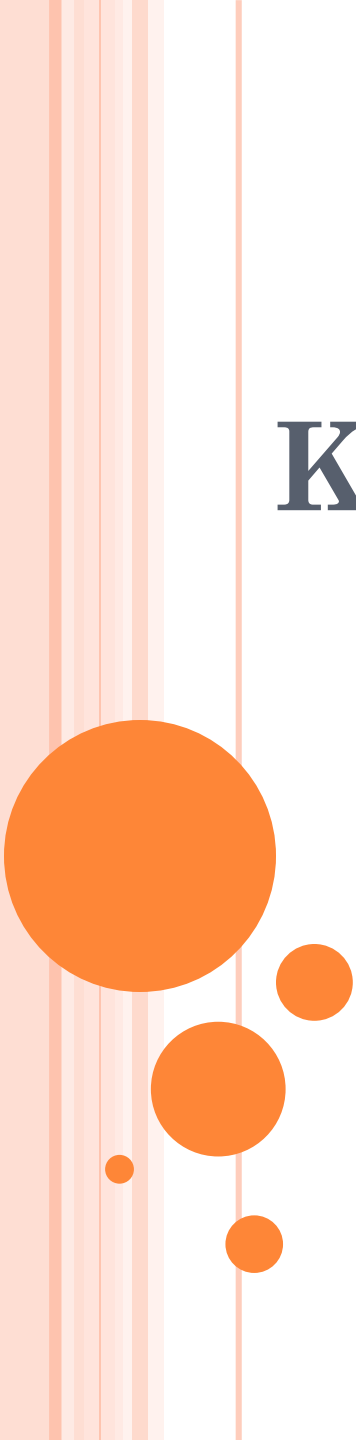




KLINICKÝ DOPAD MUTACÍ NEJASNÉHO VÝZNAMU U KARCINOMU PRSU

Michal Vočka

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN

PragueOnco 2019 – 24.1.2019

POROZUMĚNÍ VUS

Eccles *et al.* *BMC Cancer* (2015) 15:936
DOI 10.1186/s12885-015-1934-1



BMC Cancer

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Understanding of BRCA VUS genetic results by breast cancer specialists



B. K. Eccles^{1*}, E. Copson¹, T. Maishman¹, J. E. Abraham² and D. M. Eccles¹

	Clinical oncologist	Surgeon
	No. (%)	No. (%)
	54 (34.8 %)	38 (24.5 %)
VUS understanding		
Fully understand	13 (24.1 %)	19 (50.0 %)
Don't fully understand	24 (44.4 %)	17 (44.7 %)
Not heard/don't understand	17 (31.5 %)	2 (5.3 %)

