



СХЕМА НА ОНКОГЕНЕТИЧНИ СТАНДАРТИ И ПРОЦЕДУРИ ЗА ЗДРАВНИ ЗАВЕДЕНИЯ

Име на проекта
Организатор на модерната
онкогенетики отвори онлайн обучения
и мултимедия повишават
информираността за
мултидисциплинарният оценката на
пациентите и техните семейства,
изложени на риск от генетично или
семеен рак
Референтен номер
2018-1-RO01-KA202-049189

www.hope.projects.umfiasi.ro



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

The European Commission support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

КОЛИЧЕСТВО

влизане	2
КАКВО Е ОНКОГЕНЕТИКА?	2
РИСКОВИ ФАКТОРИ И ГЕНЕТИЧНИ СИНДРОМИ.....	4
ОСНОВНИ СИНДРОМИ НА НАСЛЕДСТВЕНО ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНИЕ, КОИТО СЕ КОНТРОЛИРАТ	5
НАСЛЕДСТВЕН РАК НА ГЪРДАТА И ЯЙЧНИЦИТЕ-НВОС ...	5
НАСЛЕДСТВЕН НЕПОЛИПОЗЕН КОЛОРЕКТАЛЕН РАК- HNPCC	6
АДЕНОМАТОЗНА СЕМЕЙНА ПОЛИПОЗА-АФП.....	7
КОЙ ТРЯБВА ДА ДОЙДЕ НА КОНСУЛТАЦИЯ ЗА ОНКОГЕНЕТИКА	7
КРИТЕРИИ ЗА ПОДБОР / ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА ОСНОВНИТЕ СИНДРОМИ НА НАСЛЕДСТВЕНО ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНИЕ.....	9
НАСЛЕДСТВЕН РАК НА ГЪРДАТА И ЯЙЧНИЦИТЕ-НВОС ...	9
НАСЛЕДСТВЕН НЕПОЛИПОЗЕН КОЛОРЕКТАЛЕН РАК- HNPCC	11
КОНСУЛТАЦИЯ ЗА ОНКОГЕНЕТИКА	12
МОЛЕКУЛЯРНА ДИАГНОЗА И АКТУАЛНОСТ НА РЕЗУЛТАТА	18
ПЕРСОНАЛИЗИРАНА ПРОГРАМА ЗА ОНКОГЕНЕН НАДЗОР (PSP).....	21
ПСИХОЛОГИЧЕСКА ПОДКРЕПА В ПРОГРАМАТА ЗА ПЕРСОНАЛИЗИРАНО ОНТОГЕНЕТИЧНО НАБЛЮДЕНИЕ	28
КАТЕДРА ОНКОГЕНЕТИКА-ОБХВАТ И ЗАДАЧИ	34
библиография	36



ВЛИЗАНЕ

Ракът е заболяване с многофакторна етиология, но в някои ситуации може да се счита за генетично заболяване, причинено от натрупване на промени в клетъчния геном. Най-често семейните натрупвания на рак възникват поради наличието на същите екзогенни рискови фактори като начина на живот. При определени условия обаче наследственият риск може да бъде подозиран въз основа на клинични или епидемиологични критерии. При тези хора рискът от рак (понякога дори по-агресивен) е повишен в сравнение с общата популация.

Идентифицирането на генетичните мутации позволява количествено определяне на риска от рак, както и прилагане на превантивни мерки, насочени към намаляване на заболяемостта и индиректната смъртност от рак. Тези мерки са неразделна част от персонализираната медицина.

Целта на това ръководство - осведоми лекари и лица, вземащи решения в областта на здравеопазването, с клинични и епидемиологическими критерии, които предизвикват съмнение за наличието на генетичен синдром, изложени на риск от развитие на генетично рак, както и с последиците от тяхното откриване.

КАКВО Е ОНКОГЕНЕТИКА?

Онкогенетиката се определя като медицинско и диагностично наблюдение на пациенти и техните семейства, които имат наследен моногенен риск (или причинен от мутантен ген с висока проникваща способност) или семеен рак/тумор.



Това е нов медицински направления онкогенетики се появи в началото на 1990-те години, с откриването на основните гени, предразполагащи към рак (като BRCA1 и BRCA2 за рак на млечната жлеза, или MMR гени, участващи в рак на дебелото черво).

Ефективността на онкогенетиката е демонстрирана в западния свят в продължение на много години по отношение на честотата на рака и прогнозата, особено при пациенти с рак на гърдата, яйчниците или дебелото черво. Това позволява стратификация на риска от рак, предлага възможност за генетично тестване и индивидуални решения за намаляване на риска.

От гледна точка на превенцията, онкогенетиката през последните години се превърна в страните, където се практикува, основно икономическо решение за здравните системи. Въпреки че пациентите, страдащи от тези форми на заболяването, не представляват основни категории по отношение на дела на раковите заболявания, на нивото на тези групи пациенти онкогенетиката може да спаси живота.

Всъщност, основната цел на онкогенетики е ранното откриване на хора с генетична предразположеност към рак и следователно, намаляване на страдание или смърт при тези хора, а молекулно тестване е валидна само като проекта на болните, така и на членовете на техните семейства.





РИСКОВИ ФАКТОРИ И ГЕНЕТИЧНИ СИНДРОМИ

Ракът не е абсолютно наследствено заболяване и наследяването на предразположение не означава задължително развитие на рак. Има няколко примера на генетични мутации, които причиняват семейна предразположеност към по новообразованиа, като ретинобластома, рак на дебелото черво и ректума, рак на гърдата, яйчниците, бърбреците и т.н.

За да се предизвика рак, са необходими редица генетични мутации. Като цяло можем да класифицираме злокачествените неоплазми като спорадични или като резултат от генетично предразположение. Затова някои хора наследяват генетично предразположение и ще развият тумори в по-късна възраст, ако имате допълнителни мутации, като точка мутации, делеции, хромозомни аномалии или промени в генната експресия (епигенетические явления).

От всички рискови фактори за рак, наследственото предразположение е единственото, което достига прага на



прогнозната стойност, което оправдава специфичния медицински мониторинг.

