



VFN PRAHA

# Hereditární nádorové syndromy u karcinomu prsu další geny

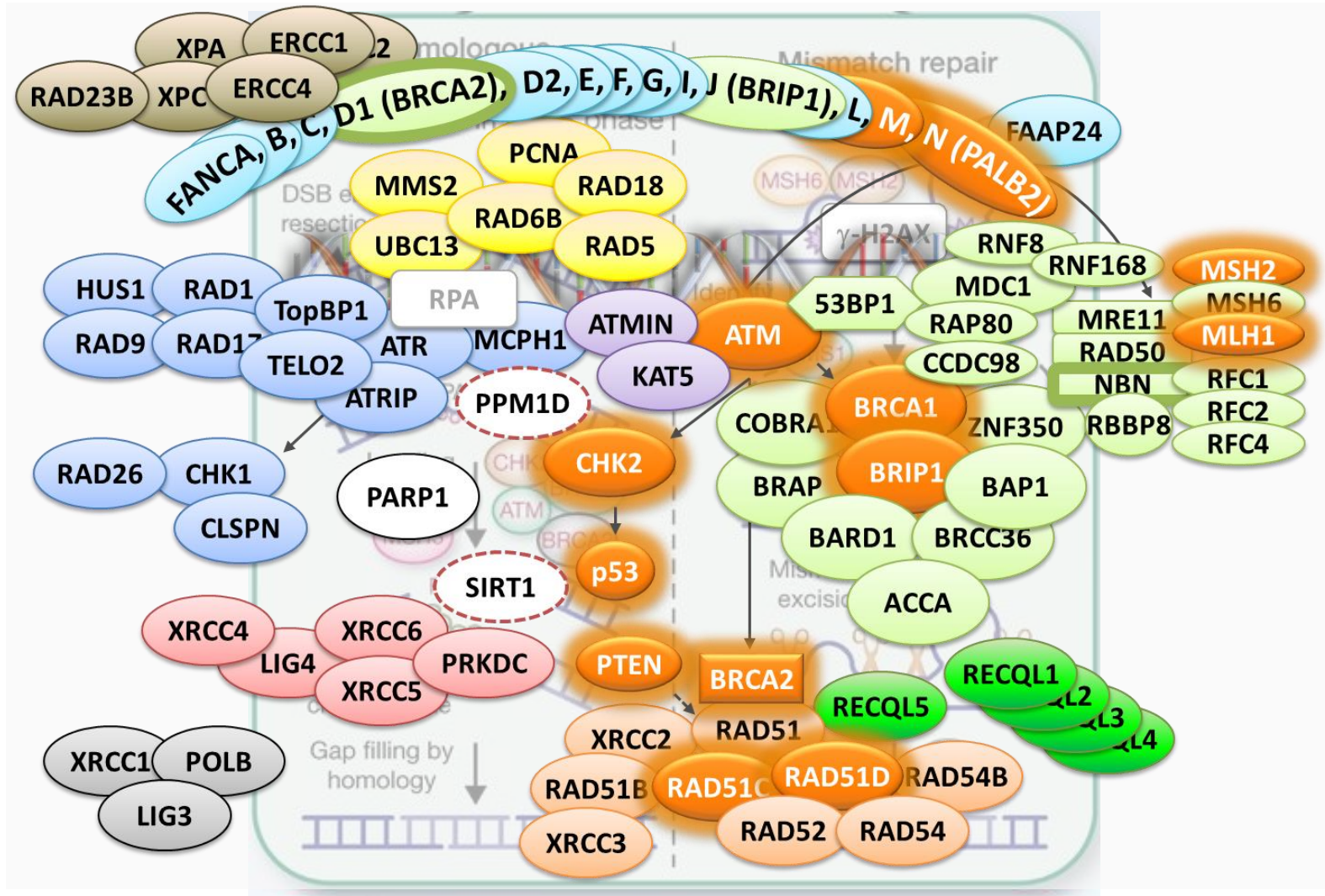
**Michal Vočka**, Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze,  
Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze  
& **CZECANCA konsorcium**



# Hereditární nádorové syndromy

- **sporadické nádory:** převažující u všech diagnóz
- **hereditární nádorové syndromy:** 5 % všech tumorů
  - 5% kolorektálních karcinomů
  - 10% karcinomů prsu
  - 25% karcinomů ovaria a tuby
- **příčinou jsou patogenní mutace ve:**
  - strážných genech („gatekeepers“, inhibují dělení buněk přímou regulací buněčného cyklu, mnohdy již v dětském věku, např. *TP53*, *Rb1*)
  - správcovských genech („housekeepers“, zodpovědné za udržení integrity a stabilitu genomu, např. *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*, ...)