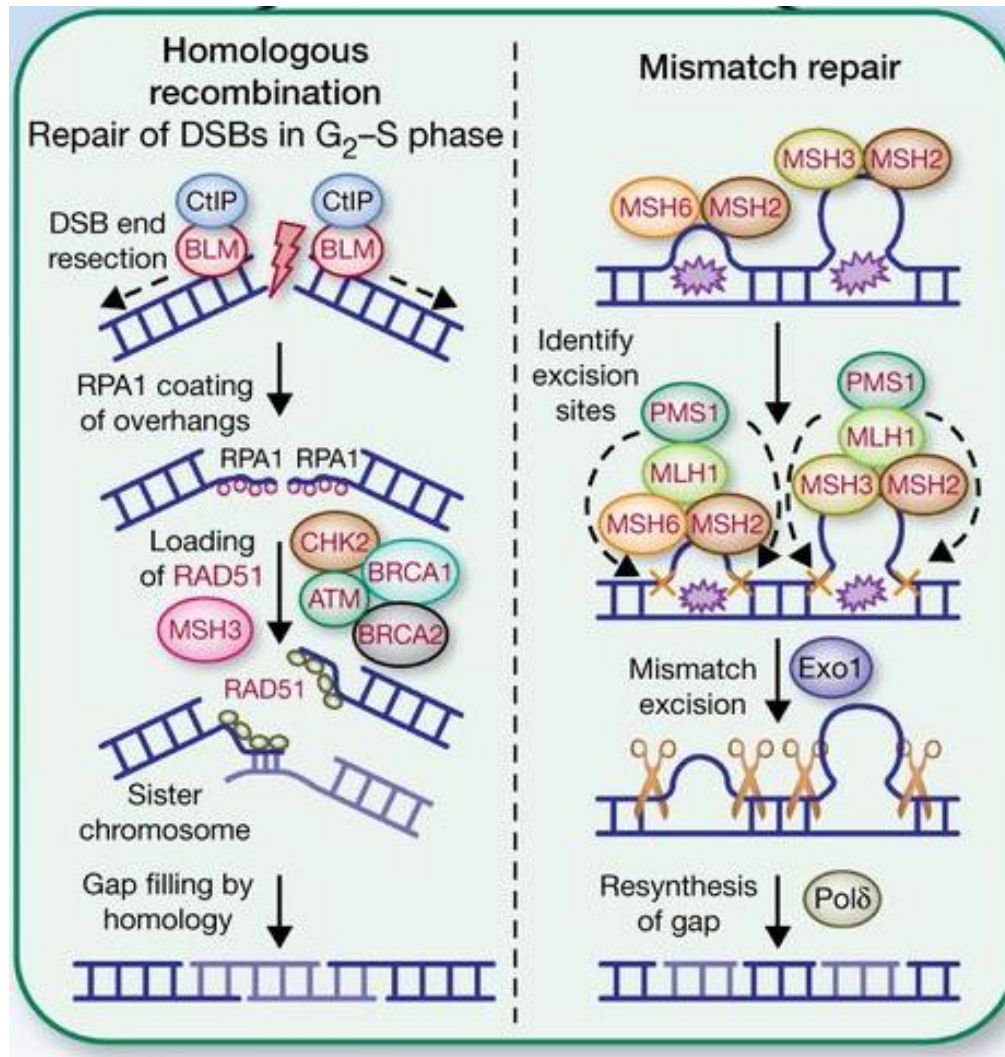
68,9%

94,7%

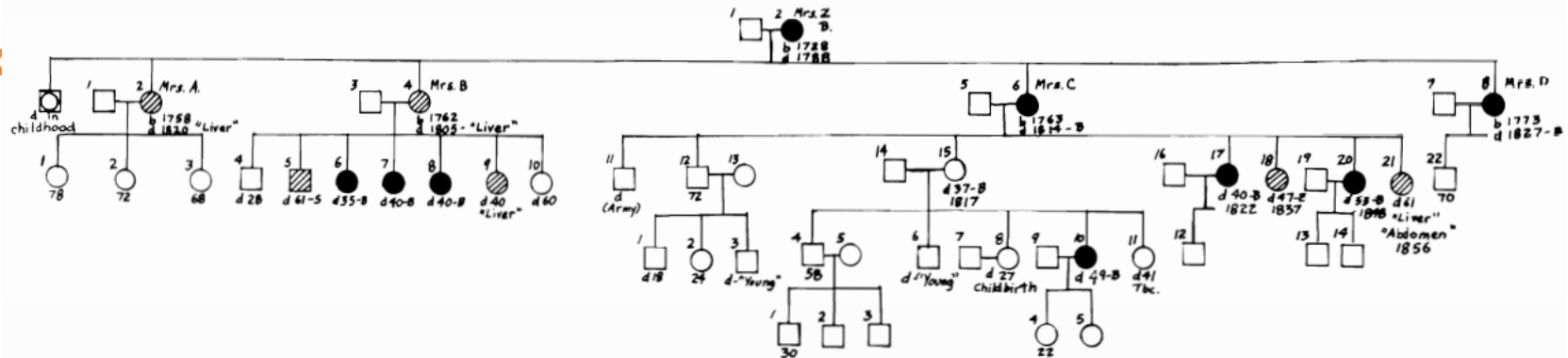
HEREDITÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY

- hereditární nádorové syndromy: 5 % všech tumorů
 - u některých diagnóz podíl výrazně vyšší (~25% u karcinomů ovaria)
- za vznik je zodpovědná patogenní mutace ve:
 - správcovských genech („housekeepers“) zodpovědné za udržení integrity a stabilitu genomu, např. *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*, ...
 - strážných genech („gatekeepers“) inhibují dělení buněk přímou regulací buněčného cyklu, mnohdy již v dětském věku, např. *TP53*, *Rb1*

HEREDITÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY

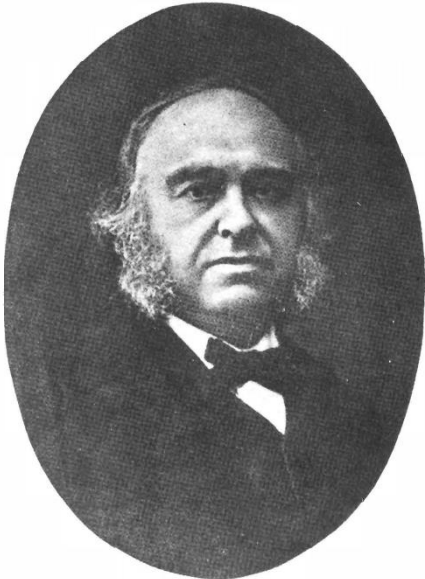


HEREDITÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY



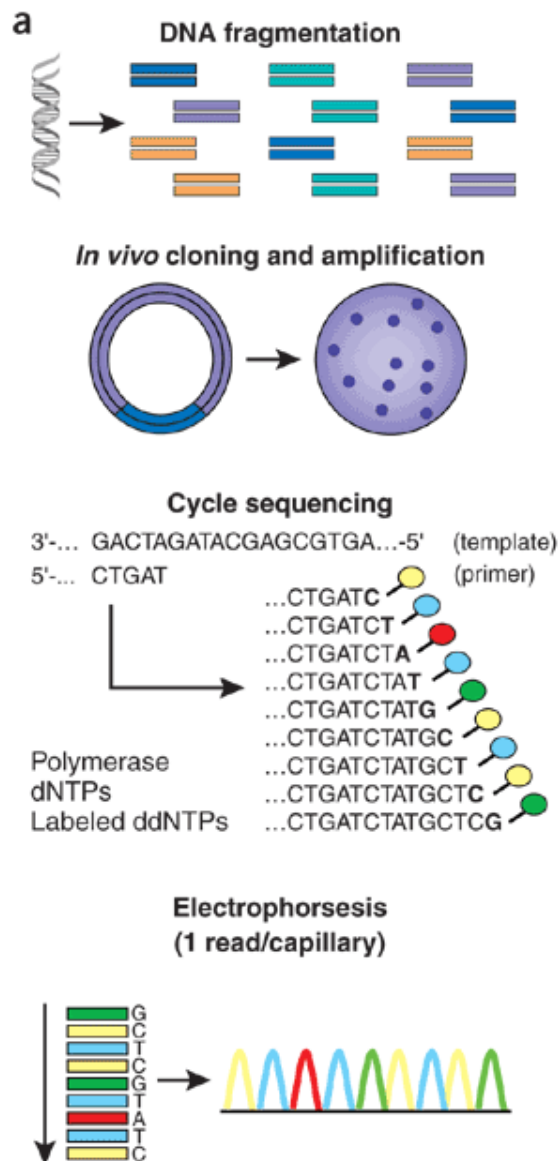
LEGEND

- I = CODE NUMBER
- = BREAST CANCER
- ▨ OR ▩ = MALE OR FEMALE CANCER OTHER SITE
- OR ○ = MALE OR FEMALE UNAFFECTED
- 72 26 = AGE in 1856
- d = DIED
- b = BORN
- B = CARCINOMA OF: BREAST
- E = ENDOMETRIUM
- S = STOMACH
- Tbc. = TUBERCULOSIS



... a person in whom are assembled unknown conditions, which expose him to later become cancerous, can transmit to his posterity this group of conditions before they have even manifested themselves in him. Also, having received the diathesis from one of his forebears, he may escape, during a long and healthy life, the consequences of that hereditary state, and may pass on to his children the disease from which he was spared.

