



RAK JAJNIKA

20-28% chorych z mutacją *BRCA1/2*¹

Mutacje somatyczne i germinalne



Bloczek tkankowy – materiał pierwszego wyboru

Tylko mutacje germinalne – krew obwodowa*



RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO

10% chorych z mutacją *BRCA1/2*²

Mutacje somatyczne i germinalne



Bloczek tkankowy – materiał pierwszego wyboru

Tylko mutacje germinalne – krew obwodowa**

Diagnostyka molekularna w genach *BRCA1/2*



RAK PIERSI

5-10% chorych z mutacją *BRCA1/2*³

Mutacje germinalne – krew obwodowa



RAK TRZUSTKI

6% chorych z mutacją *BRCA1/2*⁴

Mutacje germinalne – krew obwodowa

* tylko w przypadku braku tkanki lub tkanki nediagnostycznej

** jeśli badanie ctDNA w osoczu jest niedostępne

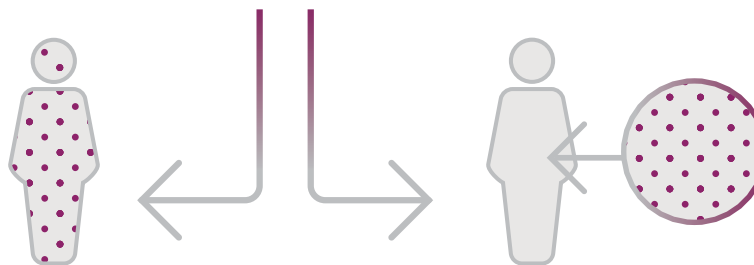
HRD - deficyt rekombinacji homologicznej, FFPE - materiał utrwalony w formalinie i zatopiony w parafinie
Bloczek tkankowy- materiał tkankowy zatopiony w parafinie

Mutacje w genach *BRCA 1/2*

Nowotwory powstają głównie na skutek mutacji genetycznych.⁶ Tysiące mutacji pojawia się w komórkach każdego dnia. Jednak większość z nich jest naprawiana, nie doprowadzając do rozwoju nowotworów.⁷

Mutacje w genach ***BRCA1*** i ***BRCA2*** mają istotny wpływ na ryzyko wystąpienia nowotworów piersi, jajnika, trzustki oraz gruczołu krokowego^{8,9}.

Germinalne - dziedziczne, obecne we wszystkich komórkach ciała, mogą występować u innych członków rodziny.⁵



Somatyczne - niedziedziczne, obecne tylko w komórkach nowotworowych.⁵

Wyniki badania w kierunku mutacji w genach *BRCA 1/2* mają charakter¹⁰:

- **prognostyczny** – pozwalający oszacować prawdopodobny przebieg choroby oraz ryzyko jej nawrotu
- **predykcyjny** – pozwalający przewidzieć prawdopodobną odpowiedź na terapię, a więc pomocny przy doborze terapii personalizowanej, decyzji o zabiegu chirurgicznym lub zabezpieczeniu płodności u chorego
- **profilaktyczny** – pozwalający na podjęcie decyzji dotyczącej działań profilaktycznych, np. usunięcia jajników i jajowodów, skierowanie rodziny do poradni genetycznej i objęcie programem „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika.”

NGS jest rekomendowaną metodą diagnostyczną mutacji w genach *BRCA 1/2*¹¹



Kryteria klasyfikacji wykrytych mutacji^{12,13,14}

Patogenne:	Niepewne:	Niepatogenne:
<ul style="list-style-type: none"> • Zdecydowanie patogenne • Prawdopodobnie patogenne 	<ul style="list-style-type: none"> • Wariant o niepewnym znaczeniu (Variant of unknown significance – VUS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prawdopodobnie niepatogenne • Niepatogenne
Wpływa na postępowanie kliniczne	NIE ma zastosowania klinicznego; wymaga dodatkowej obserwacji	NIE wpływa na postępowanie kliniczne
<ul style="list-style-type: none"> • wykryto mutację patogenną związaną z chorobą • stanowi podstawę do diagnostyki u krewnych • może zostać wykorzystana do ustalenia postępowania klinicznego u pacjenta 	<ul style="list-style-type: none"> • wykryto wariant o nieznanym znaczeniu klinicznym • brak dowodów na konieczność zmiany postępowania klinicznego u pacjenta lub zaproponowania wykonania badań u krewnych 	<ul style="list-style-type: none"> • wykryty wariant obecnie nie ma potwierdzenia znaczenia klinicznego • obecnie bez znaczenia terapeutycznego, może mieć znaczenie w przyszłości
Wynik mBRCA+	Wynik mBRCA-	Wynik mBRCA-

