



Genetické testování žen se zvýšeným rizikem karcinomu prsu

Doc. MUDr. Foretová Lenka PhD.

**Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů
MOÚ, Brno**

Monogenně dědičná nádorová onemocnění

- Dosud je známo více jak 200 dědičných nádorových syndromů
- tvoří přibližně 5% všech nádorových onemocnění
- Dědičnost většinou autosomálně dominantní
- zárodečné mutace postihující především
 - tumor-supresorové geny
 - DNA reparační geny
 - vzácně i protoonkogeny

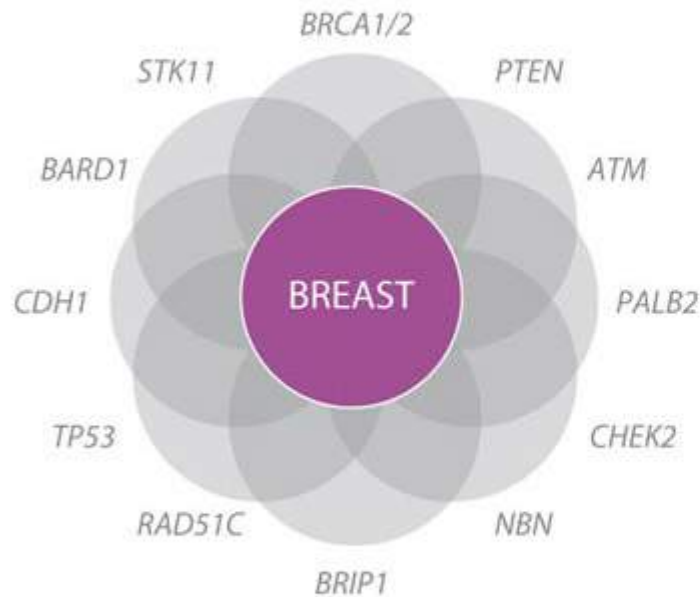
Dědičná dispozice k nádorům prsů

- Asi 5% u neselektovaných pacientek
- Hlavní predispoziční geny BRCA1 a BRCA2
- Geneticky heterogenní příčiny
- Nejčastější další rizikové geny – TP53, PALB2, CHEK2, ATM aj.

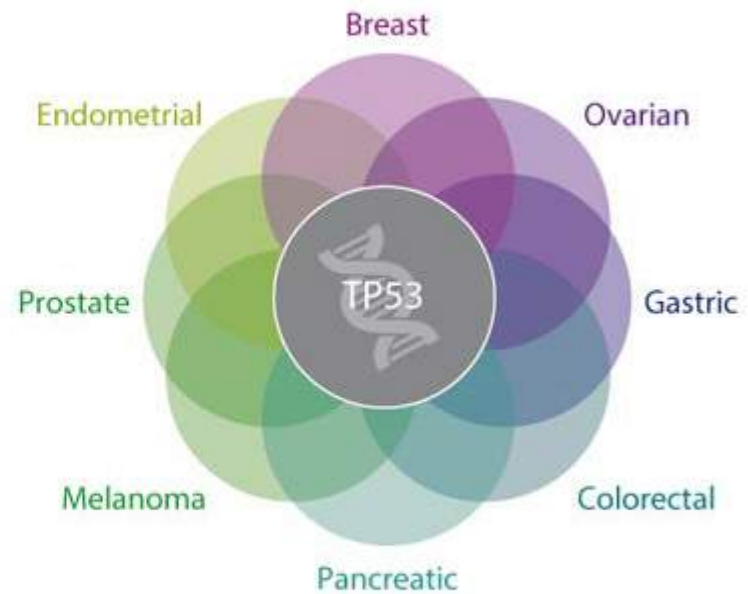
Genetická heterogenita

jedno onemocnění – více různých genetických příčin
jeden gen- více různých klinických příznaků

