



# HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

## ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ

Εξεταζόμενος :	XXX	Ημερ. Παραλαβής :	XXX
ΑΜΚΑ :	XXX	Ημερ. Αποτελέσματος :	XXX
Ημερ. Γέννησης :	XXX	Παραπέμπων Ιατρός :	XXX
Τόπος Διαμονής :	XXX	Barcode :	XXX
Τύπος Δείγματος :	XXX	Καταλληλότητα Δειγμ. :	XXX

**HerediGENE: Hereditary Cancer Panel by Next Generation Sequencing**

## Αποτέλεσμα

**ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ΠΑΘΟΓΟΝΟ ΕΥΡΗΜΑ**

Γονίδιο	Εύρημα	Κλινική σημασία	Ζυγωτία
BRCA2	NM_000059:c.7879A>T, p.(Ile2627Phe)	Παθόγονο-κλινικά σημαντικό εύρημα	Ετεροζυγωτία

\*Σημείωση: "ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ" εύρημα, ορίζεται στη συγκεκριμένη έκθεση, μία κληρονομούμενη μεταλλαγή, φορείς της οποίας έχει δειχθεί ότι χρήζουν διαφορετική ιατρική διαχείριση.





# HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXX

Barcode : XXX

## Πληροφορίες για το εύρημα

**BRCA2, Εξώνιο 17, NM\_000059:c.7879A>T, p.(Ile2627Phe)**

ClinVar

Η συγκεκριμένη μεταλλαγή οδηγεί στην αντικατάσταση της Ισολευκίνης σε Φαινυλαλανίνη στη θέση 2627 της πρωτεΐνης BRCA2. Η συγκεκριμένη Ισολευκίνη είναι υψηλά συντηρημένη και βρίσκεται σε σημαντική λειτουργικά περιοχή της πρωτεΐνης ενώ υπάρχει μικρή φυσικοχημική διαφορά μεταξύ ισολευκίνης και φαινυλαλανίνης (Grantham Score 21). Η συγκεκριμένη μεταλλαγή έχει περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία σε άτομα και οικογένειες με καρκίνο μαστού και/ή ωοθηκών ([PMID: 10699917, 20104584, 21232165, 20383589, 25452441, 29335924](#)). Το συγκεκριμένο εύρημα είναι επίσης γνωστό στη διεθνή βιβλιογραφία ως 8107A>T. Το συγκεκριμένο εύρημα δεν αναφέρεται στις βάσεις πληθυσμιακών δεδομένων (rs80359014) ενώ υπάρχουν καταχωρήσεις για το συγκεκριμένο εύρημα στη βάση περιγεγραμμένων μεταλλαγών ClinVar ([Variation ID: 52430](#)). Αλγόριθμοι εκτίμησης της επίπτωσης σημειακών μεταλλαγών στην λειτουργία και δομή της πρωτεΐνης εκτιμούν ότι η συγκεκριμένη αλλαγή αναμένεται να έχει επίπτωση στην λειτουργία ή τη δομή της πρωτεΐνης ενώ η συγκεκριμένη εκτίμηση διαπιστώνεται και πειραματικά. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι το συγκεκριμένο εύρημα επηρεάζει την ικανότητα της πρωτεΐνης στην επιδιόρθωση λαθών κατά την αντιγραφή του DNA ενώ απώλεια της πρωτεΐνης οδηγεί σε νέκρωση των κυττάρων ([PMID: 18451181, 23108138, 25146914, 29884841](#)). Για τους παραπάνω λόγους και βάση των κριτηρίων κατηγοριοποίησης των ευρημάτων ACMG και AMP ([PMID: 25741868](#)) η μεταλλαγή αυτή χαρακτηρίζεται ως παθογόνος. Βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας, συστήνεται έλεγχος στους συγγενείς του εξεταζόμενου για τη συγκεκριμένη μεταλλαγή.

