



**ИНФОРМАЦИЯ НА ТЕМУ
ТЕСТЫ BRCA1 и BRCA2 для
ПАЦИЕНТКИ С РАКОМ ЯИЧНИКОВ**



СОДЕРЖАНИЕ:

■ Что такое ген?.....	4
■ Что собой представляют гены BRCA1 и BRCA2?.....	4
■ Почему важно пройти проверку?.....	4
■ Какие тесты BRCA существуют на данный момент?.....	5
Тест на наличие наследственных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.....	6
Тест на наличие приобретенных (соматических) мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.....	7
■ Каковы возможные результаты и что они означают?.....	8
■ Какие дальнейшие меры необходимо предпринять для завершения тестов?.....	10
■ Лист отслеживания выполнения BRCA1,2 тестов для пациенток с раком яичников.....	12

- Данный информационный лист был написан и отредактирован при участии проф. Эйтана Фридмана - основателя отделения онкогенетики медицинского центра «ШИБА».

- Приведенная здесь информация не является профессиональной медицинской консультацией и не предназначена для того, чтобы заменить врача.

- Данная брошюра написана в женском роде, однако, предназначена для обоих полов. Термин генетический консультант также относится к генетикам.

IL-1936; IL-LYN-00061



Уважаемая пациентка,

В рамках личной и семейной борьбы с раком яичников, одной из важнейших предпринимаемых мер является исследование генетических характеристик, результат которого сможет помочь медицинскому персоналу в подборе самого оптимального для Вас лечения.

Данная информационная брошюра выдана Вам с целью помочь и расширить Ваши знания о возможных видах генетических тестов на выявление мутаций (значительных генетических дефектов) в генах BRCA1 и BRCA2.

Обнаружение мутаций может помочь в:

- Принятии важных для Вас решений по лечению.
- Поиске здоровых родственников, являющихся носителями мутации, и в соответствии с этим, определении для них степени риска заболеть раком, одновременно обсуждая с лечащим врачом или генетическим консультантом последствия для этих людей.

ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ МЕДИЦИНСКИЙ ПЕРСОНАЛ ПОДОБРАЛ ДЛЯ ВАС ОПТИМАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, А ТАКЖЕ, ЧТОБЫ ПОНЯТЬ ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ВАША ОПУХОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИ ЗАВИСИМОЙ И ОПРЕДЕЛИТЬ РИСК НАСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ВАШИХ РОДСТВЕННИКОВ, ВАЖНО ВЫПОЛНИТЬ АНАЛИЗЫ КАК МОЖНО СКОРЕЕ.

ЧТО ТАКОЕ ГЕН?

Клетки нашего организма содержат генетический материал, состоящий из 23 пар хромосом, содержащих ДНК, которая является генетическим материалом, кодирующим всю нашу личную и уникальную информацию - от цвета глаз, и до склонности к заболеваниям. ДНК содержит участки, именуемые генами, и эти участки содержат инструкции по синтезу разнообразных белков в клетке.

ЧТО СОБОЙ ПРЕДСТАВЛЯЮТ ГЕНЫ BRCA1 И BRCA2?

BRCA1 и BRCA2 являются генами, ответственными за контроль и восстановления дефектов генетического материала в ДНК. Иногда, в данных генах возникают мутации (дефекты), которые нарушают способность восстановления ДНК, повышая таким образом риск развития раковой опухоли.

Из известных на сегодняшний день генов, наиболее частой причиной наследственного рака яичников, является мутация в одном из двух генов, именуемых BRCA1 и BRCA2.

Женщины, являющиеся носительницами мутации в генах BRCA1 и BRCA2, имеют повышенный риск до 44% и 17% (соответственно) развития рака яичников на протяжении своей жизни, для сравнения, риск в общей популяции женщин, не являющихся носительницами данной мутации, составляет 1,4%.^(1,2)

ПОЧЕМУ ВАЖНО ПРОЙТИ ПРОВЕРКУ?

Важность проверки для пациентки с раком яичников

Результаты проверки могут помочь медицинскому персоналу в наблюдении и подборе лечения на каждой стадии.

Важность для членов Вашей семьи

Обнаружение мутации в данных генах также имеет большую важность для членов Вашей семьи (например, для ваших дочерей/сыновей, сестер/братьев), поскольку это даст возможность объективно оценить у них уровень риска развития онкологического заболевания (например, рак яичников, груди, поджелудочной железы), и в соответствии с этим, порекомендовать всем членам вашей семьи - **как женщинам, так и мужчинам**, подходящее наблюдение для раннего выявления рака, а иногда и снижающие риск хирургические операции. Как уже упоминалось, мужчины также могут являться носителями мутации и передавать ее по наследству своим детям, и даже заболеть различными видами рака, как например раком простаты.