Разликата между онкогенетичния наследствен риск и начина на живот е подходящ пример.

Рискът от рак на яйчниците при хранене е от 1/100 до 1/75, което означава увеличение от 1,3 пъти.

Наследственият риск от рак на яйчниците е между 1/100 и 1/2, което представлява увеличение от 50 пъти.

Наследственият риск от рак на гърдата може да определи, че 90% от жените с такова предразположение ще развият заболяването.

*Може да се заключи, че наследственият фактор
определя изключително важен риск*

ОСНОВНИ СИНДРОМИ НА НАСЛЕДСТВЕНО ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНИЕ, КОИТО СЕ КОНТРОЛИРАТ

НАСЛЕДСТВЕН РАК НА ГЪРДАТА И ЯЙЧНИЦИТЕ- НВОС

В случай на семеен рак на гърдата и яйчниците, 5-10% от случаите могат да имат наследствен произход. Двата основни предразполагащи гена, BRCA1 и BRCA2, са отговорни за около 30% от рисковите семейства в различни етнически популации и до 80% от рисковите семейства в изолирани популации. Наследяването на мутации в гените BRCA1 или BRCA2 се извършва по



доминиращ начин, като всеки роднина от първа степен има 50% шанс да бъде носител на мутацията.

Последиците от мутациите на зародишната линия в гените на BRCA са кумулативни рискове до 80-годишна възраст с различна вероятност от развитие на рак. По този начин, в случай на мутации:

► BRCA1: 80-85% риск от рак на гърдата, 12-40% контралатерален рак на гърдата, 50% рак на яйчниците, 8% рак на дебелото черво, 6% рак на простатата;

► BRCA2: 80-85% рак на гърдата, 10-25% рак на яйчниците, 7% рак на гърдата при мъжете, 7% рак на панкреаса, относителен риск от 4,65 рак на простатата.

НАСЛЕДСТВЕН НЕПОЛИПОЗЕН КОЛОРЕКТАЛЕН РАК-HNPCC

Наследствен неполипозен рак се отнася към групата на много висок риск, включително наследствен неполипозен рак (HNPCC или синдром на Линч) и фамилна аденоматозна полипоза АФП или РАФ). И в двата случая общият риск от рак през целия живот е много висок, като генетичните фактори играят ключова роля и е необходим медицински мониторинг за превенция и наблюдение.

Гените, чиито промени са свързани със съществуването на синдрома на HNPCC, принадлежат към семейството гени за възстановяване на несъответствието на ДНК (ДНК), гени, участващи в контрола на точността на репликацията на ДНК. Гените MSH2, MLH1 и MSH6 са предимно включени, в низходящ ред на честотата, съответно при 35%, 25% и 15% от случаите. Синдромът на Линч е автозомно доминиращ тип трансмисивен синдром. Колоректалните неоплазми се появяват по-късно от АФП и имат по-малко агресивен ход. Те се възползват от микросателитната нестабилност, която води до генетична нестабилност. Тъй като тези случаи се появяват в по-



напреднала възраст от АФП, разграничаването им от спорадични случаи е по-трудно.

Последици мутации зародышевой линия в MMR гени са важни, общият риск до 80-годишна възраст от рак е 80-90 % от рак на дебелото черво, 9-10 % на рак на яйчниците, 30-60 % на рак на ендометриума, 19 % от рак на стомаха, 18 % на рак на жлъчните пътища, от 10% на рак на пикочните пътища. Има и други видове, като синдром на Muir-Torre: hnpcc-тумори на мастните жлези или синдром на Turco, HNPCC и глиобластом.

АДЕНОМАТОЗНА СЕМЕЙНА ПОЛИПОЗА-АФП

В случай на тази патология пациентите развиват стотици или хиляди полипи на дебелото черво или ректума с риск от развитие на колоректален аденокарцином. Предразположението се наследява по автозомно-доминантен начин с почти 100% проникване. Генът, разположен на хромозома 5, се нарича APC (аденоматозна полипоза на E.coli) и е ген за потискане на тумора.

КОЙ ТРЯБВА ДА ДОЙДЕ НА КОНСУЛТАЦИЯ ЗА ОНКОГЕНЕТИКА

Често срещани СИТУАЦИИ-автозомно-доминантен риск

- ▶ 3 или повече случаи в една и съща семейна линия;
- ▶ 2 или повече случаи в малко семейство или за рядък вид рак на mre;
- ▶ 1 или 2 случая на рак при млади хора;
- ▶ Повече случаи на рак при едни и същи хора.

Консултирайте се с показанията-прости ситуации



- Рак на яйчниците при жена на възраст < 60 години;
- Рак на дебелото черво при човек на възраст < 40 години;
- Рак на гърдата при жена <35 години;
- Рак на гърдния кош при мъжете;
- Медуларен или базален рак;
- Полипоза на храносмилателния тракт;
- Множество видове рак;
- Рак на монозиготния близнак.

Критерии за подбор или идентификация на пациенти с НВОС:

<i>Семейно положение</i>	<i>недостатъчно</i>
Мутацията на BRCA вече е идентифицирана в семейство	5
Рак на гърдата при жена Под 30 години	4
Рак на гърдата при жена на възраст между 30 и 39 години	3
Рак на гърдата при жена на възраст между 40 и 49 години	2
Рак на гърдата при жена на възраст между 50 и 70 години	1
Рак на гърдата при мъже	4
Рак на яйчниците	3

Индикация за консултация, в зависимост от общия резултат:

- приоритет (резултат 5 или по-висока);
- възможно (резултат от 3-4);
- ниска медицинска полезност (резултат 2 или по-ниска).