Το γονίδιο *BRCA2* ανήκει στα γονίδια του ομόλογου ανασυνδυασμού (Homologous Recombination, HR) και έχει συσχετισθεί με το επικρατές σύνδρομο κληρονομούμενου καρκίνου του μαστού και/ή των ωοθηκών (hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome) σε φορείς μίας κλινικά σημαντικής μεταλλαγής και με την υπολειπόμενη νόσο Fanconi anemia. Μελέτες σε οικογένειες με παθογόνες μεταλλαγές δείχνουν ότι γυναίκες με κληρονομούμενες μεταλλαγές στο γονίδιο *BRCA2* έχουν 40-85% κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ ο κίνδυνος επανεμφάνισης της νόσου στον άλλο μαστό ανέρχεται σε 26% 20 χρόνια μετά την πρώτη διάγνωση ([PMID: 28632866, 28418444, 174168533](#)). Επιπλέον, υπάρχει 16-27% κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών ([PMID: 28632866, 25849179, 31406321](#)). Επίσης παθογόνες μεταλλαγές στο γονίδιο *BRCA2* προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε άρρενες φορείς (7-8%) ([PMID: 20927582](#)), καθώς και καρκίνου άλλων οργάνων, όπως μελάνωμα, καρκίνο του προστάτη (20%), και καρκίνο του παγκρέατος (2-3%) ([PMID: 31406321](#)).

Συστήνεται γενετική συμβουλή για την καλύτερη επεξήγηση του αποτελέσματος. Συγγενείς πρώτου βαθμού έχουν 50% πιθανότητα να έχουν κληρονομήσει την ίδια μεταλλαγή και συστήνεται να υποβληθούν σε γενετικό έλεγχο.

Ασθενείς με κληρονομούμενες μεταλλαγές στα HR γονίδια έχουν αυξημένες πιθανότητες ανταπόκρισης σε θεραπείες με βάση την πλατίνα ([PMID: 20406929](#)) καθώς και με PARP αναστολείς ([PMID: 31218365](#)).





# HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXX

Barcode : XXX

## Μεθοδολογία

Έγινε απομόνωση γενωμικού DNA από το εξεταζόμενο δείγμα. Το DNA αναλύθηκε με μια μέθοδο εμπλουτισμού γενωμικών περιοχών σε υγρή φάση (διάλυμα), χρησιμοποιώντας ένα προσαρμοσμένο προϊόν εμπλουτισμού γενωμικών στόχων που περιέχει 43 γονίδια που εμπλέκονται στην κληρονομώμενη προδιάθεση για καρκίνο, από τα οποία 17 γονίδια εμπλέκονται στο σύμπλοκο ομόλογου ανασυνδυασμού (HR- Homologous Recombination) (KAPA HyperExplore Max 3Mb T1 , NimbleGen, Roche) (βλ. πίνακα). Η αλληλούχιση των εμπλουτισμένων στόχων έγινε με τεχνολογία MGI. Η στοίχιση των διαβασμάτων έγινε στην αλληλουχία αναφοράς GRCh37 και παραλλαγές της αλληλουχίας εντοπίστηκαν και αναλύθηκαν ως προς ένα μοναδικό και κλινικά σχετιζόμενο μετάγραφο, ανά γονίδιο. Όλα τα κλινικά σημαντικά ευρήματα επιβεβαιώθηκαν με αλληλούχιση κατά Sanger. Όλοι οι εμπλουτισμένοι στόχοι εντός εξωνικών περιοχών διαβάστηκαν / αλληλουχήθηκαν σε βάθος μεγαλύτερο ή ίσο από 20X. Εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά, οι στόχοι των μεταγράφων που εμπλουτίζει αυτή η εξέταση αφορούν όλες τις κωδικές τους περιοχές καθώς και 20bp των εκάστοτε, εκατέρωθεν εσωνικών περιοχών. Για τα γονίδια *HOXB13*, *POLE* και *POLD1*, συγκεκριμένες γενωμικές περιοχές έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Κατά συνέπεια, οι περιοχές των παραπάνω γονιδίων που εξετάζονται είναι οι ακόλουθες: *HOXB13* - rs138213197, *POLE* - Εξώνια 1-14 (NM\_006231), *POLD1*- Εξώνια 8-13 (NM\_001256849).

Η παρουσία μεγάλων γενωμικών αναδιατάξεων που απενεργοποιούν τα γονίδια ελέγχθηκε υπολογιστικά με τη χρήση του προγράμματος SeqPilot (JSI Medical System). Επιπλέον στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* για τον υπολογιστικό έλεγχο χρησιμοποιήθηκε και το πρόγραμμα panelcn.MOPS ([PMID: 28449315](#)) Η ανίχνευσή τους επιβεβαιώθηκε με τη μέθοδο MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MRC Holland; ([PMID: 10978226](#))).

