

Çoklu-kanser Olgularında Genetik Danışmanlık ve Hasta Sağaltımı

Sevcan Tuğ Bozdoğan¹, Sinem Özer², Atıl Bişgin³, Özge Sönmezler⁴, Cem Müjde²

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye

²Çukurova Teknokent InfoGenom, Adana, Türkiye

³Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ve AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) & Çukurova Teknokent InfoGenom, Adana, Türkiye

⁴Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye

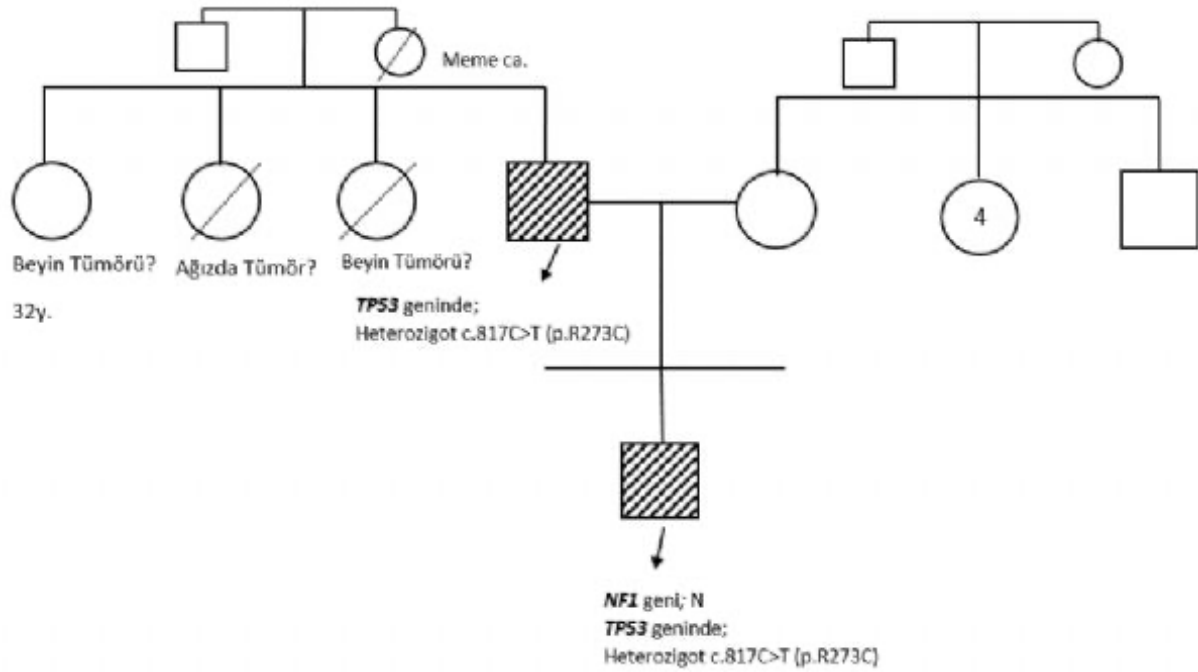
Amaç: Günümüzde genetik testler hem hastalığın seyrine hem de gerekli-önleyici eylemlerin yapılmasına olanak sağlamaktadır. Bu süreç hastanın, kliniğine ve aile öyküsüne bağlı olarak doğru ve etkili genetik danışmanlık alması ile planlanabilir. Bu olgu sunumunda, bağımsız bir indeks vaka üzerinden yapılan genetik danışmanlık doğrultusunda sadece hastanın değil aile fertlerinin de prediktif genetik teste yönlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır.

Olgu: Tıbbi Genetik polikliniğine 2019 yılında başvuran nöbet öyküsü ve mismatch repair sendromu ön tanısı ile refere edilen 3 yaşındaki hastanın klinik değerlendirilmesi sonucunda NF1 geni dizi analizi planlanmıştır. Ancak aile öyküsünde hastanın babasının iki kız kardeş ve annesinin beyin tümörü sebebiyle ex olduğu, bir kız kardeşinin ise beyin tümörü ve meme kanseri nedeniyle tedavi altında olduğu tespit edildiğinden Tıbbi Genetik Yüksek Risk Polikliniği'ne yönlendirilerek geniş herediter kanser paneli çalışılması önerildi. Yapılan BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, RAD51C, RAD51D, TP53, MRE11A, RAD50, NBN, FAM175A, ATM, PALB2, STK11, MEN1, PTEN, CDH1, MUTYH, CHEK2, BLM, XRCC2, EPCAM, MLH1, MSH6, PMS2, MSH2 genlerini içeren çoklu gen paneli yeni nesil dizi analizi sonucunda Li-Fraumeni sendromu ilişkili TP53 geninde c.817C>T (p.R273C) mutasyonu tespit edildiğinden aileye aile taraması önerildi. İndeks vakanın babasında bu testlerden 1 yıl sonrasında AML+Malign mezenkimal metastatik tümör tanısı konuldu. Bu tanı sonrası ise tespit edilen varyant re-analiz edildiğinde TP53 varyantının 'decitabine' duyarlılığı ile ilişkili olduğu görüldüğünden genetik test sonuçları güncellenerek tekrar raporlandı.