КРИТЕРИИ ЗА ПОДБОР / ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА ОСНОВНИТЕ СИНДРОМИ НА НАСЛЕДСТВЕНО ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕН РАК НА ГЪРДАТА И ЯЙЧНИЦИТЕ- НВОС

Общи наследствени предразположения към рак на гърдата и/или яйчниците се разглеждат, когато се използват като първоначални критерии за подбор, в следните ситуации:

- ▶ Най-малко 3 случая на епителен рак на гърдата и/или яйчниците в една и съща фамилна линия, при свързани лица от 1 или 2 степен
- ▶ 2 случая на рак на гърдата при свързани лица от 1-ва степен, ако един от случаите е диагностициран преди 40-годишна възраст или ако е двустранен;
- ▶ 2 случая на рак при роднини от първа степен, ако поне един от случаите е рак на яйчниците;
- ▶ 2 случая на рак на гърдата при роднини от 1-ва степен, ако поне един от случаите е мъж;
- ▶ Случаи на множествоно епителиално рак (двустранен рак на гърдата или рак на гърдата + рак на яйчниците, се считат за еквивалентни на две събития в една и съща семейна линия.

В допълнение към очевидните ситуации, споменати по-горе, съществуват и други критерии, които могат да показват наследствено предразположение към привидно спорадични случаи, а именно::

- ▶ рак на гърдата при жена Под 30 години;
- ▶ всеки случай на медуларен хистологичен рак;
- ▶ множество ракови заболявания при жена Под 40 години;



специално етнографическое произход, с висока степен на вероятност за откриване на основни мутации, като ашкеназское, исландска или полски еврейски произход (моля, обърнете внимание, че този критерий не е бил използван, тъй като все още няма информация за населението в Румъния).

В рамките на тези критерии можем да разграничим предполагаеми вариации за определени точни предразположения. По този начин семействата, в които има: BRCA1 мутации, се считат за "високорискови" или "силно внушителни".

► ≥ 2 случая на рак на гърдата + ≥ 1 случай на рак на яйчниците, от които един случай на рак на възраст до 40 години и/или един случай на рак на двустранното и липсата на рак на гърдата при мъжете;

► 2 случая на рак на гърдата при свързани жени от първа степен, случаи, заявени преди 35-годишна възраст;

► всеки случай на медуларен рак на гърдата

Семейства, в които има: мутациите на BRCA2 се считат за "високорискови" или "силно предполагаеми":

► ≥ 3 случая на рак на гърдата, от които 1 случай на рак на гърдата при мъжете;

► ≥ 4 случая на рак на гърдата, регистрирани след 45-годишна възраст и липса на рак на яйчниците.

В допълнение към тези общи критерии бяха използвани специфичните критерии BRCA1 и BRCA2, а именно:

BRCA1

BRCA2



- много подсказващо: 3 или повече случая на рак на гърдата / яйчниците при жените; - подсказващо: 3 или повече случая на рак на гърдата при жените; - провокативна: подозрение за неомутации BRCA (един случай на рак на гърдата помлади от 35 години, един случай на множествоно число рак (двустрани гърдите или гърди + друг орган), 2 на рак на гърдата при жени под 45 години).	- много подсказващо: 3 или повече случая на рак на гърдата при мъже или жени; - предполагаем: 3 или повече случая на рак на гърдата при жени или рак на панкреаса; - провокативна: подозрение за неомутации BRCA (един случай на рак на млечната жлеза при лица под 35 години, един случай на множествоно число рак (двустрани гърдите или гърди + друг орган), 2 на рак на гърдата при жени под 45 години, изолиран от рак на млечната жлеза при мъжете).
---	---

НАСЛЕДСТВЕН НЕПОЛИПОЗЕН КОЛОРЕКТАЛЕН РАК-HNPCC

Мониторингът на пациентите с HNPCC се основава основно на спазването на 3 критерия, определени през 1991 г. в Амстердам и преразгледани през 1999 г:

- (1) най-малко трима души с рак, принадлежащо към ниския спектър-синдром на Линч (колоректален, ендометриален, на дебелото черво, рак на пикочните пътища), хистологически потвърден;
- (2) комбинирани 2 на 2 от степен 1 родство за 2 поколения;



(3) най-малко един от тези видове рак е обявен преди 50-годишна възраст.



Исключение на диагнозата на фамилна аденоматозна полипоза (класическа или отслабена форма).

КОНСУЛТАЦИЯ ЗА ОНКОГЕНЕТИКА

Генетичният риск от рак на гърдата и/или яйчниците се оценява по време на консултация за онкогенетика. Тази консултация позволява, в съответствие с посочените по-горе критерии, да се идентифицират лицата с наследствено предразположение към рак, да се установят засегнатите лични рискове с крайната цел да се удължи живота на човек/пациент чрез оптимизиране на клиничния мониторинг.





Онкогенетическите консултации, насочени към лечение на рак на гърдата и яйчниците, са разработени в Съединените Щати и Западна Европа в началото на 1990-те години, веднага след откриването на гена BRCA. Онкогенетичните консултации са предназначени както за пациенти с рак, така и за здрави хора с фамилна анамнеза за рак. Индикацията за онкогенетична консултация се основава на откриването на семейни форми на рак на гърдата/яйчниците/колоректален рак.

Онкогенетическата консултация се изисква, когато наличието на генетично заболяване с висока степен на проникване на заподозрени на базата на клинични критерии (например, редки видове рак, новообразувания в един и същи пациент, рак на млечната жлеза при мъжете) или общите семейства (например 3-ма души с рак в едно семейство). Консултацията е насочена към пациент с диагноза рак, изложен на риск от семейна асоциация, както и неговите роднини. Ако се установи наличието на



генетична мутация, следващата стъпка е съставянето на генетично дърво. Това позволява да се идентифицират всички субекти, изложени на потенциален риск да бъдат носители на тази мутация.

Консултацията по онкогенетика се извършва само след информирано съгласие на пациента или неговия законен представител. След предварителна оценка на медицинската история на пациента от онколог, медицинската консултация е индивидуална и се извършва от мултидисциплинарен екип. След консултация пациентът се предлага с резултат от молекулярна диагноза, ако иска да знае резултата, и редица превантивни мерки и/или алтернатива на персонализираното периодично наблюдение.