Genetic Overlap



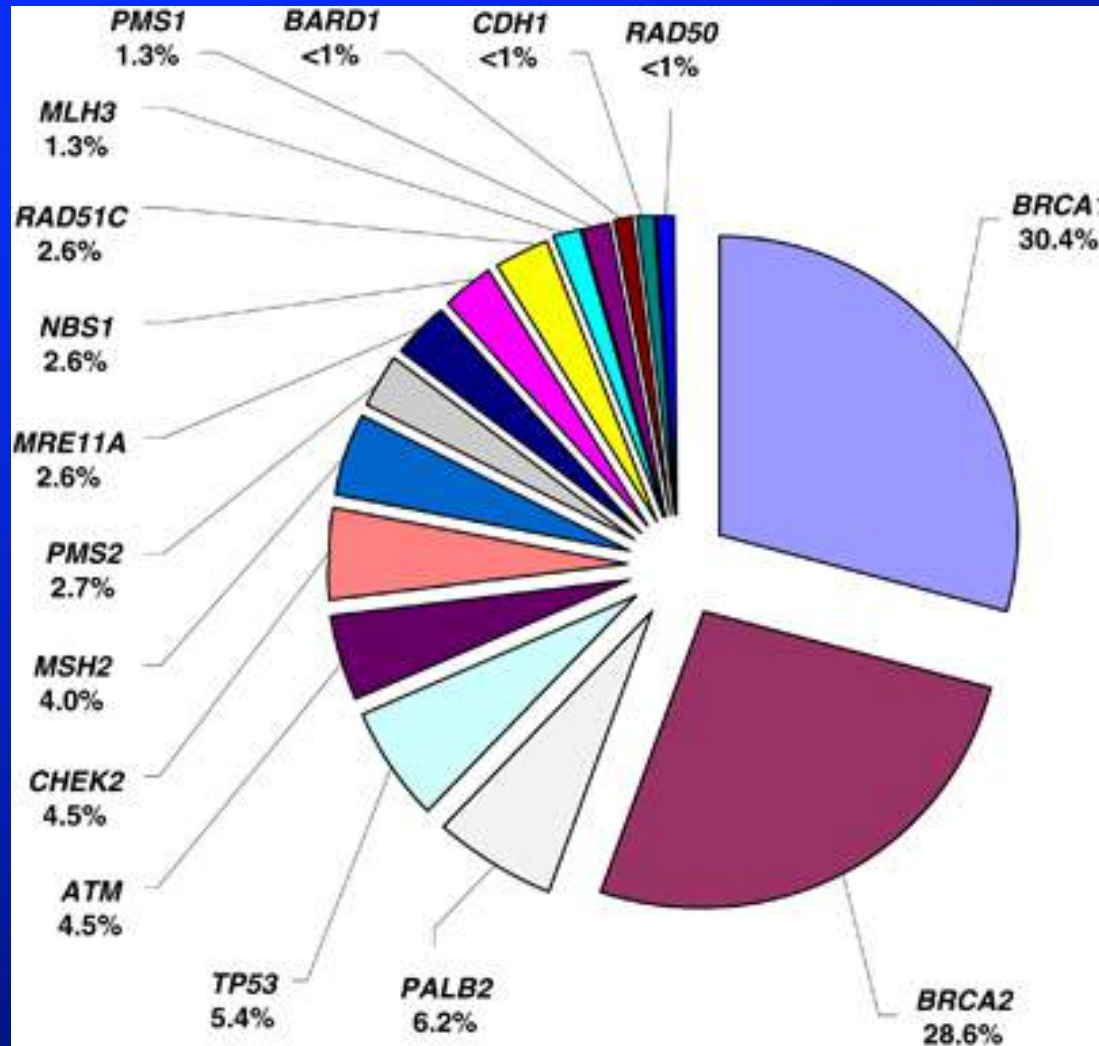
Multiple genes can increase the risk of a single cancer



Multiple cancers can be associated with a single gene

HBC, HBOC syndrom

Castera 2014; 27 genù, Francie (708)



Nové supplementum KO 29/2016 dřívější supplementa KO 2006, 2009, 2012

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Hereditární nádorová onemocnění IV.

Hereditary Cancer Diseases IV.