КАКИЕ ТЕСТЫ НА НАЛИЧИЕ МУТАЦИЙ BRCA 1,2 СУЩЕСТВУЮТ НА ДАННЫЙ МОМЕНТ?

Существуют два вида мутаций в данных генах:

1. Наследственные (врожденные) мутации - возникающие в результате наследственных генетических изменений, которые присутствуют в каждой клетке организма и передаются по наследству от одного из родителей.

Данные мутации можно обнаружить при помощи анализа крови или слюны.

2. Приобретенные (соматические) мутации - возникающие в результате случайных, а не наследственных генетических изменений, которые присутствуют только в опухолевых клетках и со временем, возникающие в клетках ткани, где опухоль развивается (и поэтому не передаются по наследству). Данные мутации можно обнаружить лишь при помощи анализа образца опухоли.

Ввиду терапевтической значимости обнаружения мутаций в одном из данных генов, важно выполнить соответствующие тесты как можно скорее.

Краткая схема проведения тестов для обнаружения наследственных и приобретенных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

Тест на наследственные (часто встречающиеся) мутации

Отрицательный результат
Необходимо пройти более обширное обследование

Полное секвенирование генов BRCA1 и BRCA2 или панели генов (в соответствии с рекомендацией генетического консультанта)

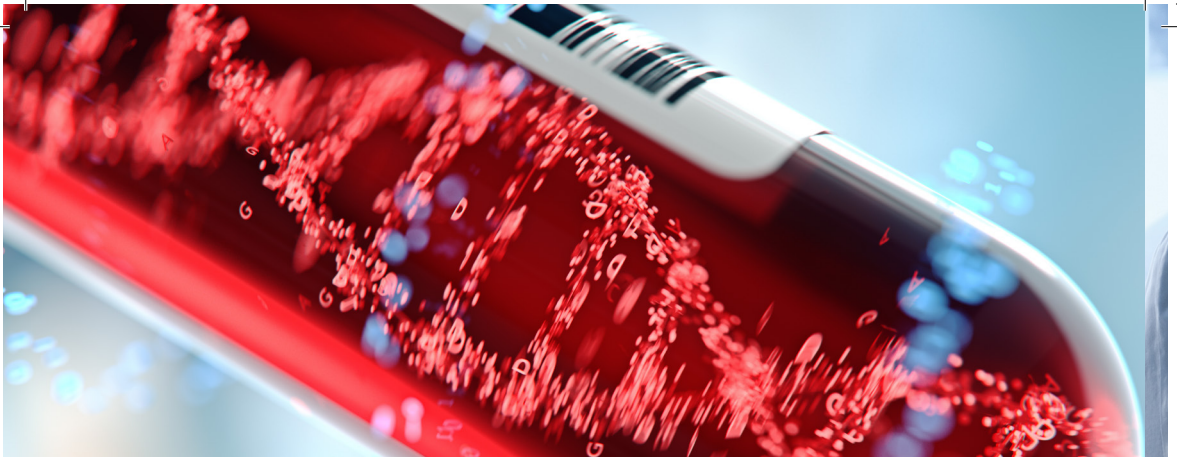
Отрицательный результат

Рекомендуется проконсультироваться с генетическим консультантом и/или лечащим врачом

Тест на приобретенные (соматические) мутации в опухоли

Отрицательный результат

Рекомендуется проконсультироваться с генетическим консультантом и/или лечащим врачом



ТЕСТ НА НАЛИЧИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1 И BRCA2

В Израиле количество наследственных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 среди женщин больных раком яичников выше, по сравнению с остальными странами мира, так среди женщин больных раком яичников, до 35% являются носительницами мутации в одном из этих генов, независимо от возраста постановки диагноза или их происхождения. Кроме того, количество мутаций среди женщин ашкеназских евреек выше, чем среди неашкеназских евреек.^(3,5)

Тест на часто встречающиеся мутации

Тест выполняется посредством простого анализа крови/слюны, цель которого - диагностировать наличие одной или более часто встречающихся возможных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. В Израиле выполняются рутинные тесты на наличие известных мутаций, которые являются часто встречающимися для людей различного этнического происхождения среди населения Израиля.

Важно отметить, что тесты на наличие часто встречающихся мутаций не выявляют все случаи. Фактически, на сегодняшний день, известны тысячи различных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 среди всех этнических групп, а в некоторых случаях, для получения полной картины - необходимо провести дополнительные комплексные исследования, включающие полное секвенирование/панель генов.