Реконструкция на семейната история (семейна история) е ключов елемент в оценката на представа за наследствен риск, понятия, което, като е запазено, стартира производството на онкогенетическото изследвания и търсене на конституционалните мутации в синдромите без фенотипическа изразяване. За реконструкция на семейната история се разглеждат всички роднини със или без рак, поне за 3 поколения (където е възможно), а диагнозите се потвърждават от клиничната и хистопатологичната документация. Фамилната анамнеза позволява на онкогенетика да оцени многофакторния произход или, в зависимост от обстоятелствата, наследственото предразположение със значително разпространение на случаите на рак в семейството. За да се оптимизира генетичното тестване, е необходимо да се спазват специфичните критерии за набиране на персонал, както бе споменато по-горе. В този контекст първоначално се препоръчва да се тества човек, който с най-голяма вероятност може да бъде носител на делеционна мутация зародышевой линия, човек, наречен "inode случай", и



който най-често страда от рак. Вторият член на семейството също ще бъде тестван на първия етап, като напише индексен случай или, ако това не е възможно, много близък роднина. Статистически методи, разработени за изчисляване на вероятността за откриване на мутации в съответствие със семейните и личните характеристики, са например, модела на Myriad II [Маррони и др., 2004 г.] или метод БОАДИЦЕИ [Антониу и др, 2004].

Най-често лицата, изложени на наследствено предразположение към рак, се изпращат за онкогенетична консултация от семеен лекар или друг специалист. Това обаче се случва, че този подход е индивидуален и се дължи на информацията, разпространявана в медиите. Онкогенетичното проучване включва две срещи / дискусии (онкогенетични консултации) с даден пациент (индексен случай) или, когато това не е възможно, с близък роднина.

Пациентът е информиран както за правото да откаже да докладва резултата, пълна анонимност, така и за:

- значение на положителен или отрицателен резултат;
- значението на този резултат за останалите членове на семейството му;
- права на интелектуална собственост по отношение на резултатите от теста.

В зависимост от предварителните резултати от тестовите, пациентът може да поиска втора и трета независима кръвна проба, за да завърши изследването на генетичните характеристики или да потвърди потвърждаващи резултати. Тези допълнителни такси могат да се извършват и в дома на пациента.



През целия оценка интердисциплинарна екип остава на разположение на пациента за повече информация или за въвеждане на нови елементи в семейството.

Пациентът има право по всяко време да вземе решение за прекратяване или спиране на медицинските процедури.

Първата среща се състои от три етапа:

Етап I - среща с онколог / онкогенетик

- ▶ тълкуване на родословното дърво по отношение на случаите на рак или други потенциално важни заболявания;
- ▶ медицинска диагноза и резултати, свързани с тази диагноза;
- ▶ изследване на семейните болести;
- ▶ медицински съвети за превенция, откриване, мониторинг и генетично консултиране;
- ▶ решение за започване или не започване на молекулярно-генетично изследване (изследване на генетичните характеристики) чрез събиране на кръв. Това решение може да се забави в зависимост от необходимостта от повече информация, ограничения за участие в оценката на други членове на семейството или за представяне на мултидисциплинарен онкогенетической група.

Етап II - среща с онкогенетичен консултант

- ▶ начертайте родословно дърво (семейна история) възможно най-точно;
- ▶ посочване на семейната структура на родословното дърво-личността на всеки член на семейството, възрастта, състоянието по отношение на онкологичните патологии;



- събиране на различна семейна информация, особено свързана с случаи на рак или други потенциално важни заболявания, възрастта при диагностициране на патологии и тяхното местоположение;
- информиране на семейството за механизмите на наследственост и рисковите фактори за рак;
- информиране на семейството за онкогенетично изследване.

Етап III-събиране на кръвна проба

- по предложение на консултанта, след като пациентът подпише формуляра за информирано съгласие;
- информиране на пациента за факта, че лабораторният анализ може да има променлива продължителност поради сложността на изследваните гени и липсата на преференциална локализация на делеционните мутации;
- не изисква пациентът да има празен стомах преди това;

Втора среща:

- това може да бъде поискано от пациента, от лекаря, който го е насочил, или обосновано от онколога според нови елементи, полезни при онкогенетичния мониторинг на семейството;
- пациентът се свързва, когато се получат окончателните резултати. Той е свободен да откаже да информира за резултатите от експертизата на генетичните характеристики, това решение не е необратимо;
- по време на консултации, извършена от консултант по онкогенетике и онкологом/онкогенетиком, пациентът се



информира за пълни резултати, независимо от техния характер, както и за последствията, които тези резултати могат да имат за пациента и неговото семейство;

► семейният резултат от молекулярната генетика се довежда до вниманието на един от изследваните членове на семейството, най-често членът, от който започва оценката. Тази информация се предава от пациента на други членове на семейството, всеки от които може да използва при поискване консултация за онкогенетика;

► индивидуалният резултат от молекулярната генетика се довежда до вниманието на получателя стриктно, като се спазва, доколкото е възможно, редът на поколенията. Тази комуникация се осъществява при строга конфиденциалност: никой резултат не се съобщава на друго лице (включително лекари), освен на самия пациент. Резултатите на другите членове на семейството не се разкриват. Информацията, циркулираща в семейството, се предава от тези лица според собствените им желания. След това мерките за превенция и откриване се адаптират към всеки член на семейството в зависимост от риска, диагностициран и определен от тези онколози.

От първата консултация, но и от етапите на онкогенетична консултация, пациентът и семейството му могат да се срещнат с психолог по всяко време.

МОЛЕКУЛЯРНА ДИАГНОЗА И АКТУАЛНОСТ НА РЕЗУЛТАТА

Генетичното тестване понастоящем е възможно за различни генетични синдроми. В Отделението/Центъра на онкогенетики молекулярна диагноза може да бъде поставена при фамилна рак на гърдата и яйчниците, семеен аденоматозен полипозе или неполипозном



колоректален рак, което може да бъде разширение на базата на тестове и за други наследствени форми на рак.

