

Sindrom naslednog kancera dojke i jajnika (HBOC), testiranje mutacija u BRCA1 i BRCA2 genima



beo-lab
laboratoriјe

MEDICOVER

PREGLED

Opšte informacije

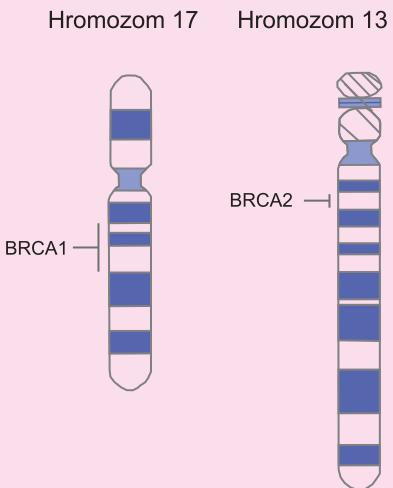
Sindrom naslednog kancera dojke i/ili jajnika (HBOC) je nasledna podložnost kanceru dojke i/ili jajnika, prouzrokovana embrionskim mutacijama u BRCA1 ili BRCA2 genu. Mutacije u ovim genima su najčešći genetski faktori predispozicije za oboljevanje od naslednog kancera dojke i/ili jajnika. Naučno je potvrđeno da su mutacije gena BRCA1 i BRCA2 povezane sa predispozicijom i za neke druge tipove karcinoma - karcinom prostate, pankreasa, materice, grlića materice, želuca, bešike, žučnih puteva i kože. Identifikacija osoba koje imaju genetski uslovjen povećan rizik za oboljevanje od naslednog karcinoma dojke i/ili jajnika moguća je sprovodenjem genetičkog testiranja na mutacije u BRCA1 i BRCA2 genima.

BRCA1 i BRCA2 geni i njihova uloga

BRCA1 (17q21) i BRCA2 (13q12.3) su tumor supresorski geni, koji kodiraju sintezu proteina uključenih u kontrolu ćelijskog ciklusa i reparaciju DNK. Stoga, ovi geni imaju važnu funkciju u održanju stabilnosti genetskog materijala unutar ćelije, samim tim, doprinose i stabilnosti kompletног genoma.

BRCA1 gen je deo multiproteinskog BASC kompleksa (BRCA1 associated genome surveillance complex) čije su komponente i tumor supresorski proteini, koji vrše reparaciju DNK oštećenja. Proteini BASC kompleksa imaju ulogu u prepoznavanju abnormalnih DNK struktura ili oštećenih delova DNK, kao i u procesu replikacije DNK, koji je neophodan za efikasnu reparaciju oštećenja. BRCA 1 i 2 geni su neophodni za rast i razvoj ćelija, te, u nedostatku funkcionalnih BRCA gena, ćelije ne mogu uspešno izvršiti sanaciju DNK oštećenja homologom rekombinacijom, što za posledicu ima apoptozu ili malignu transformaciju ćelije.

Osobe sa mutacijama u BRCA1 i BRCA2 su, u odnosu na ostatak populacije, izložene većem riziku za razvoj malignog tumora u određenom trenutku života (procenjuje se da rizik postoji do 70-te godine starosti).



Vrsta karcinoma	Rizik po stanovništvo	Rizik od mutacije	
		BRCA1	BRCA2
Karcinom jajnika	12%	50%-80%	40%-70%
Drugi primarni karcinom dojke	3,5% u prvih 5 godina >11%	27% u prvih 5 godina	12% u prvih 5 godina 40%-50% u 20 godina
Karcinom jajnika	1%-2%	24%-40%	11%-18%
Karc. dojke muškaraca	0.1%	1%-2%	5%-10%
Karcinom prostate	15%-18%	<30%	<39%
Karcinom pankreasa	0.5%	1%-3%	2%-7%

Rasprostranjenost BRCA1/2 mutacija

HBOC se javlja u svim etničkim grupama. Rasprostranjenost BRCA1/2 mutacija u stanovništvu iznosi 1/400 (izuzev Jevreja Aškenaza, gde je frekvencija veća).