1866



Proc. Natl. Acad. Sci. USA
 Vol. 74, No. 12, pp. 5463-5467, December 1977
 Biochemistry

DNA sequencing with chain-terminating inhibitors

(DNA polymerase/nucleotide sequences/bacteriophage ϕ X174)

F. SANGER, S. NICKLEN, AND A. R. COULSON

Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, Cambridge CB2 2QH, England

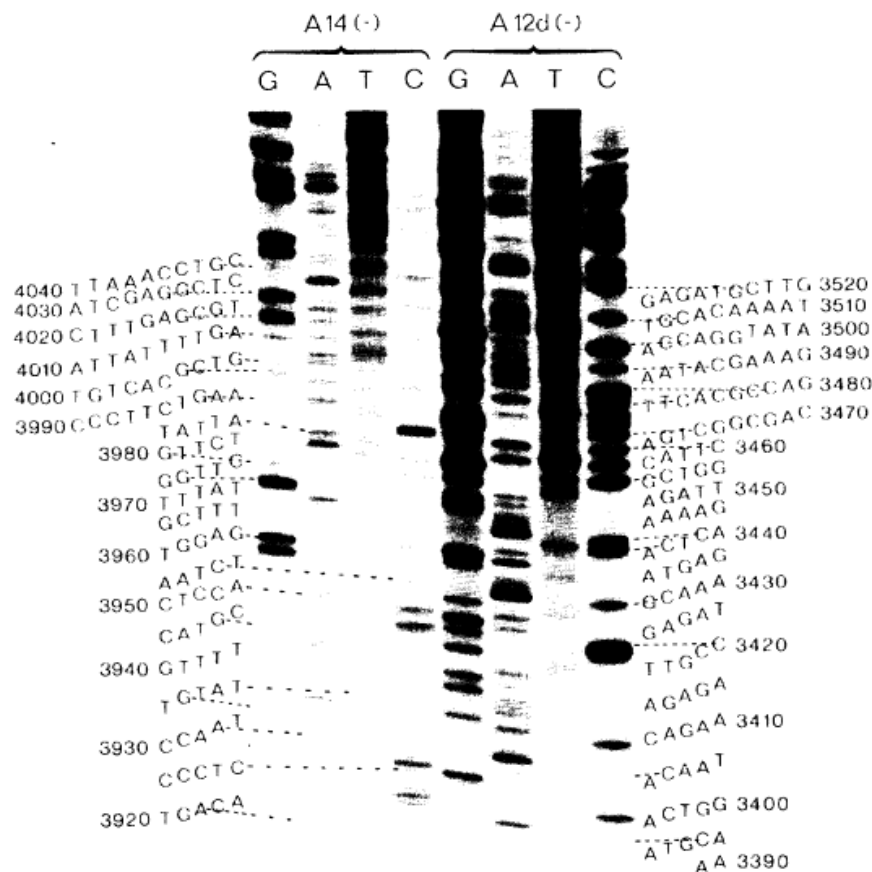
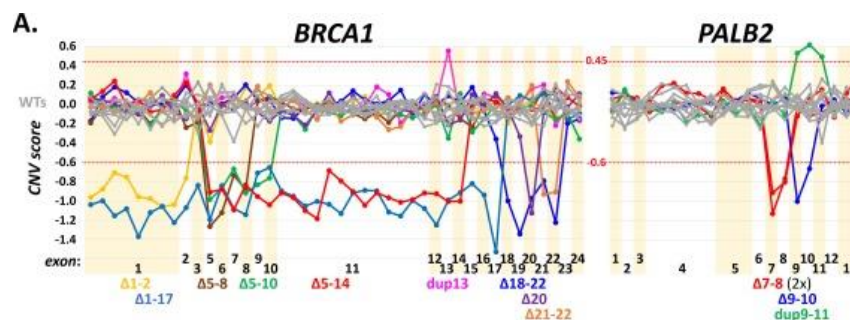
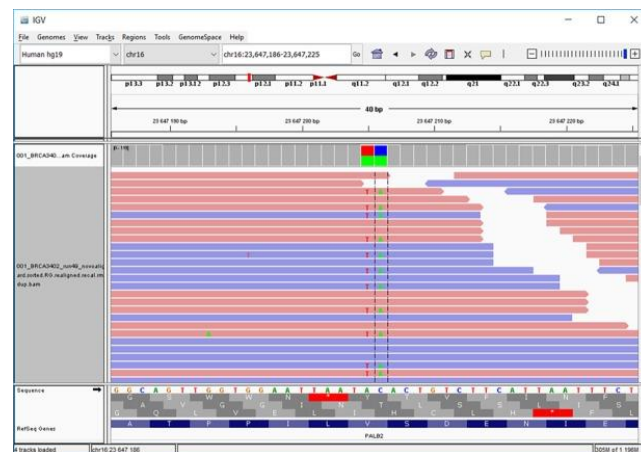
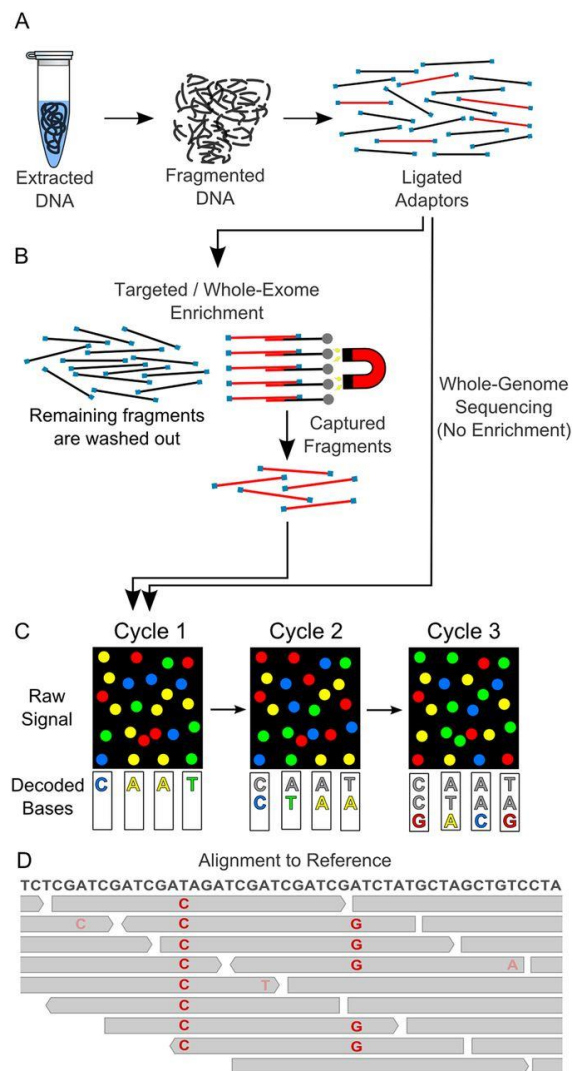