Istnieje możliwość interpretacji 5-stopniowej, jednak dla ujednoczenia wyników stosuje się interpretację 3-stopniową.



C56 C57
C48

Rak jajnika

20-28% chorych z mutacją w genach BRCA1/2¹



Bloczek tkankowy (FFPE) - materiał pierwszego wyboru

MUTACJE SOMATYCZNE I GERMINALNE¹⁵

Tryb ambulatoryjny^{16,17}

Badania genetyczne z materiału archiwalnego 5.52.01.0001511
Katalog 1b
+
zaawansowane badanie genetyczne 5.53.01.0005003
Katalog 1c

Tryb hospitalizacji^{16,17}

Grupa JGP
Katalog 1a
+
zaawansowane badanie genetyczne 5.53.01.0005003
Katalog 1c



Badanie FFPE wykonane techniką NGS

Wynik *mBRCA+*

Decyzja kliniczna

+



Konsultacja w poradni genetycznej
Badanie z krwi obwodowej w celu potwierdzenia mutacji germinalnej*

Wynik *mBRCA-*

nowo rozpoznany,
high grade, FIGO III i IV



Badanie HRD (deficyt rekombinacji homologicznej)
(Brak finansowania badań przez NFZ)

Wynik HRD+

Wskazuje na **obecność** niestabilności genomu

Decyzja kliniczna

Wynik HRD-

Wskazuje na **niski wynik** oceny niestabilności genomu

Decyzja kliniczna



W przypadku materiału niediagnostycznego lub braku tkanki należy wykonać badanie z krwi obwodowej

*W przypadku identyfikacji wariantu germinalnego należy objąć rodzinę programem „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika.”



Bloczek tkankowy (FFPE) - materiał pierwszego wyboru



C61

MUTACJE SOMATYCZNE I GERMINALNE¹⁵

Tryb ambulatoryjny^{16,17}

Badania genetyczne z materiału archiwalnego 5.52.01.0001511
Katalog 1b
+
Zaawansowane badanie genetyczne 5.53.01.0005003
Katalog 1c

Tryb hospitalizacji^{16,17}

Grupa JGP
Katalog 1a
+
Zaawansowane badanie genetyczne 5.53.01.0005003
Katalog 1c

Badanie FFPE wykonane techniką NGS

Wynik *mBRCA+*

Decyzja kliniczna

+



Konsultacja w poradni genetycznej

Badanie z krwi obwodowej w celu potwierdzenia mutacji germinalnej*

FFPE
niediagnostyczny
lub brak tkanki

Progresja choroby?

NIE

TAK

Dostępny inny
materiał FFPE
(np. z przerzutu)

NGS ctDNA
Mutacje somatyczne
i germinalne

NIE

TAK



Badanie z krwi
obwodowej - wykrycie tylko
mutacji germinalnych (~50%)^{18,19}



Badanie FFPE wykonane
techniką NGS

Wynik *mBRCA-*

Decyzja kliniczna

*W przypadku identyfikacji wariantu germinalnego należy objąć rodzinę programem „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika.”

