

Název vyšetření: Karcinom prostaty - rozšířený NGS panel 26 genů

(analýza celých genů, jejich kódujících oblastí a míst sestřihu: AKT1, APC, AR, ATM, BRAF, BRCA1, BRCA2, CDH1, CDK12, CTNNB1, HOXB13, CHEK2, IDH1, KRAS, MED12, MLH1, MSH2, MSH6, MYC, PIK3CA, PIK3R1, PMS2, PTEN, RB1, SPOP, TP53)

Popis:

Karcinom prostaty je třetí nejčastější zhoubné nádorové onemocnění mužů v ČR (po karcinomu plic a tlustého střeva). Tvoří asi 4 % všech nádorů. Existují výrazné geografické a rasové rozdíly. V ČR je incidence přibližně 100:100 tis. a stoupá s věkem. Mezi rizikové faktory, pro rozvoj onemocnění patří věk (ze sekce vyplývá, že 70 % mužů starších než 90 let má alespoň jedno ložisko karcinomu prostaty), genetické faktory (předpokládá se, že až u 9 % je to AD dědičnost, vyšší riziko mají přímí příbuzní prvního stupně postiženého), faktory hormonální – působení DHA (dihydroandrosteron), testosteron nemá přímý vztah ke kancerogenezi, ale může se podílet na manifestaci, dieta (vysoký příjem živočišných tuků, červené maso), sexuální aktivita (promiskuita a pohlavně přenosné choroby) a faktory profesionální (expozice RTG záření, pesticidy, některé těžké kovy).

Většina případů rakoviny prostaty je pomalu rostoucí. Rakovinné buňky se mohou šířit do jiných částí těla, zejména do kostí a lymfatických uzlin. Zpočátku nemusí vyvolávat žádné příznaky. Když se objeví, jsou často podobné příznakům nezhoubného zbytnění prostaty. Patří k nim časté močení, nokturie (zvýšené močení v noci), potíže se zahájením a udržením stálého proudu moči. V pozdějších stádiích patří mezi příznaky bolest nebo potíže s močením, krev v moči nebo bolest v pánvi či zádech. K dalším pozdním příznakům patří únava způsobená nízkou hladinou červených krvinek. Přibližně 99 % případů se objevuje po 50. roce věku. Diagnostika se provádí pomocí biopsie. K posouzení, zda jsou přítomny metastázy, lze provést lékařské zobrazovací vyšetření.

Epidemiologické studie prokázaly, že rodinná anamnéza rakoviny prostaty významně zvyšuje její riziko. Příbuzný prvního stupně s tímto onemocněním zvyšuje riziko dvakrát až třikrát. Studie dvojčat ukázaly, že rakovina prostaty patří mezi nejvíce dědičná nádorová onemocnění; studie GWAS (Genome-wide association studies) identifikovaly mnoho lokusů asociovaných s rakovinou prostaty. Genomické studie identifikovaly rodinné mutace v genu HOXB13 a v genech pro opravu DNA, jako je BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1, RAD51D a PALB2. Kromě toho byly pozorovány rozdíly ve výskytu rakoviny prostaty u mužů z různých rasových/etnických skupin, což lze částečně přičíst genetickým faktorům. Genetické změny v signálních drahách AR, PI3K-PTEN, WNT, změny v opravě DNA a mnohé další byly popsány u všech metastazujících karcinomů prostaty, ale i u velké části primárních karcinomů.

Další geny, které jsou zapojeny do mutagenese rakoviny prostaty:

APC - antagonist signalizační dráhy WNT, zapojen také do dalších buněčných procesů jako je migrace, adheze, transkripční aktivace a apoptóza.

AR - steroidním hormonem aktivovaný transkripční faktor, který je velmi důležitý pro vývoj; amplifikace a mutace genu přispívají k rozvoji rakoviny prostaty a selhání ADT (androgen deprivation therapy) tím, že je neustále aktivována AR signální dráha.

ATM - jeden z hlavních kontrolorů buněčného cyklu, nutný pro odpověď organismu na poškození DNA a udržení stability genomu.

BRCA1, BRCA2 - hrají klíčovou roli při transkripci, opravě dvouřetězcových zlomů DNA a při rekombinaci.

PTEN - role v supresi PI3K–AKT–mTOR signální dráhy, kterou je regulováno buněčné přežití, proliferace a hospodaření s energií.

RB1 - negativní regulátor buněčného cyklu, stabilizuje konstitutivní heterochromatin pro udržení jeho celkové struktury.

SPOP - součást BTB-CUL3-RBX1 E3 ubikvitin-protein ligázového komplexu; mutace SPOP způsobují stabilizaci onkogenních substrátů, jako jsou JNK, NCOA3, DEK a BET proteiny.

TP53 - reguluje odpověď na buněčný stres, expresi genů, zahrnutých v zastavení buněčného cyklu, apoptóze a opravě DNA.

Při tvorbě knihovny je používáno amplifikační obohacení. Pokud by se zjistila jakákoliv odchylka, např. nedostatečné množství osekvenovaných readů, jejich horší kvalita, nedostatečné pokrytí jednotlivých úseků, apod., sekvenační běh se opakuje.

V případě nalezení patologické či suspektně patologické varianty analýzou NGS dat, se její přítomnost potvrzuje Sangerovým sekvenováním.

V rámci hodnocení NGS dat jsou filtry nastaveny tak, aby byly analyzovány pouze výše uvedené geny vyžádané lékařem. Nedochozí tedy k sekundárním/nevyžádaným nálezům.

Jednotky: -

Referenční hodnoty:

Nalezené varianty řadíme dle účinku do kategorií: patologická, suspektně patologická, varianta nejasného významu, suspektně benigní a varianta benigní. Nalezené varianty jsou detailněji popsány v závěrečné zprávě.

Varianty suspektně benigní nebo benigní vydáváme ke zprávě na vyžádání.

Odběr:

- Nesrážlivá periferní krev 2x (1x pro verifikaci případného pozitivního výsledku), zkumavka s protisrážlivou látkou K₃EDTA nebo citrátem sodným
- Krev nesmí být odebrána do heparinu!
- Pro molekulárně genetické vyšetření stačí 2 ml krve v malé zkumavce.
- Odběr není třeba provádět na lačno!
- Odebraný materiál (krev) je třeba skladovat při 4-8°C, pokud není bezprostředně po odběru zaslán do laboratoře. Za těchto podmínek je možné uchovávat biologický materiál 7 dnů. Pokud se předpokládá delší uskladnění před odesláním do laboratoře, je vhodné odebraný biologický materiál zamrazit.

Biologický materiál: 2x nesrážlivá periferní krev

Provádí se: 1 x 45 dnů

Doba odezvy: 45 pracovních dnů