# Hereditární nádorové syndromy





# Hereditární nádorové syndromy

Gene	Population-Based Studies (48,826 patients and 50,703 controls)†			All Studies (60,466 patients and 53,461 controls)‡		Prior Probability‡	BFDP
	No. of Carriers of Protein-Truncating Variants	Odds Ratio (95% CI)	P Value	P Value			
				Women with Breast Cancer	Controls		
ABRAXAS1	17	19	0.98 (0.50–1.94)	0.96	0.93	0.1	0.98
AKT1	3	6	0.47 (0.12–1.93)	0.29	0.14	0.1	0.94
ATM	294	150	2.10 (1.71–2.57)	9.2×10 <sup>-13</sup>	5.5×10 <sup>-20</sup>	0.8	1.3×10 <sup>-18</sup>
BABAM2	7	9	0.62 (0.23–1.71)	0.36	0.34	0.1	0.95
BARD1	62	32	2.09 (1.35–3.23)	0.00098	0.00011	0.2	0.0076
BRCA1	515	58	10.57 (8.02–13.93)	1.1×10 <sup>-62</sup>	3.7×10 <sup>-65</sup>	0.99	1.5×10 <sup>-64</sup>
BRCA2	754	135	5.85 (4.85–7.06)	2.2×10 <sup>-75</sup>	8.4×10 <sup>-77</sup>	0.99	3.1×10 <sup>-76</sup>
BRIP1	86	75	1.11 (0.80–1.53)	0.54	0.54	0.2	0.85
CDH1	11	12	0.86 (0.37–1.98)	0.72	0.58	0.2	0.94
CHEK2	704	315	2.54 (2.21–2.91)	3.1×10 <sup>-39</sup>	3.2×10 <sup>-61</sup>	0.99	1.3×10 <sup>-60</sup>
c.1100delC variant	548	245	2.66 (2.27–3.11)	1.1×10 <sup>-33</sup>	5.3×10 <sup>-53</sup>		
Other variants	156	70	2.13 (1.60–2.84)	3.0×10 <sup>-7</sup>	7.4×10 <sup>-10</sup>		
EPCAM	14	19	0.73 (0.36–1.49)	0.39	0.13	0.1	0.95
FANCC	71	65	1.26 (0.89–1.79)	0.20	0.20	0.1	0.87
FANCM	302	300	1.06 (0.90–1.26)	0.48	0.28	0.1	0.96
GEN1	31	43	0.66 (0.41–1.06)	0.088	0.18	0.1	0.95
MEN1	2	5	0.37 (0.07–1.97)	0.24	0.64	0.1	0.95
MLH1	5	9	0.58 (0.19–1.77)	0.34	0.55	0.1	0.95
MRE11	48	55	0.88 (0.59–1.32)	0.54	0.34	0.1	0.98
MSH2	13	13	1.06 (0.47–2.36)	0.89	0.80	0.1	0.92
MSH6	39	23	1.96 (1.15–3.33)	0.013	0.021	0.1	0.55
MUTYH	232	231	1.00 (0.83–1.21)	0.99	0.88	0.1	1.00
NBN	90	103	0.90 (0.67–1.20)	0.48	0.65	0.2	0.95
NF1	31	17	1.76 (0.96–3.21)	0.068	0.011	0.2	0.25
PALB2	274	55	5.02 (3.73–6.76)	1.6×10 <sup>-26</sup>	1.1×10 <sup>-32</sup>	0.99	2.9×10 <sup>-32</sup>
PIK3CA	3	12	0.21 (0.06–0.75)	0.016	0.19	0.1	0.94
PMS2	40	36	1.16 (0.73–1.85)	0.53	0.37	0.1	0.92
PTEN	14	6	2.25 (0.85–6.00)	0.10	0.0040	0.2	0.14
RAD50	120	121	1.08 (0.83–1.40)	0.57	0.45	0.1	0.95
RAD51C	54	26	1.93 (1.20–3.11)	0.0070	0.00026	0.3	0.0090
RAD51D	51	25	1.80 (1.11–2.93)	0.018	0.0018	0.3	0.044
RECQL	103	120	0.84 (0.64–1.10)	0.21	0.89	0.1	0.95
RINT1	32	49	0.72 (0.46–1.14)	0.17	0.31	0.1	0.96
STK11	6	5	1.60 (0.48–5.28)	0.44	0.50	0.2	0.70
TP53	7	2	3.06 (0.63–14.91)	0.17	0.015	0.8	0.033
XRC2	15	18	0.96 (0.47–1.93)	0.90	0.81	0.1	0.98