Гените, участващи в наследственото предразположение към рак, и свързаните с това рискове:

- Нбос гени-BRCA1 и BRCA2
- Гени HNPCC-MMR (MSH2, MLH1, MSH6)
- Ген АФП-АРС

Онкогенетичната молекулярна диагноза се извършва чрез пълно секвениране на екзонните области и интронните/екзонните съединения, като се използва методът Dideoxy-Dye Terminator (секвениране по Sanger). Стъпките, необходими за молекулярна диагностика, са следните:

1. Извличане на ДНК
2. Мутационен скрининг (повторни мутации)
3. Увеличение на PCR в области на интерес
4. Почистване на PCR продукти
5. Последователност на ампликона
6. Почистване на продуктите за последователност
7. Капилярна електрофореза
8. Тълкуване на резултатите

Трудностите при молекулярната диагностика са причинени от:

1. Много големи гени (хиляди нуклеотиди), многобройни екзони
2. Хиляди различни мутации вече са идентифицирани
3. Приблизително 100 000 нуклеотида за "четене" в теста BRCA
4. Многобройни доброкачествени полиморфизми в анализираните гени
5. Приблизително 50 % от идентифицираните варианти на последователност са патогенетично несигурни (некласифицирани варианти)
6. Многобройни фалшиво положителни / фалшиво отрицателни ситуации



След молекулярен тест можете да получите резултатите от 5 категории:

1. Истински положителен резултат: тестваният индивид има мутация, която е тествана;
2. Истински отрицателен резултат: тестваният индивид няма мутация, идентифицирана в семейството; рискът от рак е еквивалентен на риска за общото население;
3. Отрицателен резултат: пациентът с рак е тестван за определена мутация, но резултатът е отрицателен и обединяването на семействата се дължи на общи екзогенни рискови фактори;
4. Неинформативен: не е установена специфична мутация, въпреки че в семейството се наблюдава агрегация на рак. Такава ситуация възниква, когато мутацията се открие в ген, различен от тествания. Въпреки че ракът изглежда е наследствен, не може да бъде идентифицирана конкретна мутация;
5. Вариант с неизвестна стойност: идентифициран е вариант на генната последователност, но не е известно дали това е нормален или патологичен вариант. Корелациите с епидемиологични и клинични данни могат да покажат значението му.

Идентифицираните варианти на последователността се класифицират, както следва:

1. Неутрално-непатогенно (обща полиморфизми)
2. Вероятно неутрален
3. Варианти с патогенност /неизвестна значимост (UV неклассифицирана опция)
4. Вероятно патогенен
5. Патогенни (вредни мутации)

Грешки, които могат да възникнат при молекулярна диагноза:



1. Грешки, причинени от обработката
 - ▶ замърсяване
 - ▶ смесване на проби od
 - ▶ кодиране грешки
2. Фалшиво положителни резултати
 - ▶ идентификация на мутация, която не съществува
 - ▶ "преоценка" UV
3. Фалшиво отрицателни резултати
 - ▶ невъзможност за идентифициране на съществуваща мутация
 - ▶ "преоценка" UV

ПЕРСОНАЛИЗИРАНА ПРОГРАМА ЗА ОНКОГЕНЕН НАДЗОР (PSP)

Последицата от откриването на такова мутация е онкологичната регистрация на субекта и прилагането на първични, вторични или третични мерки за превенция, като например:

- ▶ Адаптиране / модифициране на медицински или хирургични терапевтични мерки (напр. изключване на хормонозаместителната терапия по време на менопаузата)
- ▶ Различно приложение на мерките за скрининг и ранна диагностика (начало в ранна възраст, висока честота, специални тестове)
- ▶ Индивидуално приложение на превантивни мерки: двустранна оваректомия, двустранна мастектомия, тиреоидектомия, отстраняване на полипи, използване на контрацептиви.

РЕШЕНИЯ ЗА СЛУЧАИ НА НВОС

- ▶ Превантивно наблюдение-Рак на гърдата (BRCA)



О клинично изследване на млечните жлези на възраст 6-12 месеца;

О годишна мамография / ЯМР, започвайки от 18-годишна възраст.

► Превантивно наблюдение - рак на яйчниците (OVCA)

О годишно приложение на серум SA-125 на възраст от 25 години;

О Гинекологичен преглед след 6 месеца, трансвагинален ултразвук годишно.

► Промяна на начина на живот-диета, алкохол и т. н.

► Химиопрофилактика (BRCA и OVCA)

О Тамоксифен, орални контрацептиви

► Двустранна превантивна мастектомия

О намалява риска от BRCA с повече от 90%

► Двустранна превантивна овариектомия

О намалява риска от овце с повече от 95%

о в периода преди менопаузата намалява риска от BRCA с ~ 50%.

Препоръчваме следния алгоритъм за скрининг на рак на гърдата и адаптирането му към пациенти с генетичен риск:

Условни наименования: АЕХ-автоекспертиза, EXF-физически преглед, IRM-магнитен резонанс, LCIS-карцином.

Рискувам	Възраст години	Екс	ЕКCF	Мамография	IRM

ОБИКНОВЕН					
	20-40	+	1-3 година	-	-
	≥ 40	+	6-12 месеци	ежегодно	
ВИСОК					
LCIS, ADH, ALX		+		всяка година след диагнозата	-
BRCA + семеен риск		+		ежегодно, започвайк и 10 години по- рано от най- младия роднина, но не по- рано от 25 години	ежегод но
Облъчване на мантийното поле	< 25	+	ежегод но		-
	>25	+	6-12 месеци	всяка година след 8 години изцеление	ежегод но
5-годишен риск от инвазивен рак на	>35	+	6-12 месеци	ежегодно	-



Гърдата ≥1,7%					
Риск >20% от развитието на рак на гърдата през целия живот, изчислен от моделите BRCAPRO или BOADICEA		+	6-12 месеци	ежегодно	ежегод но

Генетичният тест намира пълната си ползност, ако резултатът разкрие делециална конституционна мутация. Тестът може да се извърши незабавно за други членове на семейството, много по-бързо, а отрицателният резултат за последните има предимството, че надеждно елиминира понятието за наследствен риск от рак. В случай на положителен резултат за пациент или роднина, който има мутация, е наложително лекарят да информира пациента за рисковете в сравнение с нормалното лице в общата популация.