Prednost testiranja

Važnost ovog genetičkog testiranja leži u činjenici da će se pristup pacijentu sa kancerom dojke/jajnika i mutacijama u BRCA1/BRCA2 genima znatno promeniti u poređenju sa pristupom uobičajenim za odredene sporadične slučajeve bolesti.

- Lečenje uključuje molekule koji deluju tačno na nivou ćelijskih signalnih puteva uključenih u aktivnost BRCA gena
- Prevencija uključuje mogućnost izvođenja profilaktičke mastektomije ili profilaktičke ovariekto-mije, kao i hemoprofilaksu tamoksifenom
- Procedura monitoringa menja se sa samim tokom bolesti:
 - ▲ mesečni samostalni pregled dojki
 - ▲ godišnja/polugodišnja klinička kontrola dojki
 - ▲ godišnja mamografija
 - ▲ godišnja magnetna rezonanca dojke
 - ▲ godišnji rektalni pregled
 - ▲ godiniji PSA test
 - ▲ godišnji dermatološki i oftalmološki pregled (povećan rizik od melanoma u slučaju patoloških mutacija u BRCA2 genu)

- Procena rizika razvoja bolesti kod ostalih članova porodice.
Ukoliko se kod testirane osobe dokaže prisustvo embrionske mutacije u BRCA1/BRCA2 genu, ostali članovi porodice izloženi visokom riziku mogu se testirati, kako bi utvrdili da li su nosioci pomenutih mutacija.

BRCA testiranje → identificuje predispoziciju za nasledni karcinom dojke



- Genetsko savetovanje

BRCA1/BRCA2 mutacije nasleđuju se autozomno dominantno, tako da svaki potomak nosioca mutacije ima 50% mogućnosti da je nasledi.

Ukoliko je mutacija u porodici već poznata, postoji mogućnost prenatalne dijagnoze u slučaju trudnoće, međutim, ovakva praksa je retka, a pažljivo genetičko savetovanje je neophodno u takvim slučajevima. Iako se može očekivati da svaki nosilac mutacije ima bolešću ugroženog roditelja, ili da je roditelj nosilac neke druge vrste karcinoma, ovo ne može biti pravilo u praksi zbog sledećih faktora:

- ▲ nepotpuna penetrantnost
- ▲ varijabilan uzrast pacijenata sa pojmom karcinoma
- ▲ praktikovanje profilaktičke operacije radi smanjenja rizika
- ▲ rana smrt

ODABIR PACIJENATA I PREPORUKE TESTIRANJA

Prisustvo mutacija na BRCA 1/2 genima se utvrđuje genetskim testiranjem. Selekcija pacijenata koji se mogu testirati zasniva se na sumnji i velikoj verovatnoći da će se identifikovati mutacija, a na osnovu lične i porodične istorije, kao i utvrđenih kliničkih kriterijuma.

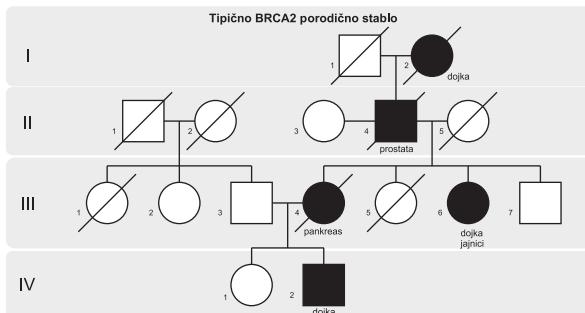
Odabir pacijenata

Ispitivanje genetskog rizika (praćeno testom za BRCA mutacije) je višestepeni proces, koji podrazumeva identifikaciju pojedinaca koji su izloženi visokom riziku za posedovanje BRCA 1/2 mutacija, koji je praćen genetskim savetovanjem od strane genetičara, i najzad, genetskim testiranjem rizičnih pojedinaca.

