD898, FANCD899, FANCD900, FANCD901, FANCD902, FANCD903, FANCD904, FANCD905, FANCD906, FANCD907, FANCD908, FANCD909, FANCD910, FANCD911, FANCD912, FANCD913, FANCD914, FANCD915, FANCD916, FANCD917, FANCD918, FANCD919, FANCD920, FANCD921, FANCD922, FANCD923, FANCD924, FANCD925, FANCD926, FANCD927, FANCD928, FANCD929, FANCD930, FANCD931, FANCD932, FANCD933, FANCD934, FANCD935, FANCD936, FANCD937, FANCD938, FANCD939, FANCD940, FANCD941, FANCD942, FANCD943, FANCD944, FANCD945, FANCD946, FANCD947, FANCD948, FANCD949, FANCD950, FANCD951, FANCD952, FANCD953, FANCD954, FANCD955, FANCD956, FANCD957, FANCD958, FANCD959, FANCD960, FANCD961, FANCD962, FANCD963, FANCD964, FANCD965, FANCD966, FANCD967, FANCD968, FANCD969, FANCD970, FANCD971, FANCD972, FANCD973, FANCD974, FANCD975, FANCD976, FANCD977, FANCD978, FANCD979, FANCD980, FANCD981, FANCD982, FANCD983, FANCD984, FANCD985, FANCD986, FANCD987, FANCD988, FANCD989, FANCD990, FANCD991, FANCD992, FANCD993, FANCD994, FANCD995, FANCD996, FANCD997, FANCD998, FANCD999, FANCD1000, FANCD1001, FANCD1002, FANCD1003, FANCD1004, FANCD1005, FANCD1006, FANCD1007, FANCD1008, FANCD1009, FANCD1010, FANCD1011, FANCD1012, FANCD1013, FANCD1014, FANCD1015, FANCD1016, FANCD1017, FANCD1018, FANCD1019, FANCD1020, FANCD1021, FANCD1022, FANCD1023, FANCD1024, FANCD1025, FANCD1026, FANCD1027, FANCD1028, FANCD1029, FANCD1030, FANCD1031, FANCD1032, FANCD1033, FANCD1034, FANCD1035, FANCD1036, FANCD1037, FANCD1038, FANCD1039, FANCD1040, FANCD1041, FANCD1042, FANCD1043, FANCD1044, FANCD1045, FANCD1046, FANCD1047, FANCD1048, FANCD1049, FANCD1050, FANCD1051, FANCD1052, FANCD1053, FANCD1054, FANCD1055, FANCD1056, FANCD1057, FANCD1058, FANCD1059, FANCD1060, FANCD1061, FANCD1062, FANCD1063, FANCD1064, FANCD1065, FANCD1066, FANCD1067, FANCD1068, FANCD1069, FANCD1070, FANCD1071, FANCD1072, FANCD1073, FANCD1074, FANCD1075, FANCD1076, FANCD1077, FANCD1078, FANCD1079, FANCD1080, FANCD1081, FANCD1082, FANCD1083, FANCD1084, FANCD1085, FANCD1086, FANCD1087, FANCD1088, FANCD1089, FANCD1090, FANCD1091, FANCD1092, FANCD1093, FANCD1094, FANCD1095, FANCD1096, FANCD1097, FANCD1098, FANCD1099, FANCD1100, FANCD1101, FANCD1102, FANCD1103, FANCD1104, FANCD1105, FANCD1106, FANCD1107, FANCD1108, FANCD1109, FANCD1110, FANCD1111, FANCD1112, FANCD1113, FANCD1114, FANCD1115, FANCD1116, FANCD1117, FANCD1118, FANCD1119, FANCD1120, FANCD1121, FANCD1122, FANCD1123, FANCD1124, FANCD1125, FANCD1126, FANCD1127, FANCD1128, FANCD1129, FANCD1130, FANCD1131, FANCD1132, FANCD1133, FANCD1134, FANCD1135, FANCD1136, FANCD1137, FANCD1138, FANCD1139, FANCD1140, FANCD1141, FANCD1142, FANCD1143, FANCD1144, FANCD1145, FANCD1146, FANCD1147, FANCD1148, FANCD1149, FANCD1150, FANCD1151, FANCD1152, FANCD1153, FANCD1154, FANCD1155, FANCD1156, FANCD1157, FANCD1158, FANCD1159, FANCD1160, FANCD1161, FANCD1162, FANCD1163, FANCD1164, FANCD1165, FANCD1166, FANCD1167, FANCD1168, FANCD1169, FANCD1170