FIG. 1. Autoradiograph of the acrylamide gel from the sequence determination using restriction fragments A12d and A14 as primers on the complementary strand of ϕ X174 DNA. The inhibitors used were (left to right) ddGTP, ddATP, ddTTP, and araCTP. Electrophoresis was on a 12% acrylamide gel at 40 mA for 14 hr. The top 10 cm of the gel is not shown. The DNA sequence is written from left to right and upwards beside the corresponding bands on the radioautograph. The numbering is as given in ref. 2.

PANELOVÉ SEKVENOVÁNÍ



PANELOVÉ SEKVENOVÁNÍ

Breast/Ovarian Cancer Panel	20 genů asociovaných s predispozicí ke karcinomu prsu	GeneDx
BROCA — Cancer Risk Panel	23 genů asociovaných s predispozicí ke karcinomu prsu	University of Washington
CancerNext	32 genů asociovaných s nádorovou predispozicí	Ambry Genetics
CancerNext-expanded	49 genů asociovaných s nádorovou predispozicí	Ambry Genetics
ClearSeq Comprehensive Cancer	151 genů asociovaných s nádorovou predispozicí	Agilent
ColoNext	17 genů asociovaných s predispozicí ke karcinomu střeva a konečníku	Ambry Genetics

CZECANCA

219 genů asociovaných s nádorovou predispozicí /
/ DNA reparačních genů

1.LF UK

Cancers Panel (Breast, Gyn, GI)	vaječníků, dělohy, tlustého střeva a konečníku, žaludku, slinivky	
Invitae Multi-Cancer Panel	80 genů asociovaných s nádorovou predispozicí	Invitae
Invitae Pediatric Solid Tumors Panel	48 genů asociovaných s predispozicí k solidním nádorům dětského věku	Invitae
Myriad myRisk® Hereditary Cancer test	28 genů asociovaných s nádorovou predispozicí	Myriad Genetics
OvaNext	24 genů asociovaných s predispozicí ke karcinomu prsu, vaječníků a/nebo dělohy	Ambry Genetics
Pediatric Tumor Panel	27 genů asociovaných s nádory dětského věku	GeneDx
TruSight Cancer	94 genů a 284 SNP asociovaných s nádorovou predispozicí	Illumina

Tab. 1: Příklady panelů genů používaných pro analýzu nádorové predispozice

KLASIFIKACE GENETICKÝCH VARIANT

- kritéria IARC (International Agency for Research on Cancer)¹
 - **patogenní = třída (class) 5**
 - **pravděpodobně patogenní = třída 4**
 - **varianty nejasného významu = třída 3**
 - **pravděpodobně benigní = třída 2**
 - **benigní = třída 1**

KLASIFIKACE GENETICKÝCH VARIANT

- kritéria IARC (International Agency for Research on Cancer)¹

nepatogenní varianty asociující s nádorovou dispozicí s pravděpodobností **<5% (class 2) resp. <1% (class1)**

- pravděpodobně benigní = třída 2
- benigní = třída 1

NEJSOU reportovány klinickému genetikovi a tedy i onkologovi

KLASIFIKACE GENETICKÝCH VARIANT

- kritéria IARC (International Agency for Research on Cancer)¹

- patogenní = třída (class) 5
- pravděpodobně patogenní = třída 4

patogenní varianty asociující s
nádorovou dispozicí s pravděpodobností
>95% (class 4) resp. >99% (class 5)

JSOU reportovány klinickým
genetikům a následně onkologům

KLASIFIKACE GENETICKÝCH VARIANT

- o doporučení pro sledování + případně preventivní výkony dle rozsahu rizika

ANNALS OF
ONCOLOGY



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines
Genetic/Familial Hi

BREAST AND OVARIAN MA

The inclusion of a gene in this table below does not imply the en

Gene	Breast Cancer Risk and Management	
ATM	Increased risk of breast cancer • Screening: Annual mammogram with consideration of tomosynthesis and consider breast MRI with contrast starting at age 40 y ¹⁻⁹ • RRM: Evidence insufficient, manage based on family history Comments: Insufficient evidence to recommend against r	Pote insu RRS
BARD1	Potential increase in breast cancer risk, with insufficient evidence for management recommendations	Unk canc
BRCA1	Increased risk of breast cancer • See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management	Incr • Se Ma
BRCA2	Increased risk of breast cancer • See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management	Incr • Se Ma
BRIP1	Unknown or insufficient evidence Comments: Counsel for risk of autosomal recessive co carriers of pathogenic/likely pathogenic variants in <i>BRIP1</i> evidence is insufficient to make a firm recommendation about surgery should be held around age 45-50 y or e	Incr • Coi
CDH1	Increased risk of lobular breast cancer • Screening: Annual mammogram with consideration of tomosynthesis and consider breast MRI with contrast starting at age 30 y ¹⁻⁹ • RRM: Evidence insufficient, manage based on family history	No li

RRM: Risk-reducing mastectomy
RRSO: Risk-reducing salpingo-oophorectomy

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with ca

Version 3.2019, 01/18/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN G

Archiv: 15. 1. 2016, ročník: 29, číslo:
Supplementum 1



Téma: Hereditární nádorová onemocnění IV.

- [Úvodní slovo](#) ↓
- [Obecné](#) ↓
- [Přehled](#) ↓
- [Původní práce](#) ↓
- [Kazuistika](#) ↓



Tab. 1. Doporučení pro ženy.

Věk: 25–29 let

MRI a UZ, střídát po 6 měsících, v případě výskytu velmi časného karcinomu prsu v rodině začít UZ a MRI vyšetření o 10 let dříve než byl věk nejmladší nemocné příbuzné.