Комплексное исследование на мутации - полное секвенирование/панель генов

Если при проведении теста на наличие часто встречающихся мутаций не было обнаружено мутаций, и в соответствии с оценкой риска на наличие более редко встречающейся мутации, есть возможность выполнить полное секвенирование BRCA1 и BRCA2, либо исследовать панель различных генов включая гены BRCA1 и BRCA2. При данном исследовании ведется поиск всех возможных мутаций, в том числе и более редких, во всех проверяемых генах.



ТЕСТ НА НАЛИЧИЕ ПРИОБРЕТЕННЫХ (СОМАТИЧЕСКИХ) МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1 И BRCA2

Приобретенные (соматические) мутации в генах BRCA1 и BRCA2 можно обнаружить лишь посредством исследования образца опухолевой ткани. Частота встречаемости приобретенных мутаций среди женщин больных раком яичников - до 10% (6), и это помимо и в добавок к частоте встречаемости наследственных мутаций в данных генах. Поскольку выявление приобретенной (соматической) мутации также может иметь значение для лечения, выполнение данного теста также важно.

Для выявления приобретенных мутаций существуют два возможных теста:

1. Секвенирование только двух генов - BRCA1 и BRCA2 - данный тест входит в корзину услуг здравоохранения («саль ха-бриут»).
2. Расширенный тест панели генов - в рамках данного теста, помимо BRCA1 и BRCA2, проверяются сотни дополнительных генов, часть которых может иметь значение для лечения. Данный тест проводится частным образом и не покрывается корзиной услуг здравоохранения, хотя возможно, что некоторые больничные кассы частично покрывают стоимость этого теста.

Важно отметить, что тесты на выявление приобретенных мутаций можно выполнить на образце опухоли, который хранится в институте патологии, и не обязательно выполнять его на образце из новой биопсии или свежих тканей опухоли.



КАКОВЫ ВОЗМОЖНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ЧТО ОНИ ОЗНАЧАЮТ?

Результаты тестов могут быть положительными, отрицательными или неоднозначными:

Положительный результат - означает, что была обнаружена мутация в одном из генов BRCA1 и BRCA2. Данный результат важен для принятия терапевтических решений и тактики наблюдения за Вами в будущем. Как уже упоминалось, при обнаружении наследственной или приобретенной мутации в генах BRCA1 и BRCA2, существуют биологические лекарственные препараты (таргетная терапия) относящиеся к группе ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP inhibitors), которые были разработаны специфически для проведения лечения при опухолях с мутациями в данных генах, цель которых замедлить рецидив заболевания после завершения химиотерапии.

Если речь идет о врожденной (наследственной) мутации – это важно также для членов Вашей семьи - рекомендуется проконсультироваться с генетическим консультантом касательно проведения генетического обследования для членов Вашей семьи.

Отрицательный результат - при получении отрицательного результата, Вам необходимо уточнить, существуют ли дополнительные тесты (образца крови или образца из опухоли), которые можно выполнить в соответствии с рекомендацией генетического консультанта и/или лечащего врача.

Неоднозначный результат - (Variant of unknown significance (VUS))
- обнаружено изменение генетической последовательности, последствия которого на врожденную склонность к онкологическим заболеваниям неоднозначны. Не принято полагаться на изменения последовательности, характеризующиеся как VUS при установлении протокола лечения или наблюдения. Вам необходимо уточнить у генетического консультанта и/или лечащего врача, существуют ли дополнительные тесты (образца крови или образца из опухоли), которые можно выполнить.

* Существуют случаи, когда по различным техническим причинам, нет возможности выполнить тест на наличие приобретенных мутаций в опухоли. В данных случаях рекомендуется проконсультироваться с вашим лечащим медицинским персоналом, чтобы дополнительно исследовать образец опухоли на наличие приобретенных мутаций.

Тесты на выявление мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, как наследственных, так и приобретенных, дополняют друг друга. Поэтому необходимо как можно скорее предпринимать меры по завершению всех необходимых тестов для получения полной картины, чтобы дать возможность лечащему врачу подобрать подходящее для Вас лечение и оценить степень риска для членов Вашей семьи.



КАКИЕ ДАЛЬНЕЙШИЕ МЕРЫ НЕОБХОДИМО ПРЕДПРИНЯТЬ ДЛЯ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕСТОВ?

Поскольку результаты генетических тестов на выявление врожденных и/или приобретенных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 важны при принятии терапевтического решения, рекомендуется предпринять меры по их проведению как можно скорее, а также делать несколько проверок параллельным образом.

