



راهنمای پزشکان

آزمایش ژنتیک BRCA+

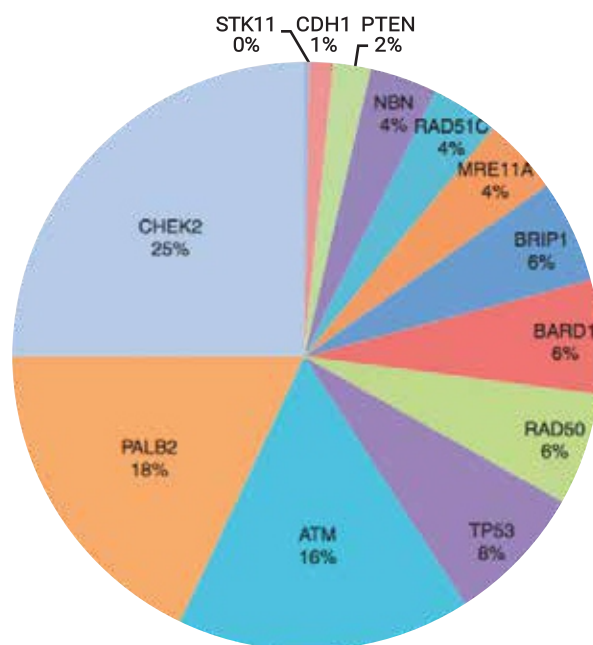
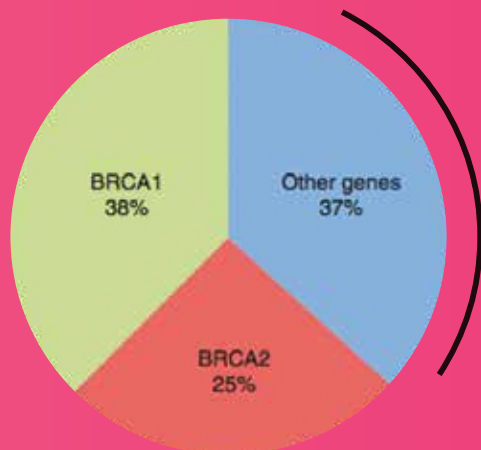
برای بررسی سرطان پستان و تخمدان وراثتی

BRCA+ آزمایش ژنتیک

تغییرات ژنتیکی در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 از مهمترین عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان و تخمدان ارثی هستند. افرادی که یک تغییر ژنتیکی بیماری‌زا را به ارث برده‌اند خطر ابتلا به سرطان در آنها بطور چشمگیری افزایش می‌یابد. شناسایی این افراد در معرض خطر می‌تواند منجر به کاهش خطر و تشخیص زودهنگام شده و باعث افزایش شانس درمان شود. اگرچه تغییرات ژنتیکی در سایر ژن‌ها غیر از BRCA1/2، به ندرت رخ می‌دهند، اما می‌توانند در افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان و تخمدان ارثی دخیل باشند (شکل ۱).

آزمایش BRCA+ علاوه بر ارزیابی ژن‌های BRCA1 و BRCA2، ژن‌های PALB2، CHEK2، ATM و TP53 را که از شایع‌ترین ژن‌های جهش یافته در بیماران مبتلا به سرطان پستان بعد از ژن‌های BRCA1 و BRCA2 می‌باشند را نیز مورد بررسی قرار می‌دهد. جهش‌های ژنتیکی مربوط به ۹۰٪ موارد سرطان پستان وراثتی در یکی از این ژن‌های مورد بررسی در این آزمایش قرار دارد (شکل ۱).

به علاوه در آزمایش BRCA+ ژن‌های MLH1، MSH2، MSH6، PMS2 و EPCAM هم بررسی می‌شوند که با سندرم لینچ و سرطان تخمدان وراثتی ارتباط دارند. جهت کسب اطلاعات در مورد سندرم لینچ بروشور آزمایش MMRScreen را مطالعه فرمایید.



شکل ۱: فراوانی جهش‌های بیماری‌زا در ژن‌های سرطان پستان بر اساس ۱۶ مطالعه انجام گرفته بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان وراثتی در جوامع مختلف.

ژن‌های BRCA1 و BRCA2 چه هستند؟

ژن‌های BRCA1 و BRCA2 تولیدکننده پروتئین‌های مهارکننده تومور هستند. این پروتئین‌ها در تعمیر و تصحیح ژنوم (DNA) نقش ایفا می‌کنند و در نتیجه به ثبات ژنوم در سلول‌ها کمک می‌کنند.