Věk: 30–65 let

MRI a MG, střídát po 6 měsících (MG 1krát ročně od 30 let, možnost zafazéní určí radiodiagnostik dle typu žlázy). UZ je metoda doplňující – v základním schématu není – často je indikován cílený UZ po MRI vyšetření (tzv. 2nd look UZ). Jedna šikmá projekce MG ve věku 25 let jako úvodní MG na počátku sledování, která umožní znalost MG obrazu žlázy; další šikmá projekce MG ve věku 30 let k vyloučení mikrokalcifikací

Věk: 65 let a starší

MG a UZ, střídát po 6 měsících (nutné doporučit přísně individuální přístup dle zdravotního stavu ženy).

Edukovat nosičky mutací *BRCA1/2* o přínosu profylaktické mastektomie a možnosti rekonstrukčních výkonů včetně rizik spojených s operací, a o přínosu bilaterální adnexektomie ve věku 35–40 let v redukci rizika vzniku karcinomu ovarií i karcinomu prsu.

prsu [57]. Nedávno byly publikovány výsledky „case-control“ studie u nosiček mutace *BRCA1* genu, které neprokazují souvislosti HRT s nárůstem rizika vzniku karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s mutací *BRCA1* genu, nicméně je vhodné v indikacích HRT postupovat individuálně a obezřetně [59].

Nechirurgické metody redukující riziko vzniku karcinomu prsu u zdravých nosiček mutace *BRCA1/2* Chemoprevence

Efektivita selektivních modulátorů estrogenového receptoru (tamoxifen, raloxifen) byla zkoumána v několika klinických studiích u žen s vysokým rizikem pro vznik karcinomu prsu. Nicméně pro skupinu nosiček mutací genů *BRCA1/2* existují velmi limitovaná data. Pacientky s mutací, u kterých byl již

KLASIFIKACE GENETICKÝCH VARIANT

- kritéria IARC (International Agency for Research on Cancer)¹

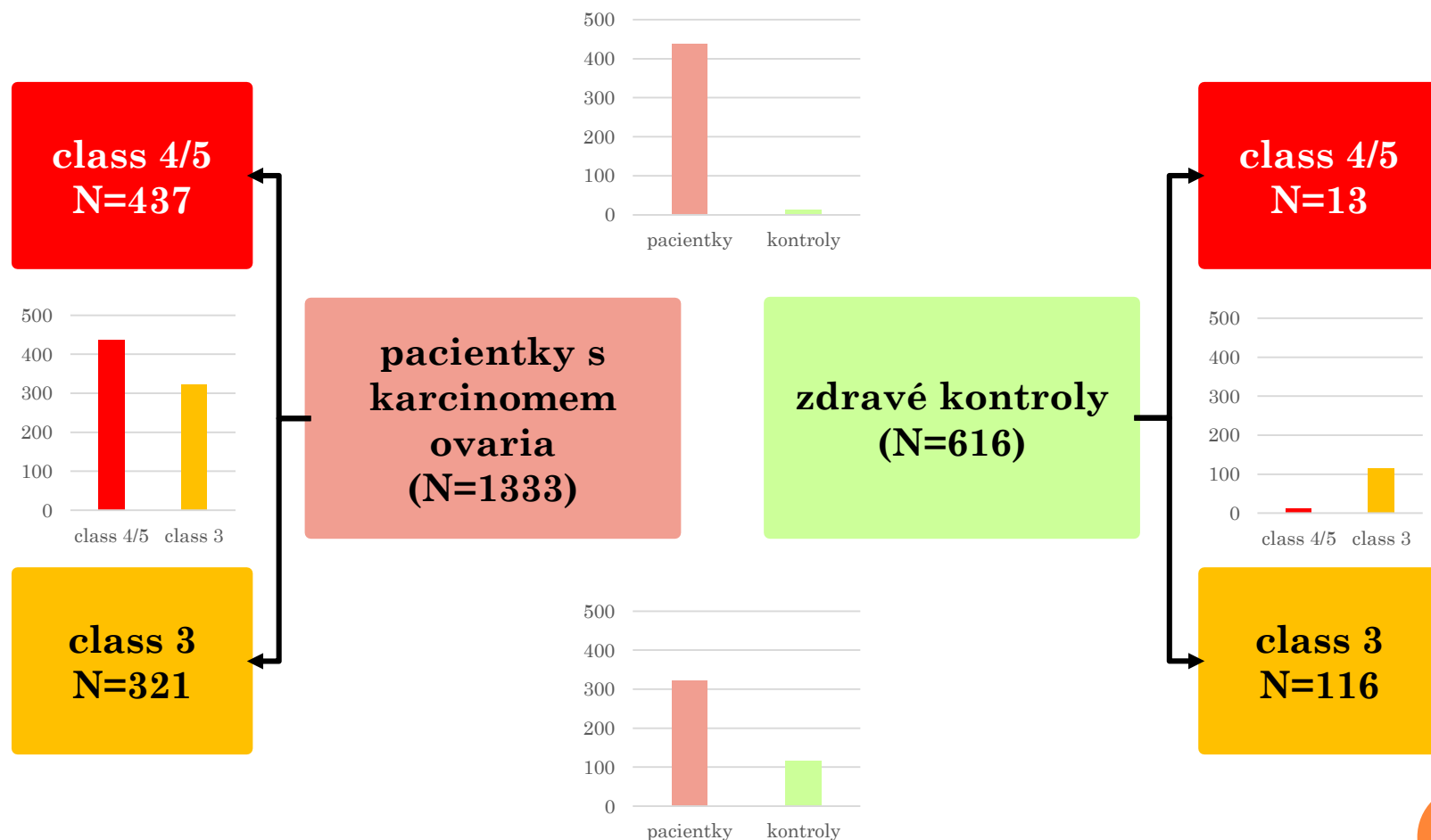
pravděpodobnost asociace
s nádorovou dispozicí
<5 – 95%>