Ролята на лекаря също е да съветва пациента за различни стратегии за откриване и превенция, които могат да бъдат приложени, така че пациентът да избере най-подходящата стратегия за неговия случай. В момента има 3 вида стратегии:



► Интензивно наблюдение-жените се насърчават да извършват ранни клинични и мамографски прегледи веднъж годишно, започвайки от 30-годишна възраст. Предвид ниската чувствителност на мамографията, особено при млади жени, които имат по-плътна гърдна тъкан, това изследване трябва да се извършва дори два пъти годишно. От гледна точка на чувствителността, техниката на ЯМР е по-напреднала (71-100%) от мамографията (36-42 %), докато специфичността на двете техники е подобна (95 %). В дългосрочен план оптималната стратегия би била да се извърши по-често скрининг, съчетаващ използването на мамография и техники за ЯМР с висока разделителна способност. Що се отнася до рака на яйчниците, се препоръчва ендовагинален ултразвук на тазовите органи в комбинация с гинекологичен преглед и дозиране на серум СА125 веднъж на 6 месеца от 35-годишна възраст.

► Превантивна хирургия-могат да се предложат алтернативни превантивни мерки за интензивно клинично наблюдение. За жени, изложени на риск това решение изисква по-задълбочено лично разбиране, най-често придружен с междисциплинарни рамки, тъй като превантивна хирургия - това е необратимо осакатяване жест, който може значително да повлияе върху качеството на живот на съответната жените и начин на собствената си женственост. Радикалният вариант на



превантивната хирургия обаче остава най-ефективният метод за намаляване на риска от рак. Доказано е, че двустранен превантивна mastectomy намалява риска от рак на гърдата в 90 %, а като превантивна овариэктомия намалява риска от рак на яйчниците в 96 %, като последната също играе защитна роля срещу рак на млечната жлеза (намалява риска от 53 %). при жени в пременопауза). Въпреки това, овариектомията не елиминира риска от рак извън яйчниците, така че жените в менопауза с BRCA мутации се препоръчват превантивна анексектомия. Тези интервенции следва да се обсъжда за всеки конкретен случай многодисциплинарни срещи, като се има предвид, че, от една страна, рак на млечната жлеза се среща не всички мутанти BRCA, а от друга страна, намеса не е напълно потискат рисковете, свързани с тези видове рак.

► Химиопрофилактиката е друг алтернативен метод за превенция, основан на хормонална терапия, който е бил обект на многобройни проучвания и продължава да бъде оценен. Става въпрос за превенция със селективни модулатори на естрогенния рецептор (SERMs), нов клас терапевтични молекули, насочени към естрогенните рецептори. Тези молекули имат antiestrogenic активност в млечната жлеза и на костите (тамоксифен, ралоксифен), но също така могат да причинят, в случай на молекули на първото поколение, странични ефекти агонист в други органи



(например, в ендометрии в случай на тамоксифен). Други хормонални модулатори, като ароматазни инхибитори, понастоящем се тестват. Този тип молекула има защитен ефект при рак с естрогенни рецептори, но няма ефект върху рака при отсъствието на тези рецептори, което много често се наблюдава при тумори, свързани с BRCA мутации.

Пациентите със синдром на Линч са кандидати за профилактика на рак на ендометриума и яйчниците чрез тотална хистеректомия с двустранна салпингоофоректомия.

Периодичният колоноскопичен преглед се извършва на интервали от 1-2 години, започвайки от 20-25 години ИЛИ 2-5 години по-рано от най-младия член на семейството, болен от рак. В определени ситуации може да се препоръча ендоскопия на горните части на храносмилателния тракт на интервали от 2-3 години, започващи на възраст 30-35 години. В зависимост от характера на аденом, тяхното местоположение, статут на пациента, неговия избор може да бъде предложен ендоскопска полипектомия, сегментарна колэктомия или тотална колэктомия с илеоректалным анастомозом. Дневната доза аспирин от 600 mg може да намали риска от рак на дебелото черво.

Пациентите с мутация в APC гена се наблюдават периодично чрез повторна колоноскопия на интервали от 2 до 3 години. Честотата на теста се



регулира в зависимост от броя, размера, естеството на полипите. В допълнение към наблюдението може да бъде предложена стратегия за намаляване на риска, като колэктомия или проктоколэктомия, като се има предвид, че рискът от развитие на рак достига 100 % са на възраст 50 години и че най-високата честота на появата му се пада на третото десетилетие на живота.

ПСИХОЛОГИЧЕСКА ПОДКРЕПА В ПРОГРАМАТА ЗА ПЕРСОНАЛИЗИРАНО ОНТОГЕНЕТИЧНО НАБЛЮДЕНИЕ

Онкогенетическо консултиране и тестване - това е внутрисемейно преживяване, с които се сблъсква лице и членовете на неговото семейство, които понякога са свързани с трудни за вземане на медицински решения, като например: сложни етични, правни и психосоциалните проблеми.

Индивидуалното и семейното психологическо консултиране има за цел да разработи модели на адаптация и интеграция за най-добро управление на онкогенетичния риск, насочени към високо ниво на качество на живот на индивида и неговото семейство.

В специфичния контекст на онкогенетиката психоонкологът играе съвсем различна роля от тази, която поема в "класическата" психоонкологична консултация. Далеч от подаване на традиционния "психолог", който участва в открита дискусия, чиято цел е била да се насърчи спонтанно израз на психически нужди на пациента и се опита да намери отговор с помощта на инструменти, специфични за терапевт, психоонколог в контекста подход в онкогенетике поема роля и се адаптира към всеки един повод.