هنگامی که در یکی از ژن‌های فوق تغییر یا جهشی رخ دهد پروتئین‌هایی که توسط این ژن‌ها ساخته می‌شوند یا اصلاً تولید نمی‌شوند و یا در صورت ساخته شدن فاقد عملکرد می‌باشند. در چنین شرایطی چنانچه در ژنوم فرد نقصی ایجاد شود به علت وجود تغییر در عملکرد پروتئین‌های BRCA1/2 نقص بوجود آمده تصحیح نخواهد شد. در نتیجه سلول‌ها پتانسیل این را پیدا خواهند کرد که تغییرات ژنتیکی را که ممکن است منجر به سرطان گردد در خود انباشته کنند.

به طور کلی جهش در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 ۴۰-۵۰٪ از سرطان‌های پستان وراثتی را تشکیل می‌دهند که عامل ۱۰-۵٪ از مجموع انواع شناخته شده سرطان پستان به حساب می‌آیند. علاوه بر این جهش در ژن‌های فوق عامل ۱۵٪ موارد سرطان تخمدان شناخته شده‌اند.

جهش‌های بیماری‌زا در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 می‌توانند از پدر و یا مادر به فرزندان منتقل شوند. فرزندان چنین والدینی به احتمال ۵۰٪ امکان به ارث بردن این جهش‌ها را دارند.

به چه میزان دارا بودن جهش در ژن‌های TP53 ، ATM ، CHEK2 ، PALB2 ، BRCA1/2 می‌تواند خطر ابتلای افراد را به سرطان پستان یا تخمدان افزایش دهد؟

ژن PALB2 حدود ۳۵-۴۵٪، ژن‌های CHEK2 و ATM حدود ۲۵-۳۰٪ و ژن TP53 حدود ۸۰-۶۰٪ است. در ارتباط با سرطان تخمدان خطر ابتلای هر خانمی در طی طول عمرش در حدود ۱.۳٪ است. این در حالی است که خطر ابتلای افرادی که جهش در ژن BRCA1 دارند ۴۰٪ و همین‌طور زنانی که جهش در ژن BRCA2 دارند ۲۰٪ تا سن ۷۰ سالگی گزارش شده است.

در جوامع مختلف احتمال ابتلا یک خانم به سرطان پستان در طول عمرش حدود ۱۲-۴٪ می‌باشد. این در حالی است که بر اساس آمارهایی که اخیراً بدست آمده ۶۵-۵۵٪ از زنانی که حامل جهش در ژن BRCA1 هستند و همین‌طور حدود ۴۵٪ از زنانی که حامل جهش در ژن BRCA2 هستند، امکان ابتلا به سرطان پستان تا سن ۷۰ سالگی را دارند. خطر ابتلا به سرطان پستان در خانم‌های حامل جهش در

آیا سرطان‌های دیگری با جهش‌های PALB2 ، BRCA1/2 ، یا CHEK2 مرتبط هستند؟

بله، جهش‌های بیماری‌زا در ژن‌های BRCA1/2 علاوه بر سرطان‌های پستان و تخمدان خطر ابتلا فرد را به سایر سرطان‌ها نیز افزایش می‌دهند.

افراد حامل جهش در ژن BRCA1 با افزایش خطر ابتلا به سرطان لوله‌های فالوپ و پریتونئال مواجه هستند. مردان حامل جهش در ژن BRCA2 و همین‌طور به میزان کمتر افراد حامل جهش در ژن BRCA1 با خطر ابتلا به سرطان پستان مواجه هستند. همین‌طور مردان حامل جهش‌های بیماری‌زا در ژن‌های فوق در معرض خطر بیشتری در ابتلا به سرطان پروستات نسبت به سایر افراد هستند. همین‌طور خطر ابتلا به سرطان پانکراس در زنان و مردانی که حامل جهش‌های بیماری‌زا در ژن‌های BRCA1/2 ، PALB2 و ATM هستند بیشتر است.

سرطان پستان و تخمدانی که عامل آنها جهش در ژن‌های BRCA1/2 باشد امکان بروزشان در سنین کمتر یا افراد جوان‌تر در مقایسه با افراد مشابه که به نوع غیر وراثتی از سرطان مبتلا هستند بیشتر است.

نکات قابل توجه:



با وجود نکات برشمرده قبلی چنانچه فردی دارای سابقه فامیلی ابتلا به سرطان باشد که شرایط موجود احتمال وجود جهش در ژنهای BRCA1/2 را نشان دهند، در اینصورت بهتر است آزمایش ژنتیک بر روی فردی از خانواده که به سرطان مبتلا است انجام شود.

بدنبال انجام آزمایش ژنتیک چنانچه آن فرد، حامل جهش در ژن BRCA1/2 بود، لازم است باقی افراد خانواده نیز بدنبال انجام مشاوره ژنتیک، آزمایش ژنتیک را انجام دهند.