- varianty nejasného významu = třída 3

JSOU reportovány klin. genetikům

NEJSOU reportovány onkologům

VARIANTY NEJASNÉHO VÝZNAMU



VARIANTY NEJASNÉHO VÝZNAMU

Při záchytu VUS u pacienta:

- nesdělovat vyšetřované osobě, i u VUS ve vysoce penetrantních genech
 - přínos sdělení pro nosiče *vs.* způsobený stres
- zdůraznit riziko vyplývající z rodinné anamnézy
 - uzpůsobení dispenzarizace
- zdůraznit možnou změnu „aktuálního poznání“
 - možnost, že v budoucnu klinický genetik může reklasifikovat varianty třídy 3 (VUS) na varianty třídy 4/5 (pravděpodobně patogenní / patogenní)

VARIANTY NEJASNÉHO VÝZNAMU

- prediktivní testování NENÍ u zdravých příbuzných probanda s VUS indikováno
- v případě „podezření“ na reklasifikaci VUS na variantu class 4 je možné cílené testování vyžádané klinickým genetikem za účelem segregační analýzy VUS v rodině
- Clausův model odhadu celoživotního kumulativního rizika vzniku nádoru prsu u žen s pozitivní RA¹

DISPENZARIZACE DLE RIZIKA NA ZÁKLADĚ CLAUSOVA MODELU

- **nízké riziko <10%** (běžné populace 8%)
 - samovyšetření á 1 měsíc + standardní screening
- **střední riziko 10-20%**
 - od 25 let (nebo o 10 let dříve než nejmladší postižený) á 1 rok klinické vyšetření
 - USG á 1 rok o 10 let dříve než nejmladší postižený)
 - MMG v 35 letech, následně od 40 á 2 roky
- **vysoké riziko >20%**
 - stejné sledování jako u nosičů patogenních mutací genu *BRCA1* a *BRCA2*

ZÁVĚR

- nález VUS **častý**, představuje **nekonkluzivní výsledek**, který nemodifikuje léčebné ani dispenzární postupy
- uvádění ve zprávách **přinejmenším sporné**
- možnost re-klasifikace varianty na třídy 4/5 v budoucnu (v gesci klinického genetika)
 - v takovém případě klinický genetik vytvoří novou zprávu a informuje pacienta i ošetřujícího onkologa