

POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE



Lek. Andrzej Jasiewicz

Spektrum mutacji genu *BRCA1* i *BRCA2* badanych metodą NGS u pacjentek z południowo-wschodniej Polski leczonych z powodu raka jajnika– określenie optymalnego algorytmu testowania genetycznego

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jacek Gronwald

Szczecin 2022 r.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Ocena mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* stanowi podstawę postępowania profilaktycznego, diagnostycznego i terapeutycznego u pacjentek z rakiem jajnika i w ich rodzinach. W Polsce obserwuje się wysoki odsetek kilku mutacji powtarzalnych w genie *BRCA1* i rzadziej w *BRCA2*. Występowanie mutacji założycielskich było podstawą do opracowania czułego i stosunkowo taniego testu przesiewowego, co umożliwiło radykalne zwiększenie dostępności pacjentów do badania i rozszerzenie wskazań. Jednocześnie zaobserwowano nieznaczne różnice regionalne dotyczące częstości i rodzaju mutacji. Systematyczne badania dotyczące różnic częstości i spektrum mutacji genu *BRCA1* i genu *BRCA2* wśród pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika pochodzących z regionu Podkarpacia dotychczas nie były przeprowadzone.

Cel pracy. Celem badań było: (i) Określenie spektrum i częstości mutacji założycielskich genu *BRCA1* i *BRCA2* charakterystycznych dla populacji polskiej u pacjentek z rakiem jajnika pochodzących z województwa podkarpackiego. (ii) Określenie spektrum i częstości mutacji genu *BRCA1* i *BRCA2* metodą NGS u pacjentek z rakiem jajnika pochodzących z województwa podkarpackiego. (iii) Określenie optymalnego algorytmu postępowania diagnostycznego uwzględniającego efektywność i koszty badania.

Materiał i Metody. Grupę badaną stanowiło 158 pacjentek z rakiem jajnika pochodzących z regionu podkarpacia, u których w pierwszym etapie (publikacja 1) zbadano nosicielstwo 13 mutacji założycielskich w genach *BRCA1* i *BRCA2* charakterystycznych dla populacji polskiej. W drugim etapie (publikacja 2) u tych samych pacjentek wykonano badanie genów *BRCA1* i *BRCA2* metodą NGS.

Wyniki. W grupie 158 pacjentek z rakiem jajnika zdiagnozowano 10 (6,3%) nosicielek mutacji założycielskich genu *BRCA1*, co jest stanowi około 2-krotnie niższą częstość w stosunku do obserwowanej w innych regionach Polski. W związku z tą obserwacją, w tej samej grupie pacjentek przeprowadzono badania genów *BRCA1* i *BRCA2* metodą NGS. Mutacje wykryto u 18 ze 158 u pacjentek (11,4%) – u 11 w genie *BRCA1* i 7 w genie *BRCA2*. Potwierdzono, że częstość mutacji założycielskich genów *BRCA1* i *BRCA2* charakterystycznych dla populacji polskiej wśród pacjentek rakiem jajnika pochodzących z regionu podkarpacia jest istotnie niższa niż w innych regionach Polski. Zaobserwowano znacznie wyższy odsetek mutacji niezalożycielskich genu *BRCA2*. Najczęstszą wykrytą mutacją była mutacja w genie *BRCA1* c.5266dupC (6 pacjentek), następnie *BRCA1* c.181T>G (3 pacjentki). Mediana wieku rozpoznania 18 dziedzicznych i niedziedzicznych raków jajnika

była podobna i wyniosła odpowiednio - 57,50 lat (zakres 41-82 lata) i 58,77 lat (zakres 22-84 lata). Jednak mediana wieku rozpoznania u nosicielek mutacji genu *BRCA1* była niższa niż nosicielek mutacji genu *BRCA2* – wynosiła odpowiednio 55,8 vs 60,1 lat. Spośród 18 kobiet z rakiem jajnika i mutacją genów *BRCA1* lub *BRCA2*, 10 posiadało krewnego pierwszego lub drugiego stopnia z rakiem piersi lub jajnika (55,5%) i częstość przypadków rodzinnych w grupach nosicielek mutacji genu *BRCA1* i *BRCA2* była podobna (odpowiednio, 54,5% vs. 57,1%). Mutacja była obecna u 25,6% (10/39) pacjentek z rakiem jajnika z dodatnim wywiadem rodzinnym oraz u 6,7% (8/119) kobiet z ujemnym wywiadem rodzinnym.

Wnioski. (i) Diagnostyka oparta wyłącznie na badaniu mutacji założeńskich genów *BRCA1* i *BRCA2* charakterystycznych dla populacji polskiej charakteryzuje się stosunkowo niską czułością w przypadku pacjentek z rakiem jajnika z południowo-wschodniej Polski. (ii) Badanie mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* u pacjentek z rakiem jajnika powinno być uzupełnione o badania oparte o pełne sekwencjonowanie - NGS, w szczególności genu *BRCA2*. (iii) Kwalifikacja do badań NGS genów *BRCA1* i *BRCA2* w oparciu o wiek zachorowania lub obciążony wywiad rodzinny wiązałaby się z dużym odsetkiem nosicielek, które nie byłyby zdiagnozowane ze względu na niespełnienie kryteriów kwalifikacji do badań. (iv) Biorąc pod uwagę koszty badań NGS jak i obowiązujące przepisy dotyczące postępowania diagnostycznego u pacjentek z rakiem jajnika wydaje się, że najefektywniejszym algorytmem umożliwiającym wykrycie nosicielek mutacji germinalnych genu *BRCA1* i *BRCA2* jest:

- rozpoczęcie badania genów *BRCA1* i *BRCA2* metodą NGS w DNA izolowanym z komórek guza nowotworowego. Następnie w przypadku wykrycia mutacji wykonanie badania we krwi obwodowej pacjenta weryfikujące nosicielstwo mutacji germinalnej lub somatycznej;
- alternatywnym postępowaniem jest wykonanie badań mutacji założeńskich genów *BRCA1* i *BRCA2* u wszystkich pacjentek z rakiem jajnika, a następnie wykonanie badań NGS w przypadkach rodzinnych, w których mutacja nie została wykryta testem standardowym.