Kolektiv autorů



Slovenská
onkologická
spoločnosť

Vydává ČLS JEP, ISSN 0962-495X, ISSN IBO2-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica Czechoslovaca, Index Copernicus

ročník 29 | 2016 | Supplementum I

Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* u hereditárního syndromu nádorů prsu a ovarií

Recommended Extension of Indication Criteria for Genetic Testing
of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Hereditary Breast and Ovarian
Cancer Syndrome

Foretová L.¹, Macháčková E.¹, Palácová M.², Navrátilová M.¹, Svoboda M.^{1,2}, Petráková K.²

¹Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Genetické testování pro dědičný syndrom nádorů prsu a ovarií se provádí po konzultaci s lékařským genetikem a po zvažení osobní i rodinné anamnézy, dle určitých konsenzuálních kritérií, která odrážejí současný stav znalostí. Poslední doporučení schválená výbory České onkologické společnosti a Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP byla publikována v supplementu Klinické onkologie 2009, ročník 22. Update těchto kritérií je nutný vzhledem k novým skutečnostem týkajícím se především nádorů vaječníků, kdy je nosičství mutace v genech *BRCA1/2* také indikací k léčbě PARP inhibitory. Dalším faktorem je i přítomnost některých jiných malignit v rodině, jako jsou opakovaná onemocnění nádory prostaty nebo slinivky. Cílem je zvýšit záchyt mutací v rodinách, rozšířit prevenci a dále zajistit důležité údaje pro cílenou nádorovou léčbu.

Klíčová slova

hereditární syndrom nádorů prsu a ovarií – genetické testování – genetické poradenství

Summary

Genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer syndrome is indicated by a genetic counselor on the basis of personal and family history evaluation, with regards to consensual criteria, reflecting the current knowledge. The latest recommendation accepted by Czech Oncology Society and Society of Medical Genetics was published in the supplement 22 to the Journal of Clinical Oncology in 2009. Since the availability of PARP inhibitors for treatment of ovarian cancer in *BRCA1/2* mutation carriers, an update of these guidelines is urgently needed. Another reason is a higher incidence of other malignancies in high-risk families, such as prostate or pancreatic cancer. The goal is to refine the detection of mutations in selected families, to improve preventive care and collect data necessary for targeted cancer treatment.

Key words

hereditary breast and ovarian cancer syndrome – genetic testing – genetic counseling

Autori deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil KMAE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the KMAE recommendation for biomedicine papers.

doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
Oddělení epidemiologie
a genetiky nádorů,
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: foretova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 8. 2015
Přijato/Accepted: 20. 10. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/anko201659>

Indikační kritéria modifikovaná (dle NCCN, National Comprehensive Cancer Guidelines, 2015 [33], schválená Společností lékařské genetiky)

Sporadické formy

- Epitelový karcinom ovaria/ tuby/ primární peritoneální karcinom v jakémkoliv věku
- **Triple negativní karcinom** (receptory ER, PR a HER2 negativní) prsu do 60 let (medulární karcinomy prsu se téměř vždy shodují s TNBC)
- **Unilaterální karcinom prsu do 45 let** (do 50 let pokud není známá vůbec rodinná anamnéza)
- **Dva samostatné primární karcinomy prsu, první do 50 let, nebo oba do 60 let** (bilaterální nebo ipsilaterální/ synchronní nebo metachronní)
- Duplicita karcinomu prsu a slinivky v jakémkoliv věku
- Karcinom prsu u muže v jakémkoliv věku

Familiární formy (karcinom ovaria, tuby nebo primární peritoneální v RA je vždy indikací k testování

3 příbuzní

- Alespoň 3 přímí příbuzní (včetně probandky) s karcinodem prsu v jakémkoliv věku

Dva příbuzní

- 2 přímé příbuzné (včetně probandky) s karcinodem prsu, alespoň jedna diagnostikována ve věku pod 50 let, nebo obě do 60 let (empirické riziko karcinomu prsu je pro přímé příbuzné nad 20%, tj. vysoké, a doporučujeme MR prsou)
- Probandka s karcinodem prsu do 50 let s přímým příbuzným s nádorem spojeným s HBOC (především karcinom slinivky, prostaty)

Prediktivní testování známé rodinné mutace u příbuzných od 18 let věku (ve zvláštních případech individuálně)

