

Hereditární karcinom prsů a ovarií (HBOC, OMIM 604370 a 612555)

Hereditární karcinom prsů a ovarií (HBOC) je autosomálně dominantní syndrom hereditární predispozice ke karcinomu prsů a ovarií, se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny vejcovodu, prostaty, slinivky, hrtanu a žaludku. Syndrom HBOC je nejčastěji způsobený patogenní zárodečnou mutací genu *BRCA1* (lokalizovaný na 17q21) nebo *BRCA2* (umístěný na 13q12.3, bílelické mutace *BRCA2* způsobují Fanconiho anemii). Mezi další geny zodpovědné za různou měrou zvýšené riziko vzniku rakoviny prsu a/nebo ovarií patří geny *BRIP1* (17q23.2), *CHEK2* (22q12.1), *ATM* (11q22.3), *RAD51C* (17q22), *PALB2* (16p12.2), *TP53* (17p13.1) a *BARD1* (2q35).

Molekulárně genetickým vyšetřením hereditárního karcinomu prsů a ovarií analýzou "Skupiny genů HBOC" je zjišťována přítomnost patogenní mutace v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *ATM*, *RAD51C*, *PALB2* a *TP53* v genomové DNA probanda. Průkaz patogenní mutace potvrdí diagnózu nebo predispozici k hereditárnímu karcinomu prsu a ovarií na molekulární úrovni. Dle Doporučení Eurogentestu pro diagnostické masivně paralelní sekvenování se jedná o vyšetření v režimu testu typu A (Matthijs et al., 2014).

Výsledek vyšetření může zahrnovat sekundární nálezy patogenních variant v analyzovaných genech, které se přímo nevztahují k objasnění diagnózy, pro kterou byl test požadován (týká se zejména genu *ATM*).

Indikační kritéria

- **Diagnostické testování** (potvrzení diagnózy HBOC na molekulární úrovni)
- Indikující lékař na žádance stanoví, které geny z panelu 27 genů obsažených v soupravě Hereditary Cancer Solution by Sophia požaduje analyzovat. Doporučujeme testování **Skupiny genů HBOC** obsahující 9 výše zmíněných genů. **Indikující lékař má možnost některé geny z této skupiny genů vyloučit a tyto nevyšetřovat.** V odůvodněných případech je možné na zvláštní indikaci vyžádat i analýzu dalších genů obsažených v panelu: *APC*, *CDH1*, *NBN*, *RAD51D*, *MRE11A*, *MUTYH*, *PMS2CL*, *PTEN*, *RAD50*, *STK11*, *FAM175A*, *PIK3CA*, *XRCC2* (bližší informace na vyžádání).
- Na žádance musí být jasné uvedeno, zda si pacient přeje zahrnout do závěrečné zprávy i **nevyžádané nálezy a status přenašeče** pro autosomálně recesivní onemocnění (týká se především genu *ATM*).
- **Prediktivní testování možných přenašečů jedné mutace** (výskyt potvrzené HBOC v rodině) - provádí se metodou cíleného sekvenování dle Sangera.
- Pacient/pacientka splňuje indikační kritéria dle SLG: Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* u hereditárního syndromu nádorů prsu a ovarií, Klinická onkologie 2016, Supplementum 1

Analytické metody

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Vyšetření zárodečných mutací diagnostickou soupravou pro hereditární nádorové syndromy masivně paralelním sekvenováním	Kitem Hereditary Cancer Solution by Sophia je provedena sekvenace 27 genů spojených s dědičným nádorovým onemocněním, analyzována je však jen skupina genů HBOC: <i>BRCA1</i> (Ref.Seq. GenBank NM_007294) <i>BRCA2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000059) <i>BRIP1</i> (Ref.Seq. GenBank NM_032043) <i>CHEK2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_007194) <i>ATM</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000051) <i>RAD51C</i> (Ref.Seq. GenBank NM_058216) <i>PALB2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_024675) <i>TP53</i>(Ref.Seq. GenBank NM_000546) Analyzovány jsou všechny exony dle daného transkriptu s přesahem 25 nt do intronů. Data z neindikovaných genů jsou před zobrazením výsledků jednotlivých pacientů k interpretaci zakryta a dále nejsou analyzována. Jsou analyzovány delece nebo duplikace jednoho nebo více exonů vyšetřovaných genů. Dle údajů výrobce je u soupravy Hereditary Cancer Solution by Sophia sensitivita stanovena na 99,20 % a specifická na 99,992 % (obojí v 95% intervalu spolehlivosti).

Molekulárně genetické vyšetření variant vybraných genů metodou sekvenování dle Sangera	Sekvenace variant v genech: BRCA1 (Ref.Seq. GenBank NM_007294) BRCA2 (Ref.Seq. GenBank NM_000059) BRIP1 (Ref.Seq. GenBank NM_032043) CHEK2 (Ref.Seq. GenBank NM_007194) ATM (Ref.Seq. GenBank NM_000051) RAD51C (Ref.Seq. GenBank NM_058216) PALB2 (Ref.Seq. GenBank NM_024675) TP53(Ref.Seq. GenBank NM_000546)
Molekulárně genetické vyšetření metodou MLPA	Delece nebo duplikace jednoho nebo více exonů genu BRCA1, BRCA2, CHEK2

Doba odevzy vzorků (***STATIM** pouze v odůvodněných případech po dohodě s laboratoří)

Metoda	Doba odevzy (pracovní dny):	
	Běžně	Statim
Vyšetření zárodečných mutací diagnostickou soupravou pro hereditární nádorové syndromy masivně paralelním sekvenováním	120	25*
Molekulárně genetické vyšetření vybraných genů metodou sekvenování dle Sangera - CÍLENÉ VYŠETŘENÍ VARIANTY	60	15
SOP Molekulárně genetické vyšetření metodou MLPA - CÍLENÉ VYŠETŘENÍ	60	15

Kontaktní informace Oddělení lékařské molekulární genetiky 4. patro, G ÚBLG 2. LF UK a FN Motol V úvalu 84, Praha 5, 150 06 Centrální příjem vzorků: Po–Pá 7:30 až 14:30 h	Požadavky na vzorek Krev: 2 nezávislé odběry, každý min. 4 ml do K₃EDTA Druhý vzorek slouží k ověření zachycené patogenní varianty u diagnostického testu, resp. k ověření každého výsledku prediktivního testu. Tímto postupem je minimalizována možnost chyby způsobené záměnou při manipulaci se vzorky. Izolovaná DNA: koncentrace 50–300 ng/μl a více v množství 100 μl a více Vzorek označit minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku.	Odkazy http://www.omim.org/entry/604370 http://www.omim.org/entry/612555 http://www.omim.org/entry/113705 http://www.omim.org/entry/600185 https://www.omim.org/entry/605882 https://www.omim.org/entry/604373 https://www.omim.org/entry/607585 https://www.omim.org/entry/610355 https://www.omim.org/entry/191170 https://www.omim.org/entry/601593 Matthijs et al., 2014 https://www.omim.org/entry/602774
---	--	--

Transport vzorku musí respektovat maximální dobu stability vzorku - viz Laboratorní příručka ÚBLG. Transport vzorku poštou musí vyhovět požadavkům České pošty.