### \*Σημείωση:

Κάθε μοριακή ανάλυση έχει εσωτερική πιθανότητα λάθους 0,5-1%. Αυτό οφείλεται σε σπάνια μοριακά γεγονότα και παράγοντες που εμπλέκονται στη παρασκευή και ανάλυση των δειγμάτων.

Για το γονίδιο *PMS2* αναφέρονται ευρήματα που εντοπίζονται με κάλυψη >25%. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε δεν μπορεί να ανιχνεύσει μωσαϊκισμό χαμηλού επιπέδου (κάλυψη <25%).

Με την μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε επιτυγχάνεται 99% ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση σημειακών νουκλεοτιδικών αλλαγών, διπλασιασμών και ελλείψεων <15bp. Η ευαισθησία της μεθόδου να ανιχνεύει γενωμικές αναδιατάξεις μεγαλύτερες των 15bp αλλά μικρότερες από το μέγεθος ενός εξωνίου ενδέχεται να είναι μειωμένη. Η συγκεκριμένη μέθοδος δεν μπορεί να ανιχνεύσει ισοζυγισμένες αναδιατάξεις.





# HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXX

Barcode : XXX

## Πληροφορίες για μη παθογόνα ευρήματα

Κάθε άτομο φέρει αλλαγές στο γενωμικό υλικό του, οι περισσότερες από τις οποίες δεν αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Ευρήματα αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας αναφέρονται εφ' όσον ανιχνευθούν. Μη παθογόνοι πολυμορφισμοί (ευρήματα άνευ κλινικής σημασίας) δεν αναφέρονται καθώς είναι τεκμηριωμένο ότι πιθανώς δεν προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και κατά συνέπεια δεν διαφοροποιείται η ιατρική διαχείριση πέρα από την ενδεδειγμένη βάση οικογενειακού και προσωπικού ιστορικού.

## Γονίδια που αναλύθηκαν

Γονίδιο	Αλληλουχία Αναφοράς	Γονίδιο	Αλληλουχία Αναφοράς
APC	NM_000038	MSH6*2	NM_000179
ATM *1	NM_000051	MUTYH*2	NM_001128425
AXIN2	NM_004655	NBN *1	NM_002485
BARD1 *1	NM_000465	NF1	NM_000267
BMPR1A	NM_004329	NTHL1	NM_002528
BRCA1*1,2	NM_007294	PALB2*1,2	NM_024675
BRCA2*1,2	NM_000059	PMS2	NM_000535
BRIP1 *1	NM_032043	POLD1 (Εξώνια 8-13)	NM_001256849
CDH1	NM_004360	POLE (Εξώνια 1-14)	NM_006231
CDK4	NM_000075	PPP2R2A*1	NM_002717
CDKN2A (p14ARF, p16INK4a)	NM_000077, NM_058195	PTEN	NM_000314
CHEK2*1,2	NM_007194	RAD50*1,2	NM_005732
EPCAM*2	NM_002354	RAD51B*1	NM_133509
FANCA *1	NM_000135	RAD51C*1,2	NM_058216
FANCL*1	NM_001114636	RAD51D*1,2	NM_002878
FANCM *1	NM_020937	RET	NM_020975
HOXB13:c.251G>A p.(G84E)	NM_006361	SMAD4	NM_005359
MEN1	NM_000244	SMARCA4	NM_001128849
MLH1*2	NM_000249	STK11	NM_000455
MRE11 *1	NM_005591	TP53*2	NM_000546
MSH2*2	NM_000251	VHL	NM_000551
MSH3	NM_002439		

\*1 Επισημαίνονται γονίδια του συμπλόκου ομόλογου ανασυνδυασμού (HR- Homologous Recombination).

\*2 Εκτός αν σημειώνεται διαφορετικά έλεγχος μεγάλων αναδιατάξεων διεξήχθη στα ακόλουθα γονίδια:

BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM (Εξώνια 8, 9), MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PALB2, RAD50 (Εξώνια 1, 2, 4, 10, 14, 21, 23 και 25), RAD51C, RAD51D, και TP53.