Postup indikace genetické poradny, testování a dispenzarizace

- Žena dostane poukaz na genetickou konzultaci – lékař primární péče, specialista i radiodiagnostik
- Pacientka se objedná telefonicky, nebo osobně
- Genetická poradna- osobní a rodinná anamnéza podrobně, rodokmen, asi hodinová konzultace, dle situace indikace k testování, vysvětlení
- Konzultace výsledků testování s genetikem– měly by být předávány osobně, vysvětlení výsledku, prevence, predikce v rodině a hlavně, návrh dispenzarizace, nasměrovat na pracoviště k dispenzarizaci
- Centra pro dispenzarizace BRCA1/2 nosiček publikována v suppl. KO 2012 a 2016 – všichni vedoucí KOC dodali podrobné informace
- Tyto informace dostala všechna pracoviště lékařské genetiky, jsou i na www.slg.cz nebo www.linkos.cz
- Update informací je plánována příští rok pro další supplementum KO 2018

Příklad informací z KOC, suppl. 2016

Hereditární nádorové syndromy

Seznam onkologických pracovišť a onkologů zajišťujících prevence pro osoby (i zdravé)
s dědičným rizikem nádorů

Seznam genetických ambulancí při KOC, 2015

- **Komplexní onkologické centrum FN na Bulovce, VFN a Thomayerovy nem.**
- Vedoucí: prof. MUDr. Jitka Abrahámová DrSc.
- **Všeobecná fakultní nemocnice**
- **Onkologická ambulance:** MUDr. Martina Zimovjanová PhD., zimov@seznam.cz
Onkologická klinika VFN 1. LF UK, Karlovo náměstí 32, 128 08 Praha
Telefon k objednání: ZS Zuzana Semanová, tel. 224 966 768
- ambulance poliklinika 2. patro Budova B každý pátek 8-13 hod
- **Thomayerova nemocnice**
- **Onkologická ambulance:** doc. MUDr. Josef Dvořák, josefdvorak@fn.cz, tel. 261 083 832
Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4 – Krč
Tel. k objednání: 261 083 832

- **Komplexní onkologické centrum FN Motol**
- Vedoucí: Doc. MUDr. Jana Prausová PhD., MBA tel. 224 434 720
- **Onkologická ambulance:** MUDr. Vlastimila Čmejlová, vlastimila.cmejlova@fnmotol.cz, tel. 224 434 761
- Radioterapeuticko - onkologické oddělení, Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
- **Telefon k objednání: tel. 224 434 760, 761**

- **Centrum vysoce specializované onkologické péče pro dospělé, FN Královské Vinohrady Praha**
- Vedoucí: MUDr. PharmDr. Jan Dvořák, jan.dvorak@fnkv.cz, tel. 267162837
- Radioterapeutická a onkologická klinika
- Vedoucí: Doc. MUDr. Martina Kubecová PhD., kubecova@fnkv.cz, tel. 267162333
- **Onkologická ambulance:** MUDr. Marie Bendová CSc., Bendova.Marie@seznam.cz, tel. 267163020
- **FN Královské Vinohrady Praha**
- Radioterapeutická a onkologická klinika, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
- **Telefon k objednání: 267 163 020, 267 163 293, 267 162 815**

-

Odhad empirického rizika ca prsu dle rodinné anamnézy

- Používáme publikované Clausové tabulky, nevycházejí však z dat naší populace
- Velmi přibližně odrážejí možné celoživotní riziko onemocnění u žen netestovaných s pozit. RA.
- Kategorie do 10%, 10-20%, nad 20% rizika
- Genetik by měl ve zprávě odhadnout riziko pro zařazení žen do preventivní kategorie – dle suppl. 2009
- Riziko do 10% - MG screening
- Riziko 10-20% - roční UZ nebo MG (samoplátkyně do 45 let)
- (Elisabeth G Claus, Cancer 1994, 4700 patients/4700 controls)

**Ženy s BRCA1/2 nebo s rizikem vzniku karcinomu
prsů dle Clausové tabulek 20–30 % (vysoké riziko)**
suppl. 2009, autoři i Petráková, Palácová a M. Schneiderová, schváleno výbory
SLG a ČOS

Update **suppl. 2016 Petráková, Schneiderová, Standara**

samovyšetřování prsů měsíčně

klinické vyšetření 2krát ročně od 25 let, nebo začít o 10 let dříve, než byl
nejčasnější výskyt nádoru prsu v rodině

vyšetření prsů pomocí zobrazovacích metod 2krát ročně od 25 let nebo o 10
let dříve,

25-29 : MR a UZ střídat po 6 měs.