Sonuç: Her geçen gün gerek tanı gerekse tedaviye yönelik, ilişkili yeni genler tanımlanmakta olup hastaların genetik testlere yönlendirilmesi, klinik bulguları ve aile öyküsü doğrultusunda doğru test seçiminin yapılması, yapılan test sonucuna göre de olası risk durumunun ortaya konulması hasta sağaltımı açısından önemlidir. Doğası gereği dinamik olan genetik bilginin sürekli değişken olabileceği göz önüne alınmalı, bu süreçte eğitilmiş ve yetkin uzman merkezlerin güncel verilere göre gerek test içeriklerini gerekse bu testlerin klinik ilişkilerini yenilemesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Li-Fraumeni Sendromu, Genetik Danışmanlık, Yüksek Risk Polikliniği

Şekil 1.:



Ailenin pedigrisi yukarıda sunulmaktadır.

Şekil 2A.:

Araştırılan Genler ve Yapılan Çalışmalar:	Yeni nesil dizileme yöntemi (Illumina MiSeq) ile <i>BARD1</i> , <i>BRCAl</i> , <i>BRCA2</i> , <i>BRIP1</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> , <i>TP53</i> , <i>MRE11A</i> , <i>RAD50</i> , <i>NBN</i> , <i>FAM175A</i> , <i>ATM</i> , <i>PALB2</i> , <i>STK11</i> , <i>MEN1</i> , <i>PTEN</i> , <i>CDH1</i> , <i>MUTYH</i> , <i>CHEK2</i> , <i>BLM</i> , <i>XRCC2</i> , <i>EPCAM</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>MSH2</i> genleri çalışılmıştır (Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon intron bağlantı noktaları).		
Sonuç:	Gen	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi
Klinik Anlamı Olan Varyantlar:	<i>TP53</i>	c.817C>T (Heterozigot)	p.R273C
Yorum: Yapılan çalışmalarda hastada TP53 geninde c.817C>T (p.R273C) varyantı heterozigot olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen bu varyant daha önce tanımlanmış olup literatürde Li-Fraumeni sendromu ile ilişkilendirilmiştir.			
Hastaya aile taraması yapılması ve genetik danışmanlık verilmesi önerilir.			
Laboratuvar Notu: Tüm analizler minimum kriter olarak, HGMD, 1000 Genome Frequency ve Ingenuity Knowledge Base veri bankaları ile SIFT, BSIPT, PolyPhen-2 ve ClinVar in-siliko analiz yöntemleri kullanılarak karşılaştırmalı şekilde yapılmış olup ACMG kuralları çerçevesinde rapor düzenlenmiştir. Bu test yeni nesil dizileme yöntemi ile yapılmış olup sensitivitesi 99,9996 olarak raporlanmıştır.			

Taniya göre çoklu gen paneli çalışmasının klinik rapor görüntüsü yukarıda verilmektedir.

Şekil 2B.:

Araştırılan Genler ve Yapılan Çalışmalar:	Yeni nesil dizileme yöntemi (GeneReader NGS Systems) ile <i>ASXL1</i> , <i>CALR</i> , <i>CBL</i> , <i>CEBPα</i> , <i>CSF3R</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>EZH2</i> , <i>FLT3</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>JAK2</i> , <i>KIT</i> , <i>KRAS</i> , <i>MPL</i> , <i>NPM1</i> , <i>NRAS</i> , <i>RUNX1</i> , <i>SETBP1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SH2B3</i> , <i>SRSF2</i> , <i>TET2</i> , <i>TP53</i> , <i>U2AF1</i> ve <i>ZRSR2</i> genleri çalışılmıştır.		
Sonuç:	Gen	Nükleotid Değişimi	Amino Asit Değişimi
Klinik Anlamı Olan Varyantlar:	<i>TP53</i>	c.817C>T (Heterozigot)	p.R273C
Yorum: Yapılan çalışmalarda hastada TP53 geninde c.817C>T (p.R273C) varyantı tespit edilmiştir. Endikasyon doğrultusunda tespit edilen bu varyant sonucu hastaya “Decitabine” ilaç tedavi seçeneği önerilmektedir.			
Laboratuvar Notu: Tüm analizler HGMD, COSMIC, 1000 Genome Frequency ve Ingenuity Knowledge Base veri bankaları ile karşılaştırılmalı olarak IVA ve QCI biyoinformatik araçları kullanılarak yapılmıştır. Prediksyon amaçlı ise en az 18 farklı in-siliko analiz aracı kullanılmıştır. Raporlama ACMG kuralları çerçevesinde yapılmıştır. Raporlanan varyantlar, tedaviler ve ilişkili klinik çalışmalar için etkinlik veya klinik önem sırasına göre dizinlenmemiştir.			

Tedaviye göre çoklu gen paneli çalışmasının klinik rapor görüntüsü yukarıda verilmektedir.