BRCA1/2 preporuke za testiranje

Procenje povećane verovatnoće za posedovanje mutacija vrši se na osnovu faktora rizika i lične/porodične istorije (rodbinske veze prvog, drugog i trećeg kolena ili osobe sa istim roditeljima – majkom ili ocem). Za svaku od sledećih karakteristika (prema podacima ESMO – Evropskog društva za medicinsku onkologiju i ASCO – Američke asocijacije za kliničku onkologiju, iz 2015.godine):

- ▲ Karcinom dojke dijagnostikovan kod pacijenata ispod 50 godina starosti
- ▲ Višestruki primarni karcinomi dojki u jednoj ili obe dojke
- ▲ Karcinom dojke i jajnika
- ▲ Karcinom dojke kod muškaraca
- ▲ Trostruko-negativan karcinom dojke (za estrogenski receptor, progesteronski receptor i HER2/neu)
- ▲ Karcinom pankreasa povezan sa karcinomom dojke/jajnika u istom individualnom ili istom roditeljskom nizu
- ▲ Poreklo Jevreja Aškenaza
- ▲ 2 ili više srodnika sa karcinomom dojke ili samo 1 srodnik sa istim (manje od 50 godina starosti u momentu dijagnoze)
- ▲ 3 ili više srodnika sa karcinomom dojke, bez obzira na godine starosti u momentu dijagnoze
- ▲ BRCA1/BRCA2 mutacije već ustanovljene u porodici



Legenda:

- - neoboleo muškarac
- - oboleo muškarac
- ▨ - preminuo muškarac, neoboleo
- ▨ - preminuo muškarac, oboleo
- - neobolela žena
- - obolela žena
- ▨ - preminula žena, neobolela
- - preminula žena, obolela

METODOLOGIJA GENETIČKOG BRCA 1/2 TESTIRANJA

Za analizu je potrebno 6-10 ml venske krvi sakupljene sa EDTA kao antikoagulansom. Stabilnost uzorka je 7 dana (ukoliko stoji u frižideru), ili 3 dana (na sobnoj temperaturi).

Pacijenti koji su na transfuziji mogu se testirati 2 nedelje nakon transfuzije eritrocita i minimum 4 nedelje nakon transfuzije pune krvi.

U posebnom slučaju kad pacijent prima hemoterapiju, može biti potrebno još jedno uzorkovanje ukoliko je terapija primljena tokom poslednjih 120 dana.

Izolovana DNK iz uzorka se sekvencionira MPS (massive parallel sequencing) tehnikom sekvencioniranja sledeće generacije (NGS - next generation sequencing) za kodirane regije BRCA1 i BRCA2 gena.

Svi kodirani regioni BRCA gena se amplifikuju PCR tehnikom (lančana reakcija polimeraze) korišćenjem smeše prajmerra. Dobijena sekvenca poredi se sa referentnom sekvencom BRCA gena (Human Gene Mutation Database - Baza podataka mutacija humanih gena), kako bi se odredila pozicija mutacija nađenih tokom testiranja.

REZULTATI I TUMAČENJE REZULTATA

Testiranjem će se identifikovati nekoliko mutacija čiji klinički značaj tumači genetičar, iz tog razloga što nisu sve zapažene varijante (mutacije) automatski i patološke. Rezultat će, takođe, sadržati i informacije o egzonu gde je varijanta pronađena, njen položaj u hromozomu, tip mutacije - delecija/insercija/duplikacija SNV(single nucleotide variant-jedna nukleotidna varijanta).

Tumačenje rezultata je složen proces, zasnovan na:



Rezultati testa mogu biti:

POZITIVNI

Patološke ili potencijalno patološke mutacije su uočene. Identifikacija takvih varijanti je u koleraciji sa povećanim rizikom od razvoja HBOC

SA NESIGURNIM KLINIČKIM ZNAČENJEM

(VUS - varijante sa nesigurnim/nepoznatim značenjem) - trenutno ne postoje potvrđene informacije koje povezuju uočene varijante sa HBOC

NEGATIVNI

Prisutne su samo benigne varijante, bez patoloških mutacija. Kod pojedinaca sa znacima ili istorijom bolesti, negativan rezultat ne odbacuje u potpunosti rizik od razvoja HBOC

PLAN MONITORINGA

Protumačen rezultat zahteva genetsko savetovanje i nakon testiranja. Tumačenje rezultata testiranja, kao i objašnjenje posledica istih je prvenstveno, zadatak genetičara. Upravljanje slučajem pacijenta nakon testiranja određuje multidisciplinarni tim, koji, pored genetičara, treba da se sastoji i od onkologa, onkološkog hirurga, lekara opšte prakse i psihologa.