30-65: MR a MG střídat po 6 měs.

Nad 65 let : MG a UZ po 6 měs.

Ve 25 a 30 1. provedení MG k vyloučení mikrokalciﬁkací, jen jedna šikmá MLO
projekce na každý prs

Od 30 let UZ jen jako cílený po MR vyšetření

Edukace o profylaktické mastektomii a adnexectomii

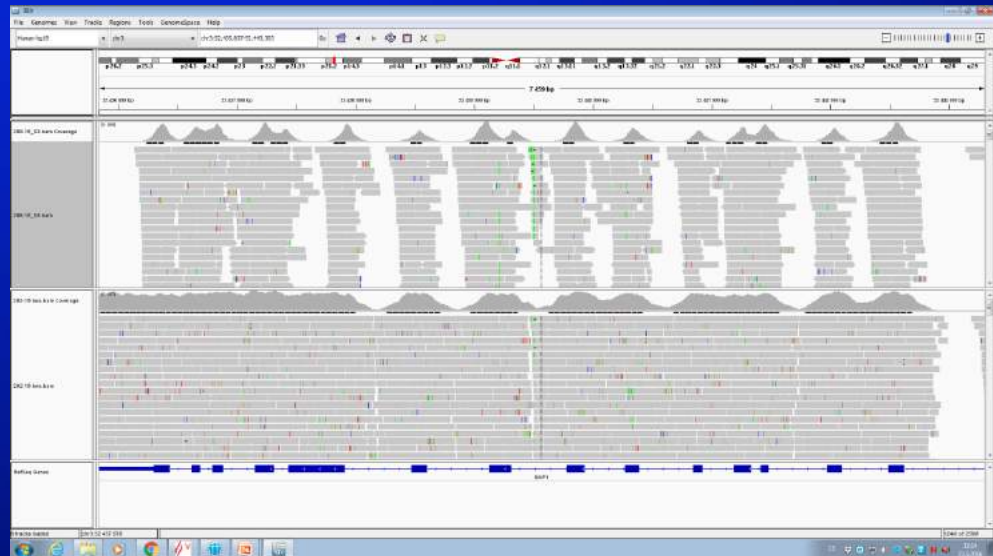
Pacientky nosičky po léčbě ca prsu sledovat jako zdravé nosičky

Genetické testování ve státních a nestátních zařízeních

- Všechny laboratoře musí být akreditovány ČIA dle ISO15189 (dle zákona) – způsobilé k testování
- SLG doporučuje testování jen s genetickou poradnou, indikováno genetikem, hrazeno pojišťovnou
- **Komerční testování** – za úhradu pacientkou, jen vybrané mutace, za nízkou cenu, nepokrývají celé spektrum mutací BRCA1/2 (je známo více jak 2000 různých mutací, testy obsahují **6 mutací**) nízce sensitivní test , je nabízen jakýmkoliv lékařem
- Nelze tyto testy zakázat, tyto laboratoře si mohou dělat komerčně co chtějí. Výsledky by měly být hodnověrné, tyto laboratoře jsou akreditované.
- Problém je v tom, že velká část žen bude **falešně negativní**, tj. mohou mít jinou mutaci, než je těchto 6 mutací.
- Problém je také v tom, že většina žen (ale i lékařů) neví, že podstupují pouze limitované testování

NGS – sekvenování nové generace

- Umožňuje genotypizaci **desítek až stovek genů** najednou v jednom sekvenačním běhu a identifikaci patogenní mutace i u populačně vzácných genů
- Klinicky používány různé panely – na MOU pro 94-219 genů



Výhody testování panelem mnoha genů

- Můžeme testovat většinu nádorových syndromů
- Rychlejší provedení sekvenování, ale velmi složitá analýza dat
- Získáme možnost **nalézt kauzální příčinu u mnohem více pacientů (10-15%), následně význam pro prediktivní testování v rodině a prevenci**
- Získáme data o vzácných genech a středně rizikových genech
- Doporučení pro sledování u vzácných genů dle NCCN guidelines