В случай на онкогенетичен подход, психологическите последици могат да бъдат значителни и мястото на психолога е много полезно и важно в медицинския екип. Основните променливи, които влияят върху решението на дадено лице на психологическо ниво да участват в процеса на генетично тестване и консултиране, са: възприемане на риска, очакваните предимства или ограничения на генетичния анализ, общ психологически стрес или прогноза за диагностика на рака в период на живот, липсата на доверие в емоционални реакции, когато се сблъскат с негативни събития, на нивото на очакванията за подкрепа на семейството и на комуникация в семейството. На психологическо въздействие върху индивида може да се повлияе от различни фактори, като: проблеми с тревожно разстройство, погрешно разбиране на медицинска информация или семейни проблеми, които могат да възникнат на различни етапи на Програмата Персонализирани онкогенетическо наблюдение, по време на разработване на семейството в медицинската история (изготвяне на генетичния дървото), в период на изчакване на резултата от теста, при задаването на резултата онкогенетическо тест, при избора на

изпълнение на препоръките за превенция на онкологични заболявания.

► Първото психоневрологично интервю е правилната възможност психологът да анализира мотивите на субекта, които са в основата на генетичния подход. Психологът има възможност да проучи представите на субекта за рака, особено във връзка с често изтеглената семейна история, както и нивото на информация, както и интегрирането на информацията за субекта при първата среща с генетика. След това на тази среща се обсъжда, по такъв начин, че пациентът е забелязал риск, способността му да предвиди резултата от теста, желанието му да предаде получената информация на семейството и, освен това, откритата комуникация вътре в семейството. Това причинява психологическите последици от ситуацията на генетичния риск, както и възможните рискове от психопатологична декомпенсация, свързани с тази ситуация.

► Втората среща с психолог в рамките на Програми за Индивидуално наблюдение на онкологией - Ако установена мутация и обект трябва да се обмислят различни възможности за наблюдение или превантивна хирургия, консултации с психоонкологом е задължително в случай на вземане на решение за провеждане на превантивна мастектомия и силно се препоръчва в случай на вземане на решение за провеждане на превантивна оофоректомия - и, например - позволяват да се оценят предимствата и недостатъците на всеки вариант на проверка, вкл. предвиждане на собствените си реакции към различни възможни сценарии и да предизвика психологическа ситуация по отношение на себе си, както и към семейството си.

Всъщност цялото семейство също трябва да бъде взето под внимание. Кой ще информира другите членове на семейството и кой ще ги мотивира да участват в процеса? Какъв е начинът на общуване или отчуждение в



семейството? Какви са вярванията и ценностите на семейството по отношение на здравето и медицинския, лечебния и превантивния подход? Има толкова много въпроси, на които здрав човек или пациент, заедно с психолог, намират най-подходящите отговори за себе си и семейството си. Особено внимание трябва да се обърне на ситуацията с предишния опит на семейството, изправено пред рак, както и взаимодействието му с тези, които се грижат за тези, които страдат от това заболяване.

Споделянето или запазването на информация за здравето, болестите, генетичното предразположение понякога може да бъде подценено от чувство на натиск от други членове на семейството, които трябва да преминат теста. Текущото здравословно състояние на членовете на семейството, както и състоянието на взаимоотношенията (развод, брак, траур) могат да показват възможността за провеждане на тест или, обратно, да осигурят период за размисъл.

Персонализирана програма онкогенетического наблюдение - това е деликатен процес, тъй като, от една страна, ние сме събрали набор от предоставената сложна информация, информация, която изисква разбиране на понятието риск, заедно с всичките му сложни последици, а от друга страна, това е поверителна информация, както за лице, искащ консултант по онкогенетике, така и за близките му.

Психологически реакции, наблюдавани в областта на онкогенетики, се разпределят, както и в други области психоонкологии, по теория на приемственост, която започва с "нормални" реакции, като например скръб или скрита тревожност, до тежки психопатологически реакции декомпенсации, като епизод на структурна депресия или психични деперсонализации. В същото време можем да говорим за редица психологически реакции, които често се наблюдават при хора, прилагането на онкогенетическия подход: тревожни опасения по



отношение на рак и риска от развитие на рак, с критични моменти (например, когато една жена достигне своята майка след като ѝ поставят диагноза рак), чувство на уязвимост (което може да доведе до преоценка на неговите лични риск), страх от смъртта и агресивно лечение на рак (често чрез идентификация с членовете на семейството, които са били лекувани или са починали в резултат на рак на гърдата, на яйчниците и дебелото черво), чувствата на изолация и неразбиране от страна на близките, които могат да доведат до социално и емоционално отчуждению, чувство за вина за предаването на болестта, както и на срам или безпокойство и т.н.

Много е важно да се идентифицират значителни състояния на тъга. В допълнение към психичното страдание, които не се вземат под внимание, ако те са били обект на предварителна оценка, състояние на отчаяние може да доведе до различни допълнителни трудности, тъй като само ще започне онкогенетическият подход: неспазването на процедурите за здравно наблюдение, трудности при вземането на решения и поемането на ролята на посланик на собственото си семейство.

Интердисциплинарният подход, предложен в този контекст, има за цел да улесни разбирането на риска от генетично предразположение, както и възможностите за медицинско управление на този риск, без да причинява неподходящо безпокойство. Генетиците и клиницистите ще предават информация по прогресивен начин, знаейки трудностите при предоставянето на сложна информация в емоционален контекст, претеглен от наличието на семейна или лична история.

Целта на това послание - да се подобри възприемането на риска от развитие на заболяването, както и познаване на съответните генетични аспекти в този контекст, не увеличава емоционална загриженост, насърчаване на ясен избор между различни варианти, като например вземане на



решение за тестване, а след това да се справят с последиците от неговите резултати.

Моделът за вземане на медицинско решение въз основа на информацията, споделена от лекаря и пациента, е особено приложим в този контекст. Всъщност тя реагира на ситуация на избор между няколко варианта: да избере дали да извърши или не генетичен тест, да знае или да не знае резултата от този тест, да предаде или да не предаде получената информация, незабавно или по-късно, на членовете на семейството; изборът, който всъщност-и това несъмнено е една от най-трудните ситуации за вземане на решения-включва избор в полза на просто наблюдение или хирургическа профилактика, за да се намали рискът от рак. По тези различни въпроси, и особено ако съществува несигурност по отношение на съотношението полза/риск всяка от алтернативите на вземане на решения, важно е, че пациентът е участвал пряко, помагайки му да хвърли светлина върху своите ценности и предпочитания, след като е била проверена добро разбиране и направен е избор, който трябва да се направи.