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από

- Κωνσταντίνος Αγιαννιτόπουλος, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:16058503091

- Γιώργος Νασιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με ELOT EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)



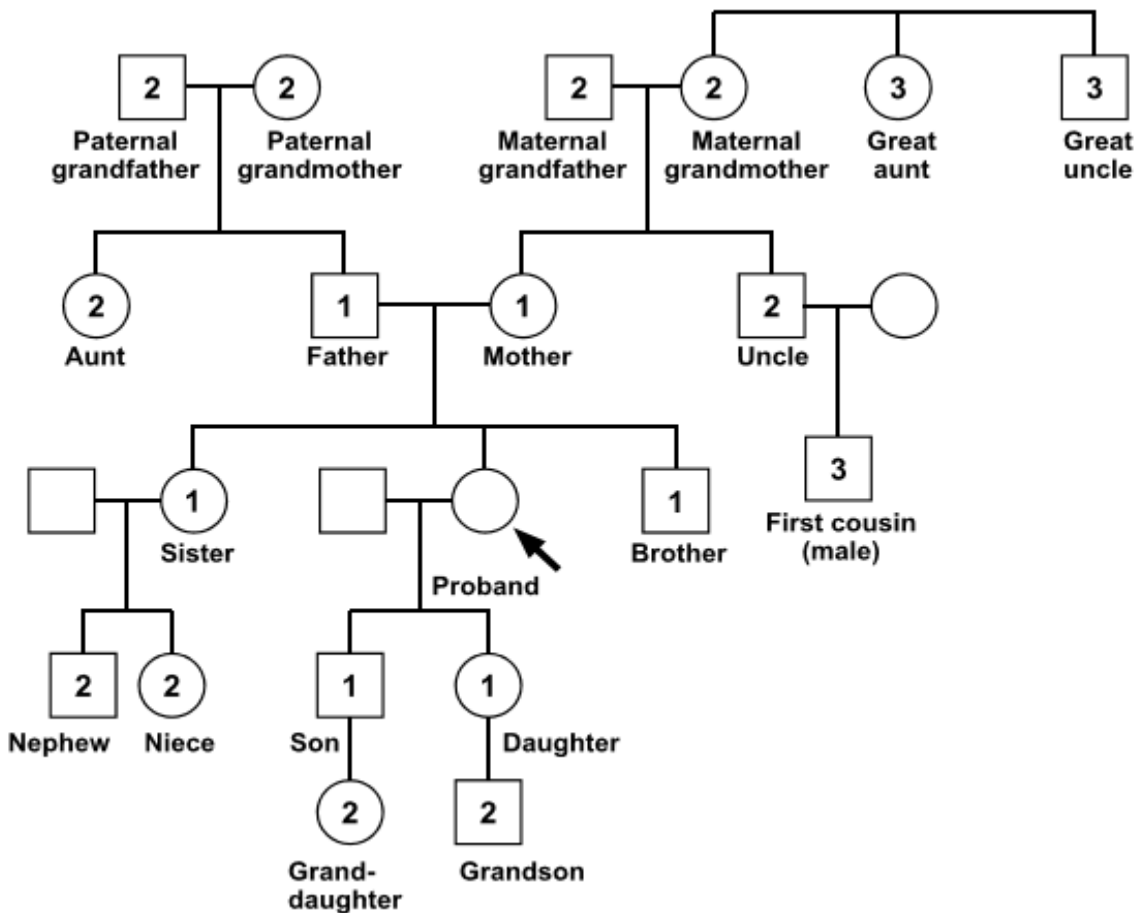
# HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXX

Barcode : XXX

## Γενεαλογικό Δέντρο Εξεταζόμενου



Σημείωση: Οι πληροφορίες που αναγράφονται στο γενεαλογικό δέντρο προέρχονται από αναφορές του εξεταζόμενου και όχι από ιατρικά δεδομένα



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από

- Κωνσταντίνος Αγιαννιτόπουλος, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:16058503091

- Γιώργος Νασιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με ELOT EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)



# HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXX

Barcode : XXX

## Βιβλιογραφία

1. Apeessos A, Papadopoulou E, Metaxa-Mariatou V, Murray S, Nasioulas G. (2013) **Different genomic rearrangements account for 14% of BRCA1/2 mutations in Greece.** In: Proceedings of the 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013: The Breast 22S1 (2013) S20-S70: Abstract P17
2. Apeessos A, Tsoulos N, Eirini Papadopoulou E, Vasiliki Metaxa-Mariatou V, Agiannitopoulos K, Tansan S, Irgil C, Gokmen E, Cakmakci M, Basaran C, Atasoy A, Basaran G, Nasioulas G. (2015) **Mutation analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in Turkish patients with breast cancer.** In: Proceedings of the 2015 ASCO Annual Meeting: Journal of Clinical Oncology 33(15\_suppl):e12536-e12536
3. Apeessos A, Papadopoulou E, Metaxa-Mariatou V, Agiannitopoulos K, Markopoulos C, Venizelos V, Xepapadakis G, Vasilaki-Antonatou M, Keramopoulos A, Bredakis N, Tsiftoglou A, Kesisis G, Kakolyris S, Touroutoglou N, Natsiopoulou I, Papazisis K, Nasioulas G. (2015) **Different genomic rearrangements account for 17% of BRCA1/2 mutations in Greece.** In: Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTCR-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9-13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2015;75(9 Suppl):Abstract nr P1-03-08.
4. Agiannitopoulos K, Apeessos A., Pepe G., Tsaousis G.N., Papadopoulou E., Metaxa-Mariatou V., Nasioulas G. (2016) **Use of NGS for the analysis of BRCA1 and BRCA2 genes.** 10th Conference Hellenic Society of Bioscientists, Biosciences in the 21st century, Athens.
5. Tsoulos N, Apeessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Tsaousis G, Kambouri S, Eniu DT, Ungureanu A, Banu E, Ciule L, Blidaru A, Chiorean A, Stanculeanu DL, Mateescu D, Nasioulas G. (2017) **Analysis of hereditary cancer syndromes by use of a panel of genes: More answers than questions.** 2017 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2018;78(4 Suppl):Abstract nr P3-03-03.
6. Apeessos A., Agiannitopoulos K., Pepe G., Tsaousis G.N., Papadopoulou E., Mariatou-Metaxa V., Tsirigoti A., Efstathiadou C., Markopoulos C., Xepapadakis G., Venizelos V., Tsiftoglou A., Natsiopoulou I., Nasioulas G. (2018) **Comprehensive BRCA mutation analysis in the Greek population. Experience from a single clinical diagnostic center.** Cancer Genet. 220 1-12 doi:10.1016/j.cancergen.2017.10.002 (PMID: [29310832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310832/))
7. Tsaousis G.N., Papadopoulou E, Apeessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Kambouri S, Diamantopoulos N, Floros T, Iosifidou R, Katopodi O, Koumariou A, Markopoulos C, Papazisis K, Venizelos V, Xanthakis I, Xepapadakis G, Banu E, Eniu DT, Negru S, Stanculeanu DL, Ungureanu A, Ozmen V, Tansan S, Tekinel M, Yalcin S, Nasioulas G. (2019) **Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: Novel and multiple pathogenic mutations.** BMC Cancer. 2019 Jun 3;19(1):535. (PMID: [31159747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31159747/))
8. Tsaousis GN, Tsoulos, E. Papadopoulou, K. Agiannitopoulos, G. Pepe, N. Diamantopoulos, T. Floros, R. Iosifidou, C. Markopoulos, V. Papazisis, V. Venizelos, G. Xepapadakis, E. Banu, D.T. Eniu, D. Stanculeanu, A. Ungureanu, S. Tansan, M. Tekinel, S. Yalcin, G. Nasioulas. (2019) **Multigene panel testing results for hereditary breast cancer in 1325 individuals: implications for gene selection and considerations for guidelines.** In: ESMO 2019 Congress: Annals of Oncology (2019) 30 (suppl\_5): v25-v54. 10.1093/annonc/mdz239
9. K Agiannitopoulos, G Pepe, E Papadopoulou, G Tsaousis, S Kampouri, S Maravelaki, A Fassas, C Christodoulou, R Iosifidou, S Karageorgopoulou, C Markopoulos, I Natsiopoulou, K Papazisis, M Vasilaki-Antonatou, V Venizelos, V Ozmen, S Tansan, K Kaban, Dan Tudor Eniu, A Chiorean, G Nasioulas (2020) **Splicing variants in hereditary cancer genes: clinical utility of functional RNA analysis** In: European Human Genetics Virtual Conference ESHG 2020.2 P12.158.A
10. Hart SN et al. **Comprehensive annotation of BRCA1 and BRCA2 missense variants by functionally validated sequence-based computational prediction models.** Genet Med. 2019 Jan;21(1):71-80. doi: 10.1038/s41436-018-0018-4. (PMID: [29884841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29884841/))