, FANCD1171, FANCD1172, FANCD1173, FANCD1174, FANCD1175, FANCD1176, FANCD1177, FANCD1178, FANCD1179, FANCD1180, FANCD1181, FANCD1182, FANCD1183, FANCD1184, FANCD1185, FANCD1186, FANCD1187, FANCD1188, FANCD1189, FANCD1190, FANCD1191, FANCD1192, FANCD1193, FANCD1194, FANCD1195, FANCD1196, FANCD1197, FANCD1198, FANCD1199, FANCD1200, FANCD1201, FANCD1202, FANCD1203, FANCD1204, FANCD1205, FANCD1206, FANCD1207, FANCD1208, FANCD1209, FANCD1210, FANCD1211, FANCD1212, FANCD1213, FANCD1214, FANCD1215, FANCD1216, FANCD1217, FANCD1218, FANCD1219, FANCD1220, FANCD1221, FANCD1222, FANCD1223, FANCD1224, FANCD1225, FANCD1226, FANCD1227, FANCD1228, FANCD1229, FANCD1230, FANCD1231, FANCD1232, FANCD1233, FANCD1234, FANCD1235, FANCD1236, FANCD1237, FANCD1238, FANCD1239, FANCD1240, FANCD1241, FANCD1242, FANCD1243, FANCD1244, FANCD1245, FANCD1246, FANCD1247, FANCD1248, FANCD1249, FANCD1250, FANCD1251, FANCD1252, FANCD1253, FANCD1254, FANCD1255, FANCD1256, FANCD1257, FANCD1258, FANCD1259, FANCD1260, FANCD1261, FANCD1262, FANCD1263, FANCD1264, FANCD1265, FANCD1266, FANCD1267, FANCD1268, FANCD1269, FANCD1270, FANCD1271, FANCD1272, FANCD1273, FANCD1274, FANCD1275, FANCD1276, FANCD1277, FANCD1278, FANCD1279, FANCD1280, FANCD1281, FANCD1282, FANCD1283, FANCD1284, FANCD1285, FANCD1286, FANCD1287, FANCD1288, FANCD1289, FANCD1290, FANCD1291, FANCD1292, FANCD1293, FANCD1294, FANCD1295, FANCD1296, FANCD1297, FANCD1298, FANCD1299, FANCD1300, FANCD1301, FANCD1302, FANCD1303, FANCD1304, FANCD1305, FANCD1306, FANCD1307, FANCD1308, FANCD1309, FANCD1310, FANCD1311, FANCD1312, FANCD1313, FANCD1314, FANCD1315, FANCD1316, FANCD1317, FANCD1318, FANCD1319, FANCD1320, FANCD1321, FANCD1322, FANCD1323, FANCD1324, FANCD1325, FANCD1326, FANCD1327, FANCD1328, FANCD1329, FANCD1330, FANCD1331, FANCD1332, FANCD1333, FANCD1334, FANCD1335, FANCD1336, FANCD1337, FANCD1338, FANCD1339, FANCD1340, FANCD1341, FANCD1342, FANCD1343, FANCD1344, FANCD1345, FANCD1346, FANCD1347, FANCD1348, FANCD1349, FANCD1350, FANCD1351, FANCD1352, FANCD1353, FANCD1354, FANCD1355, FANCD1356, FANCD1357, FANCD1358, FANCD1359, FANCD1360, FANCD1361, FANCD1362, FANCD1363, FANCD1364, FANCD1365, FANCD1366, FANCD1367, FANCD1368, FANCD1369, FANCD1370, FANCD1371, FANCD1372, FANCD1373, FANCD1374, FANCD1375, FANCD1376, FANCD1377, FANCD1378, FANCD1379, FANCD1380, FANCD1381, FANCD1382, FANCD1383, FANCD1384, FANCD1385, FANCD1386, FANCD1387, FANCD1388, FANCD1389, FANCD1390, FANCD1391, FANCD1392, FANCD1393, FANCD1394, FANCD1395, FANCD1396, FANCD1397, FANCD1398, FANCD1399, FANCD1400



# GENOTIPIZACIJA ZARODNIH RAZLIČIC VS. GENOTIPIZACIJA TUMORJEV





## POVZETEK

- ▶ Genotipizacijo pri bolnicah z rakom jajčnikov izvajamo za določanje zarodnih in somatskih sprememb
- ▶ Določamo spremembe, ki napovedujejo ogroženost za rak jajčnikov (genetsko svetovanje)
- ▶ Določamo spremembe, ki napovedujejo odgovor na zdravljenje
- ▶ Osnovna metoda NGS