Rak gruczołu krokowego
10% chorych z mutacją w genach *BRCA1/2*²⁻



C25.0 C25.1
C25.2 C25.3
C25.5 C25.6
C25.7 C25.8
C25.9

Rak trzustki

6% chorych z mutacją w genach *BRCA1/2*⁴



Badanie z krwi obwodowej - materiał pierwszego wyboru

MUTACJE GERMINALNE¹⁵

Tryb ambulatoryjny^{16,17}

Badania genetyczne z materiału archiwalnego 5.52.01.0001511
Katalog 1b
+
zaawansowane badanie genetyczne 5.53.01.0005003
Katalog 1c

Tryb hospitalizacji^{16,17}

Grupa JGP
Katalog 1a
+
zaawansowane badanie genetyczne 5.53.01.0005003
Katalog 1c



Badanie krwi obwodowej wykonane techniką NGS

↓
Wynik *mBRCA+*

Decyzja kliniczna

Skierowanie rodziny pacjenta do poradni genetycznej – program „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika”

↓
Wynik *mBRCA-*

Decyzja kliniczna

✕ Mutacja dziedziczna w genach *BRCA1* i/lub w *BRCA2* potwierdzona metodą NGS.

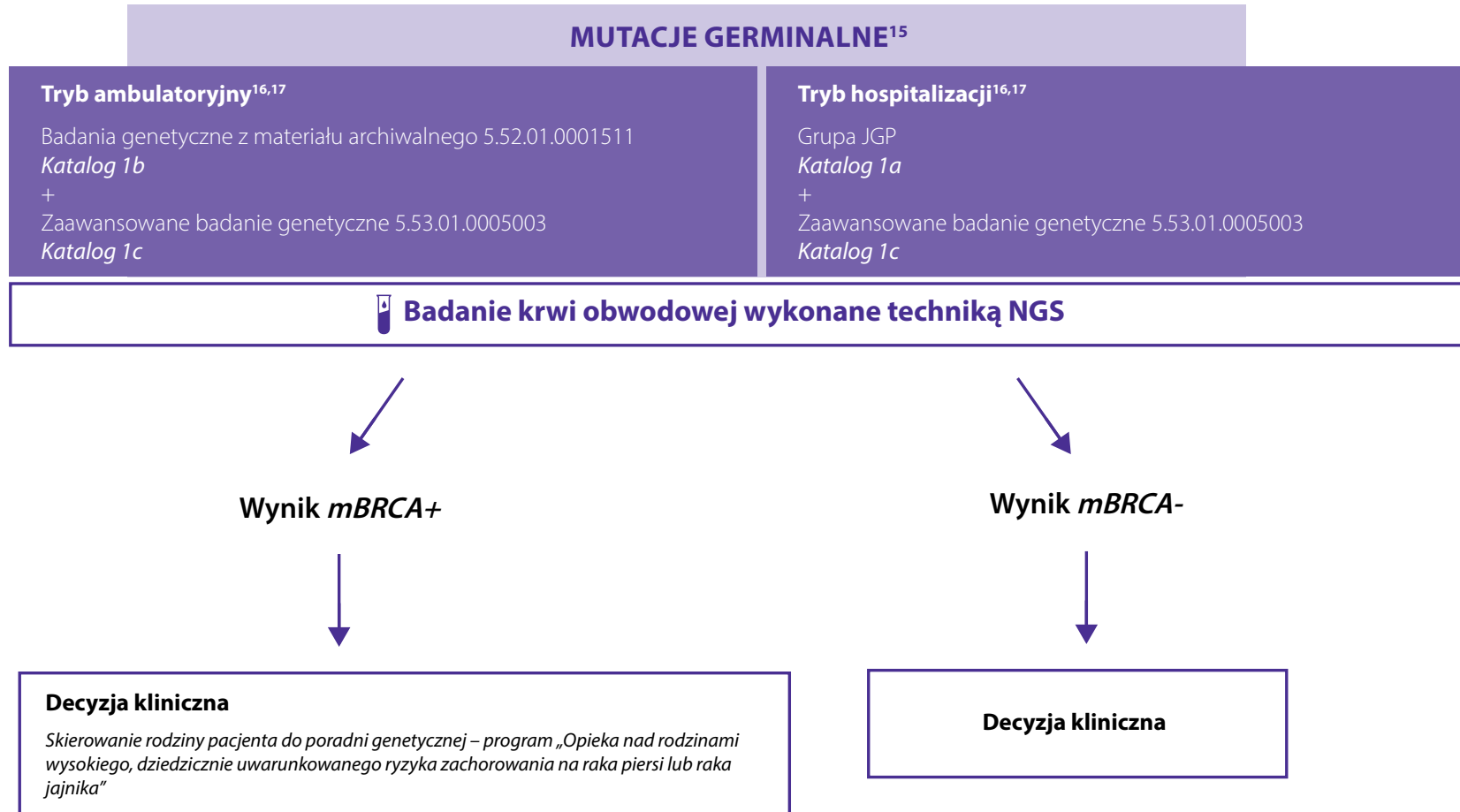
✕ Nie ma konieczności ponownego wykonania badania u pacjentów, u których obecność mutacji w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2* została już wcześniej potwierdzona i wykonana inną metodą niż NGS.



