



FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole

V úvalu 84/1, 150 06 Praha 5

Laboratoře ÚBLG



Ústav biologie a lékařské genetiky

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

<http://www.fnmotol.cz/ublgl/>

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, bíalelické 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*).

Testování je indikováno lékařským genetikem ÚBLG FN Motol.

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 jasně 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	<p>Kitem Hereditary Cancer Solution by Sophia je provedena sekvenace 27 genů spojených s dědičným nádorovým onemocněním, analyzována je však jen skupina genů HBOC:</p> <p><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)</p> <p>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.</p> <p>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 specificita na 99,992 % (obojí v 95% intervalu spolehlivosti).</p>



FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole

V úvalu 84/1, 150 06 Praha 5

Laboratoře ÚBLG

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

<http://www.fnmotol.cz/ublg/>

ústav biologie a lékařské genetiky

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Molekulárně genetické vyšetření variant vybraných genů metodou sekvenování dle Sangera	Sekvence variant v genech: <i>BRCA1</i> (Ref.Seq. GenBank NM_007294) <i>BRCA2</i> (Ref.Seq. GenBank NM_000059) <i>BRIPI</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)
Molekulárně genetické vyšetření metodou MLPA	Delece nebo duplikace jednoho nebo více exonů genu <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i>

Doby odezvy vzorků (STATIM pouze v odůvodněných případech po dohodě s laboratoří)

Metoda	Doba odezvy (pracovní dny):	
	Běžně	Statim
Vyšetření zárodečných mutací diagnostickou soupravou pro hereditární nádorové syndromy masivně paralelním sekvenováním	250	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	Požadavky na vzorek	Odkazy
<p>Oddělení lékařské molekulární genetiky</p> <p>4. patro, G</p> <p>ÚBLG 2. LF UK a FN Motol</p> <p>V úvalu 84, Praha 5, 150 06</p> <p>Centrální příjem vzorků:</p> <p>Po–Pá</p> <p>7:30 až 14:30 h</p>	<p>Krev: 2 nezávislé odběry, každý min. 4 ml do K₃EDTA</p> <p>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.</p> <p>Izolovaná DNA: koncentrace 50–300 ng/μl a více v množství 100 μl a více</p> <p>Vzorek označit minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku.</p>	<p>http://www.omim.org/entry/604370</p> <p>http://www.omim.org/entry/612555</p> <p>http://www.omim.org/entry/113705</p> <p>http://www.omim.org/entry/600185</p> <p>https://www.omim.org/entry/605882</p> <p>https://www.omim.org/entry/604373</p> <p>https://www.omim.org/entry/607585</p> <p>https://www.omim.org/entry/610355</p> <p>https://www.omim.org/entry/191170</p> <p>https://www.omim.org/entry/601593</p> <p>Matthijs et al., 2014</p> <p>https://www.omim.org/entry/602774</p>

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