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από

- Κωνσταντίνος Αγιαννιτόπουλος, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:16058503091

- Γιώργος Νασιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με EL0T EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)





# HerediGENE

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXX

Barcode : XXX

11. Hendriks G et al. **An efficient pipeline for the generation and functional analysis of human BRCA2 variants of uncertain significance.** Hum Mutat. 2014 Nov;35(11):1382-91. doi: 10.1002/humu.22678. [\(PMID: 25146914\)](#)
12. Borg A et al. **Characterization of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations and variants of unknown clinical significance in unilateral and bilateral breast cancer: the WECARE study.** Hum Mutat. 2010 Mar;31(3):E1200-40. doi: 10.1002/humu.21202. [\(PMID: 20104584\)](#)
13. Rebbeck TR et al. **Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer.** JAMA. 2015 Apr 7;313(13):1347-61. doi: 10.1001/jama.2014.5985. [\(PMID: 25849179\)](#)
14. Guidugli L et al. **A classification model for BRCA2 DNA binding domain missense variants based on homology-directed repair activity.** Cancer Res. 2013 Jan 1;73(1):265-75. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2081. [\(PMID: 23108138\)](#)
15. Jakimovska M et al. **BRCA1 and BRCA2 germline variants in breast cancer patients from the Republic of Macedonia.** Breast Cancer Res Treat. 2018 Apr;168(3):745-753. doi: 10.1007/s10549-017-4642-5. [\(PMID: 29335924\)](#)
16. Jakimovska M et al. **BRCA1 and BRCA2 germline variants in breast cancer patients from the Republic of Macedonia.** Breast Cancer Res Treat. 2018 Apr;168(3):745-753. doi: 10.1007/s10549-017-4642-5. [\(PMID: 174168533\)](#)
17. Kuchenbaecker KB et al. **Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers.** JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. [\(PMID: 28632866\)](#)
18. Couch FJ et al. **Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer.** JAMA Oncol. 2017 Sep 1;3(9):1190-1196. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0424. [\(PMID: 28418444\)](#)
19. Couch FJ et al. **Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer.** J Clin Oncol. 2015 Feb 1;33(4):304-11. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414. [\(PMID: 25452441\)](#)
20. Ding YC et al. **Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States.** Breast Cancer Res Treat. 2011 Apr;126(3):771-8. doi: 10.1007/s10549-010-1195-2. [\(PMID: 20927582\)](#)
21. LaDuca H et al. **A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of** Genet Med. 2020 Feb;22(2):407-415. doi: 10.1038/s41436-019-0633-8. [\(PMID: 31406321\)](#)
22. Spitzer E et al. **Detection of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families by a comprehensive two-stage screening procedure.** Int J Cancer. 2000 Feb 15;85(4):474-81. doi: [\(PMID: 10699917\)](#)
23. Farrugia DJ et al. **Functional assays for classification of BRCA2 variants of uncertain significance.** Cancer Res. 2008 May 1;68(9):3523-31. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1587. [\(PMID: 18451181\)](#)
24. Richards S et al. **Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics** Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. [\(PMID: 25741868\)](#)
25. Stegel V et al. **The occurrence of germline BRCA1 and BRCA2 sequence alterations in Slovenian population.** BMC Med Genet. 2011 Jan 14;12:9. doi: 10.1186/1471-2350-12-9. [\(PMID: 21232165\)](#)
26. Balabas A et al. **Novel germline mutations in BRCA2 gene among breast and breast-ovarian cancer families from Poland.** Fam Cancer. 2010 Sep;9(3):267-74. doi: 10.1007/s10689-010-9338-5. [\(PMID: 20383589\)](#)