Подход в онкогенетике разкрива мултидисциплинарен процес, който обединява генетици, генетични консултанти, онколози, клинични специалисти и психоневролози за по-добър отговор на три основни аспекта на:

- образование (нужда от информация),
- помощ при вземането на решение и
- психологическа подкрепа (помощ при адаптиране).

Редовният обмен на мнения между професионалистите ще позволи събирането на информация и представителства в едно цяло, за да се разберат по-добре очакванията, ценностите, избора на консултанти и възможните психологически трудности.



Този процес е предназначен да бъде гаранция за подход, насочен към уважение и независимост на пациента при вземането на решение. За да бъде приет, мониторингът трябва да се окаже безопасен, както и да се промени балансът на "страничните ефекти", което води до подобряване на преживяемостта и/или качеството на живот на съответното лице.

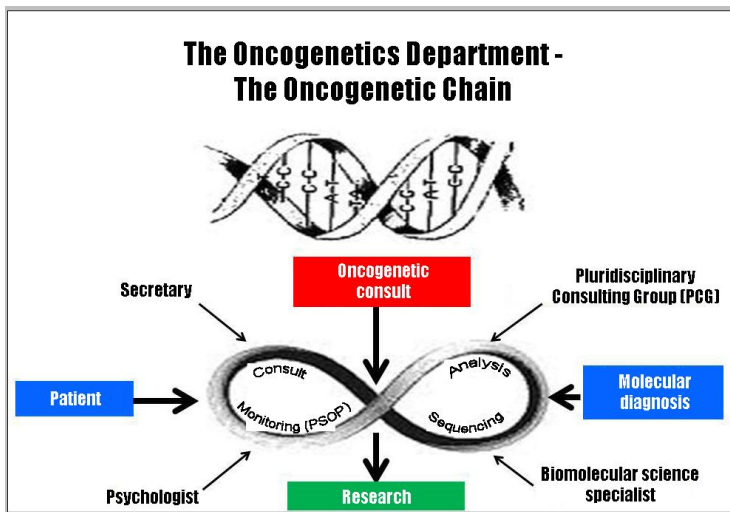
От техническа гледна точка това означава намаляване на смъртността чрез ранно откриване, като най-ефективният терапевтичен ефект е превенцията.

От гледна точка на човек, това означава, че информацията, получена от лице, определя приемането на тези модели на поведение, които позволяват на по-ранен етап се открие заболяването и да е по-добре да управляват промените, които тя може да даде живот на човека, за качеството на живот, е възможно най-добре.

КАТЕДРА ОНКОГЕНЕТИКА-ОБХВАТ И ЗАДАЧИ

Област на приложение - мултидисциплинарна оценка на пациентите и техните семейства, които са изложени на риск от наследствен или семеен рак и които се нуждаят от изследване чрез диагностичен тест на молекулярната генетика.





цел

- Определяне на целеви групи пациенти в риск (млечни жлези/яйчници, колоректални, ендокринни) чрез срещи на мултидисциплинарни консултативни групи (GCP).
- Онкогенетична консултация-задълбочено обучение на специалисти в областта на онкогенетиката.
- Молекулярен диагностичен тест-анализ чрез молекулярна биология на генетичните рискови фактори.
- Сравнително епидемиологично проучване на рисковите фактори за рак сред румънското население.
- Осъществяване на онкогенетичен мониторинг на рискови пациенти и техните семейства в рамките на програмата за персонализиран онкогенетичен надзор (PSOP).

*МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНА КОНСУЛТАТИВНА
ГРУПА (GCP)*

- Онкогенетик
- Консултант по онкогенетика
- Генетик
- Психолог
- Онколог
- Гинеколог
- Гастроентеролог
- Ендокринолог
- Епидемиолог
- Хирург
- Специалист по радиология и визуализация
- Хистопатолог
- Специалист по молекулярна биология -
отговорен за диагностиката
- Специалист по биоетика

библиография

Antoniou AC, Pharoah PPD, Smith P, Easton DE, The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer, British Journal of Cancer, 2004, 91, 1580 – 1590

Bignon Yves-Jean, 2015, Selected ethical issues in oncogenetics. J Int Bioethique Ethique Sci. 2015, 26(3):217-25, 271

Bignon Yves-Jean, Oncogenetique. Vers une médecine de présomption/prédiction. 1997, Eds. Tec & Doc Lavoisier, ISBN: 2743001909



Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. Fifth edition 2019

Cavaillé M, Bignon YJ, 2017, Cancer: carcinogenesis, oncogenetic. Rev Prat. 2017, 67(6):e263-e270

Clayton EW, Evans BJ, Hazel JW, Rothstein MA. The law of genetic privacy: applications, implications, and limitations, Journal of Law and the Biosciences, 2019, 6 (1): 1–36

Daly MB. A Family-Centered Model for Sharing Genetic Risk. The Journal of Law, Medicine & Ethics 2015, 43(3), 545-551

Ellard S, Emma L Baple EL, Berry I, Forrester N, ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019. Association for Clinical Genomic Science, Recommendations ratified by ACGS Quality Subcommittee on 06.05.2019

King M.C., Marks J.H., Mandell J.B., for The New York Breast Cancer Study Group., Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003 Oct 24; 302(5645):643-646

Marroni F, Aretini P, D’Andrea E et al. Evaluation of widely used models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations, J Med Genet 2004; 41:278–285

Michils G, Hollants S, Dehaspe L, et al. Molecular analysis of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 using amplicon-based massive parallel pyrosequencing. J Mol Diagn. 2012; 14(6):623-30

Miguel A. Medina Pabón MA, Babiker HM. A Review Of Hereditary Colorectal Cancers. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health, 2019.