چنانچه در خانواده فرد مبتلا به سرطان تمایل به انجام آزمایش ژنتیک نداشته باشد و یا در قید حیات نباشد در اینصورت آزمایش ژنتیک بدنبال انجام مشاوره ژنتیک برای فرد سالم انجام خواهد شد.

همینطور افرادی که به سرپرستی گرفته شده‌اند و یا سابقه خانوادگی مشخصی در اختیار ندارند در صورت نیاز بدنبال انجام مشاوره ژنتیک می‌توانند آزمایش ژنتیک انجام دهند.

چنانچه خانمی در سنین جوانی و یا آقایی بدون سابقه فامیلی مشخص به سرطان پستان مبتلا شده باشد انجام آزمایش ژنتیک مفید می‌باشد.

در ارتباط با کودکان انجام آزمایش ژنتیک برای ژنهای BRCA1 و BRCA2 توصیه نمی‌شود. این بدین دلیل است که دستورالعمل خاصی برای کاهش خطر ابتلا به سرطان در کودکان وجود ندارد و همینطور خطر ابتلا به سرطان‌های مرتبط با ژنهای BRCA1/2 در کودکان کم است. کودکانی که دارای سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان‌های مرتبط با BRCA1/2 هستند می‌توانند بعد از سن ۱۸ سالگی این آزمایش را انجام دهند.

چه کسانی نیاز به انجام آزمایش ژنتیک BRCA+ دارند؟



از آنجایی که جهش در ژنهای BRCA1/2 در یک جامعه بسیار به ندرت روی می‌دهد بیشتر محققان بر این باورند که آزمایش ژنتیک برای افراد سالم تنها در صورتی انجام شود که وجود سابقه خانوادگی در فرد امکان وجود جهش‌های بیماری‌زا در ژنهای فوق را نشان دهند.

فاکتورهای مختلفی وجود دارند که بر اساس آنها می‌توان تخمین زد که آیا سابقه خانوادگی فرد می‌تواند با احتمال وجود جهش‌های بیماری‌زا در ژنهای فوق مرتبط باشد یا خیر.

این فاکتور ها عبارتند از:

ابتلا به سرطان پستان قبل از سن ۴۵ سالگی

ابتلا به سرطان پستان دو طرفه قبل از سن ۵۰ سالگی

ابتلا فرد به صورت همزمان به سرطان پستان و تخمدان و یا وجود رویداد مشابه در یکی از افراد خانواده

چندین مورد ابتلا به سرطان پستان در یک خانواده

دو و یا بیش از دو مورد ابتلا به سرطان مرتبط با BRCA1/2 در یک فرد از خانواده

وجود سرطان پستان در فرد مذکر خانواده

منفی بودن هر سه گیرنده هورمونی (ER/PR/HER2) با سن ابتلا قبل از ۶۰ سالگی

جواب مثبت و شناسایی وجود جهش بدنبال انجام آزمایش ژنتیک BRCA+ به چه معنا است؟



جواب مثبت بدین معنا است که فرد آزمایش شده، حامل جهش بیماری‌زا در یکی از ژن‌های BRCA1/2 ، PALB2 ، CHEK2 ، ATM و یا TP53 است و در نتیجه احتمال ابتلای این فرد به سرطان‌های مشخصی بیشتر است. با این حال مثبت بودن این آزمایش در فرد سالم نمی‌تواند گویای این باشد که فرد حتماً به سرطان مبتلا می‌شود.

آزمایش ژنتیک مثبت همینطور می‌تواند برای نسل‌های بعدی هم مهم تلقی گردد. به عنوان مثال هم‌زن و هم‌مرد حامل جهش بیماری‌زا در ژن‌های BRCA1/2 چنانچه حتی خودشان به سرطان مبتلا نشوند با احتمال ۵۰٪ می‌توانند این جهش بیماری‌زا را به فرزندان خود منتقل کنند.

همینطور چنانچه فردی متوجه شود که دارای جهش بیماری‌زا در ژن‌های فوق است این بدین معنا است که خواهران و برادران وی نیز هر یک به احتمال ۵۰٪ ممکن است جهش فوق را به ارث برده باشند.

اقدامات توصیه شده در افراد حامل جهش در ژن‌های

BRCA1/2

بررسی‌های پیوسته

معاینه پستان توسط فرد متخصص هر ۶-۱۲ ماه
از ۲۵ سالگی

انجام MRI سالانه پستان از ۲۵ سالگی

جراحی‌های پیشگیرانه

برداشتن بافت (پستان، تخمدان و لوله‌های
فالوپ) در معرض خطر

مداخلات دارویی

مصرف برخی از داروهای کنترل‌کننده سرطان
پستان (مانند تاموکسیفن)

کنترل خطر ابتلا به سرطان در افراد حامل جهش



در ژن‌های BRCA1/2 ، PALB2 ، CHEK2 ،

ATM و TP53

چندین گزینه برای کنترل خطر ابتلا به سرطان در چنین افرادی وجود دارد. بررسی‌های پیوسته با مراجعه به پزشک متخصص، جراحی‌های پیشگیرانه و درمان‌های دارویی از جمله این روش‌ها هستند.