Для проведения теста на выявление врожденных мутаций необходима генетическая консультация; следовательно, необходимо предпринять следующие шаги:

1. Как можно скорее удостоверьтесь, что Ваш гинеко-онколог направил Вас на генетическую консультацию:

- Генетическая консультация может быть предоставлена генетическим консультантом в институтах генетики, расположенных по всей стране, в рамках услуг, предоставляемых больничной кассой, либо «врачом экспертом в области своей специализации», т.е. Вашим онкологом.
- При назначении очереди, уведомите человека, через которого Вы ее назначаете относительно того, что Вы больны раком яичников, и что Вам необходимо получить срочную очередь (до двух недель ожидания).
- Если консультация проводится в институтах генетики при больницах, необходимо получить платежное обязательство для проведения генетической консультации - код Министерства здравоохранения L9243.

2. По завершении консультации, Вы будете направлены на выполнение анализа крови/слюны на выявление врожденных мутаций - как правило, первый проводимый тест – это тест на выявление часто встречающихся мутаций. Тест можно выполнить в институтах генетики при больницах, (необходимо наличие платежного обязательства - код Министерства здравоохранения J1311), либо через больничную кассу (нет необходимости в платежном обязательстве).

3. Получение результата – приблизительно в течение месяца с момента выполнения анализа крови и предоставления платежного обязательства, генетический консультант, у которого Вы проходили консультацию, получит на руки результаты теста. Результаты будут высланы Вам по почте, либо переданы генетическим консультантом при повторном визите. В ходе первого визита проверьте у своего консультанта необходимость в назначении дополнительной очереди приблизительно через месяц для получения результатов.

* Если консультация проводилась Вашим лечащим врачом, результаты будут переданы ему напрямую, и он обсудит их с Вами.

4. При получении отрицательного результата теста на выявление часто встречающихся мутаций, т.е. если генетическая мутация не была обнаружена, следует взвесить с генетическим консультантом или лечащим врачом необходимость в дообследовании и полагается ли Вам проведение соответствующего комплексного исследования.

Тест на наличие приобретенных мутаций:

Данный тест проводится непосредственно на образце из опухоли, который был получен при биопсии и/или хирургической операции, и отправлен в институт патологии, который проводит данный тест. Ниже приведены меры, которые необходимо предпринять:

1. Как можно скорее удостоверьтесь что врач направил Вас на выполнение теста на выявление мутаций в опухоли, и если возможно - уже при постановке диагноза рак яичников. Врач заполнит соответствующие формы и закажет тест для вас.

2. Получение результата - результаты будут получены через три-четыре недели после отправления образца в лабораторию и будут переданы врачу, заказавшему тест. Врач, заказавший тест, ответственен за разъяснение Вам результатов и их значения.

3. После получения результатов теста - взвесьте необходимость в повторной генетической консультации для того, чтобы обсудить возможные последствия результатов для Вашей семьи
- **данное утверждение актуально для любого полученного результата.**

1. Kuchenbaecker et al. JAMA.2017;317(23):2402-2416
2. Pearce et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 April ; 24(4): 671–676.
3. Hirsh-Yechezkel G et al, Gynecol Oncol 89:494–498, 2003
4. Inbal Barnes-Kedar et al, Brest cancer research and treatment, 2018
5. Helpman et al, J Gynecol Oncol 28:e61, 2017
6. Dougherty et al, Oncotarget, vol 8, (No. 27), pp: 43653-4366, 2017

Лист отслеживания выполнения тестов BRCA для пациенток с раком яичников

(в соответствии с рекомендацией лечащего врача или генетического консультанта)

1. У меня очередь на генетическую консультацию ___ / ___ / ___
2. Я сдала анализы крови на выявление часто встречающихся мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 ___ / ___ / ___
(результат будет получен приблизительно через месяц)
3. Лечащий врач заполнила и отправила направление на тест на выявление приобретенных (соматических) мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в образце из опухоли ___ / ___ / ___
(результат будет получен приблизительно через месяц)
4. Я получила результаты тест на выявление часто встречающихся мутаций ___ / ___ / ___
5. Я прошла полное секвенирование генов BRCA1 и BRCA2, либо панель нескольких генов (в соответствии с рекомендацией генетического консультанта) ___ / ___ / ___
(результат будет получен через 4-8 недель)
6. Я назначила очередь на заключительную генетическую консультацию, для обсуждения результатов всех тестов ___ / ___ / ___

Предоставлено в качестве общественной услуги, при спонсировании
фирм «АстраЗенека» и MSD