Gen	Riziko ca prsu/prevence MR od 20% rizika	Riziko ca ovaria/prevence	Riziko jiných nádorů/další doporučení
ATM	-40% - u trunk. MT, ---60% - missense mutace 7271C>G – dominantně negat. efekt. UZ/MG/MR prsou Věk dle RA PM dle situace a RA	Ne	zatím neznámá rizika (jícen, kolorektum, žaludek?)/ prevence dle RA Zvýšená sensitivita k radiaci nebyla prokázána/ Poradenství –riziko <u>AR syndromu</u> u potomků
BRCA1	UZ/MG/MR od 25 PM	AE bilat/ 35-40 let	Prostata, CRC PGD
BRCA2/FA	UZ/MG/MR od 25 PM	AE bilat/ 35-40 let (40-45 let pokud po PM??)	Pancreas, prostata, melanom, CRC, žal., kožní/AR sy/PGD
BRIP1/FA	středně zvýšené - 20% MR dle RA	Ov 8-11x/AE 45-50	Poradenství – riziko <u>AR syndromu</u> u potomků
CDH1	Lobular/ 39-52% UZ/MG/MR PM dle RA	Ne	Dif. žaludek –GE PGD

Gen	Riziko ca prsu/prevence	Riziko ca ovaria/prevence	Rizika jiných nádorů/doporučení
CHEK2	-30%/ UZ/MG/MR dle RA PM jen dle RA U missense mutací jen UZ/MG ročně	Ne	?, CRC, dle RA
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 a EPCAM	Ne nebo mírně/ dle RA	5x OC / AE a HY po dětech/ dle RA	CRC, žaludek, kožní aj. PGD
NBN	20-30%/ UZ/MG/MR dle RA (jen u trunk. MT) PM jen dle RA	Ne	? Poradenství – riziko <u>AR syndromu</u> u potomků
NF1	-30%/UZ/MG/MR od 30 (do 50 l??) PM dle RA	Ne	GIST, CNS aj. Celotělové MR PGD

Gen	Riziko ca prsu/prevence	Riziko ca ovaria/prevence	Rizika jiných nádorů/doporučení
PALB2/FA	40-60%/ UZ/MG/MR PM možná	? Dopor. zvýšenou prevenci AE dle RA	Pancreas - EUS/MR spektrum ca jako BRCA2 Poradenství - riziko <u>AR syndromu</u> u potomků
PTEN (Cowden)	25-50%/ UZ/MG/MR PM možná	? Pro ovaria HY (28%) po dětech AE?	CRC, štítnice aj. PGD
RAD51C/FA	? UZ/MG	6x AE 45-50 nebo dle RA	? Poradenství – riziko <u>AR syndromu</u> u potomků
RAD51D	? UZ/MG	6x AE 45-50 nebo dle RA	?
STK11	45-50% /UZ/MG/MR PM možná	Non epiteliální	Pancreas – EUS/MR CRC PGD
TP53	50-90%/ UZ/MG/MR PM možná	?	Celotělové MR + CNS PGD

Závěr a návrhy

- Testování by mělo mít jasný řád, indikace – lékařský genetik – testování – výsledky genetik - dispenzarizační centrum plus další specialisté (onkolog, RDG, gynekolog, plastický chirurg aj.), doporučujeme v rámci KOC
- Je vhodné pro účely lékařských genetiků poskytnout seznam RDG center s možností komplexní dispenzarizace, včetně MR – musí mít lékaře, který bude provádět klinické kontroly a indikovat zobrazovací metody
- Seznam KOC k prevenci bude updatován v suppl. KO 2018
- Seznam plastických chirurgií bude updatován také
- Guidelines pro další vzácné geny – jsou sledovány NCCN/ESMO guidelines, budou publikovány v suppl. 2018
- Otázka jednání vaší společnosti s pojišťovny a s ministerstvem zdravotnictví o **zařazení specializovaného preventivního screeningu BRCA nosiček pomocí MR do stejného systému úhrad , jako je to u mammárního screeningu.**