Genetičar informiše pacijenta prilikom genetičkog savetovanja i o korisnosti i primenljivosti testa, prednostima, nedostacima i prisutnim rizicima, na koji način se izvodi test, kao i o medicinskim implikacijama pozitivnog ili negativnog rezultata.

Genetičko savetovanje nakon testiranja uključuje prezentovanje, tumačenje rezultata i njegovih posledica, uzimajući u obzir mogući rizik od karcinoma kod pacijenata i njihovih srodnika, razgovor o riziku prenošenja mutacija/mutacija na potomstvo, kao i prezentovanje dugoročnog plana monitoringa, prevencije i lečenja.



Reference

1. Nancie Petrucelli, Mary B Daly, Gerald L Feldman. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer. GeneReviews®.
2. Ettore Capoluongo. BRCA to the future: towards best testing practice in the era of personalised healthcare. European Journal of Human Genetics (2016) 24, S1–S2; doi:10.1038/ejhg.2016.92.
3. Finding all BRCA pathogenic mutation carriers: best practice models. Review. European Journal of Human Genetics (2016) 24, S19–S26. doi:10.1038/ejhg.2016.95.
4. Dominique Stoppa-Lyonnet. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? Review, European Journal of Human Genetics (2016) 24, S3–S9; doi:10.1038/ejhg.2016.93.
5. Familial breast cancer overview
<http://pathways.nice.org.uk/pathways/familial-breast-cancer>.
6. E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson & F. Cardoso, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
7. Virginia A. Moyer. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement.
8. ENIGMA BRCA1/2 Gene Variant Classification Criteria <http://www.enigmaconsortium.org/>.

beo-lab

laboratorije

Savski venac, Resavska 60
tel: 011 36 22 888

Stari grad, Tadeuša Košćuška 30
tel: 011 29 10 787

Stari grad, Palmotićeva 33
tel: 011 334 48 23

Vračar, Njegoševa 5/l
tel: 011 364 00 43

Vračar, Južni bulevar 28
tel: 011 400 25 88

Voždovac, Mite Cenića 11
tel: 011 309 89 28

Banjica, Crnotravska 7-9
tel: 011 266 77 47

Banovo Brdo, Nikolaja Gogolja 30
tel: 011 357 44 64

Čukarica, Petra Martinovića 37
tel: 011 770 48 19

Novi Beograd, Jurija Gagarina 149,
TC Piramida
tel: 011 318 04 04

Novi Beograd, Bul. Mihajla Pupina 16v,
tel: 011 408 01 73

Novi Beograd,
Bulevar Arsenija Čarnojevića 64,
tel: 011 311 63 95

Zemun, Magistratski trg 14
tel: 011 21 02 794

Kaluđerica, Smederevski put 22d
tel: 011 30 48 912

Krnjača, Zrenjaninski put 26e
tel: 011 271 53 42

Vršac, Abraševićeva 64
tel: 013 830 040

Indija, Cara Dušana 2
tel: 022 554 338

Nova Pazova, Njegoševa 9
tel: 022 322 569

Pančevo, Radomira Putnika 22
tel: 013 319 126

Smederevska Palanka, 20. Juli br. 3/4
tel: 026 311 095

Velika Plana, Nikole Pašića bb
tel: 026 514 811

Kragujevac, Luja Pastera 24
tel: 034 205 901

Vrnjačka Banja, Cara Dušana 8
tel: 036 617 230

Niš, Vojvode Tankosića 15
tel: 018 42 50 534

Negotin, Ive Lole Ribara 4
tel: 019 547 416

Novi Pazar, Kosančićeva 55
tel: 020 382 444