Badanie z krwi obwodowej - materiał pierwszego wyboru



C50



Diagnostyka mutacji w genach *BRCA1/2* powinna obejmować analizę całych genów techniką NGS, a nie tylko warianty założycielskie, które stanowią ok. 64% mutacji.²⁰

Rak piersi

5-10% chorych z mutacją w genach *BRCA1/2*³

Diagnostyka molekularna w genach *BRCA1/2*

1. Konstantinopoulos PA, et al. Cancer Discov. 2015;5(11):1137–1154.
2. de Bono J et al. Presented at ESMO 2019, 27th–1st October, Barcelona, Spain. Poster 847PD.
3. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Central-prospective-detection-of-homologous-recombination-repair-gene-mutations-HRRm-in-tumour-tissue-from-4000-men-with-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-mCRPC-screened-for-the-PROfound-study>, dostęp 14.09.2023
4. Ghiorzo P Genetic predisposition to pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2014; 20: 10778–89.5. Prewencja i diagnostyka genetyczna nowotworów BRCA-zależnych, wyd. Sanitas, Stowarzyszenie na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi.
5. Prewencja i diagnostyka genetyczna nowotworów BRCA-zależnych, wyd. Sanitas, Stowarzyszenie na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi
6. Balani S et al. Nat Commun. 2017;8:15422;
7. Lord CJ & Ashworth A. Nature. 2012;481(7381):287-94;
8. Romero I, Bast RC. Endocrinology 2012;153:1593–602.
9. National Cancer Institute. BRCA1 and BRCA2: Cancer risk and genetic testing. Dostępny na: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>. Dostęp 12.10.2023
10. Doraczyńska-Kowalik, G.Janus-Szymańska, R.Matkowski, K. Gabalewicz, D.Michałowska, M. M. Sąsiadek Genetyka i onkologia (część 2.) Podstawy medycyny personalizowanej w leczeniu raka piersi i raka jajnika.
11. Tysarowski A, Szumera-Ciećkiewicz A, Marszałek A, Kowalik A, Seliga K, Bidziński M, Senkus-Konefka E, Wyrwicz L, Mądry R, Plużański A, Sakowicz M, Krzakowski M, Rutkowski P, Kubiowski T. Molecular diagnostics of cancers – practical approach. NOWOTWORY J Oncol 2023; 73.
12. Gradishar W. i wsp. Oncologist. 2017; 22 (7): 797-803.
13. Richards S. i wsp. Genet Med. 2015; 17: 405-424.
14. Cheon J.Y. i wsp. Genome Med. 2014; 6 (12): 121.
15. Opracowanie na podstawie: Tysarowski A, Szumera-Ciećkiewicz A, Marszałek A, Kowalik A, Seliga K, Bidziński M, Senkus-Konefka E, Wyrwicz L, Mądry R, Plużański A, Sakowicz M, Krzakowski M, Rutkowski P, Kubiowski T. Molecular diagnostics of cancers – practical approach. NOWOTWORY J Oncol 2023; 73.
16. Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, ze zmianami.
17. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3.01.2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne –świadczenia wysokospecjalistyczne
18. Pritchard CC i wsp. N Engl J Med. 2016; 375: 443-453.
19. Abida W. i wsp. JCO Precis Oncol. 2017. 1: 1-16.
20. Kowalik A, Siołek M, Kopczyński J, Krawiec K, Kalisz J, Zięba S, et al. (2018) BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: A single institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. PLoS ONE 13(7): e0201086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201086>

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14, 02- 676 Warszawa
tel. +48 22 245 73 00, fax +48 22 485 30 07
www.astrazeneca.pl