اقدامات توصیه شده در افراد حامل جهش در ژن

ATM و CHEK2

انجام MRI سالانه پستان از ۴۰ سالگی

اقدامات توصیه شده در افراد حامل جهش در ژن

PALB2

انجام MRI سالانه، برداشتن بافت پستان از ۳۰ سالگی



عدم شناسایی جهش بدنبال انجام آزمایش ژنتیکی BRCA+ به چه معناست؟



اگر فرد آزمایش شده دارای سابقه خانوادگی باشد که وجود جهش بیماری‌زا در ژن‌های BRCA1/2، PALB2، CHEK2، ATM و یا TP53 محتمل باشد، اما بررسی کامل این ژن‌ها هیچگونه جهشی را در خانواده مشخص نکند، این احتمال وجود دارد که آزمایش ژنتیک نتوانسته باشد جهش بیماری‌زا را شناسایی کند. اگر چه احتمال آن بسیار کم است اما می‌تواند رخ دهد.

همچنین ممکن است افراد دارای جهش در ژنی غیر از ژن‌های BRCA1/2، PALB2، CHEK2، ATM و TP53 باشند که باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان در آنها شود اما با استفاده از این آزمایش خاص، شناسایی آن جهش قابل تشخیص نباشد. از این رو مهم است که افراد قبل از انجام آزمایش ژنتیک حتما با یک متخصص ژنتیک مشورت کنند.

جواب منفی بدنبال انجام آزمایش ژنتیک تا حدودی به سابقه سرطان در خانواده فرد و همینطور وجود و یا عدم وجود فرد یا افرادی در خانواده که حامل جهش در ژن BRCA1/2 و یا دیگر ژن‌های شناخته شده مرتبط با ابتلا به سرطان هستند، در ارتباط است.

چنانچه در خانواده درجه یک و یا دو، عضوی از خانواده وجود داشته باشد که حامل جهش بیماری‌زا در ژن‌های BRCA1/2، PALB2، CHEK2، ATM و TP53 باشد در این صورت جواب منفی فرد معنی مشخصی دارد. این بدین معنا است که فرد جهشی را که در خانواده‌اش باعث ایجاد سرطان شده است را دارا نمی‌باشد و آن جهش را به نسل بعد خود نیز منتقل نخواهد کرد. خطر ابتلای به سرطان در فردی با چنین شرایطی مشابه باقی افراد معمولی جامعه است.

دانستن وجود جهش‌های بیماری‌زا در ژن‌های BRCA1/2، PALB2، CHEK2، ATM و یا TP53 در درمان و بهبودی مبتلایان به سرطان پستان و تخمدان چه اثری دارد؟



برای چنین افرادی است.

همینطور بر اساس شواهد موجود افرادی که دارای جهش‌های بیماری‌زا در ژن‌های BRCA1/2 و PALB2 هستند به برخی از داروهای ضد سرطان حساس‌تر می‌باشند که دانستن جواب آزمایش ژنتیک آنها می‌تواند برای انتخاب گزینه درمانی مناسب برای آنها سودمند باشد.

شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند زنان مبتلا به سرطان پستان که دارای جهش بیماری‌زا در این ژن‌ها هستند در مقایسه با افرادی که حامل این جهش‌ها نیستند با افزایش خطر ابتلا به سرطان مشابه در همان پستان و یا پستان دیگر خود مواجه هستند. در این صورت جراحی پستان (ماستکتومی دو طرفه) درمان مناسب‌تری در مقایسه با برداشتن فقط بافت سرطان

در بعضی موارد بدنبال انجام آزمایش ژنتیک جهش‌هایی پیدا می‌شوند که قبلا مرتبط با سرطان گزارش نشده‌اند و از آن تحت عنوان "تغییر ژنتیکی با اهمیت نامشخص" یاد می‌شود. مشاهده چنین رویدادی نیاز به مشاوره ژنتیک و گذشت زمان برای انجام تحقیقات بیشتر دارد.

وجود جهش در ژن‌های BRCA1/2، PALB2، CHEK2، ATM و یا TP53 که "بیماری‌زا" گزارش نشده‌اند به چه معنا است؟



تهران، خیابان قائم مقام فراهانی، نرسیده به خیابان شهید بهشتی، خیابان ادیب‌الممالک فراهانی (دهم)

پلاک ۲۴، طبقه ۴، واحد ۲۳

✉ info@sagene.ir ☎ (+۹۸۲۱) ۸۸۵۴۷۴۴۰ - ۲