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

ORIGINAL ARTICLE

## Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women

Breast Cancer Association Consortium\*

N Engl J Med 2021;384:428-39.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1913948

## A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer

C. Hu, S.N. Hart, R. Gnanaolivu, H. Huang, K.Y. Lee, J. Na, C. Gao, J. Lilyquist, S. Yadav, N.J. Boddicker, R. Samara, J. Klebba, C.B. Ambrosone, H. Anton-Culver, P. Auer, E.V. Bandera, L. Bernstein, K.A. Bertrand, E.S. Burnside, B.D. Carter, H. Eliassen, S.M. Gapstur, M. Gaudet, C. Haiman, J.M. Hodge, D.J. Hunter, E.J. Jacobs, E.M. John, C. Kooperberg, A.W. Kurian, L. Le Marchand, S. Lindstroem, T. Lindstrom, H. Ma, S. Neuhausen, P.A. Newcomb, K.M. O'Brien, J.E. Olson, I.M. Ong, T. Pal, J.R. Palmer, A.V. Patel, S. Reid, L. Rosenberg, D.P. Sandler, C. Scott, R. Tamimi, J.A. Taylor, A. Trentham-Dietz, C.M. Vachon, C. Weinberg, S. Yao, A. Zogas, J.N. Weitzel, D.E. Goldgar, S.M. Domchek, K.L. Nathanson, P. Kraft, E.C. Polley, and F.J. Couch

N Engl J Med 2021;384:440-51.  
DOI: 10.1056/NEJMoa2005936

Breast Cancer– Predisposition Gene <sup>1,2,7</sup>	Case Patients (N = 32,247)	Controls (N = 32,544)	Odds Ratio (95% CI)†	P Value
	<i>no. with pathogenic variant (%)</i>			
ATM	253 (0.78)	134 (0.41)	1.82 (1.46–2.27)	<0.001
BARD1	49 (0.15)	35 (0.11)	1.37 (0.87–2.16)	0.18
BRCA1	275 (0.85)	37 (0.11)	7.62 (5.33–11.27)	<0.001
BRCA2	417 (1.29)	78 (0.24)	5.23 (4.09–6.77)	<0.001
CDH1	17 (0.05)	6 (0.02)	2.50 (1.01–7.07)	0.06
CHEK2	349 (1.08)	138 (0.42)	2.47 (2.02–3.05)	<0.001
NF1‡	19 (0.06)	11 (0.03)	1.93 (0.91–4.31)	0.09
PALB2	148 (0.46)	38 (0.12)	3.83 (2.68–5.63)	<0.001
PTEN	8 (0.02)	3 (0.01)	NA	NA
RAD51C	41 (0.13)	35 (0.11)	1.20 (0.75–1.93)	0.44
RAD51D	26 (0.08)	14 (0.04)	1.72 (0.88–3.51)	0.12
TP53‡	19 (0.06)	2 (0.01)	NA	NA



# Geny středního rizika pro karcinom prsu (<20%)

- *BARD1*
- *BLM*
- *BRIP1*
- *FANCA, FANCC, FANCM*
- *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*
- *MUTYH*
- *NBN*
- *RAD51C, RAD51D*
- *WRN*

## Doporučení pro sledování žen se vzácnějšími genetickými příčinami nádorů prsu a ovarií

Recommendations for Preventive Care for Women with Rare Genetic Cause of Breast and Ovarian Cancer

Foretová L.<sup>1</sup>, Navrátilová M.<sup>1</sup>, Svoboda M.<sup>1,2</sup>, Vašíčková P.<sup>1</sup>, Stáhlová Hrabincová E.<sup>1</sup>, Házová J.<sup>1</sup>, Kleiblová P.<sup>3</sup>, Kleibl Z.<sup>3</sup>, Macháčková E.<sup>1</sup>, Palácová M.<sup>2</sup>, Petráková K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, Praha

- riziko karcinomu prsu 10-20%
- USG/MMG od 40-45let á 1rok (event. USG o 10 let dříve než nejmladší nemocný), RRMA NE!
- prediktivní vyšetření v rodině

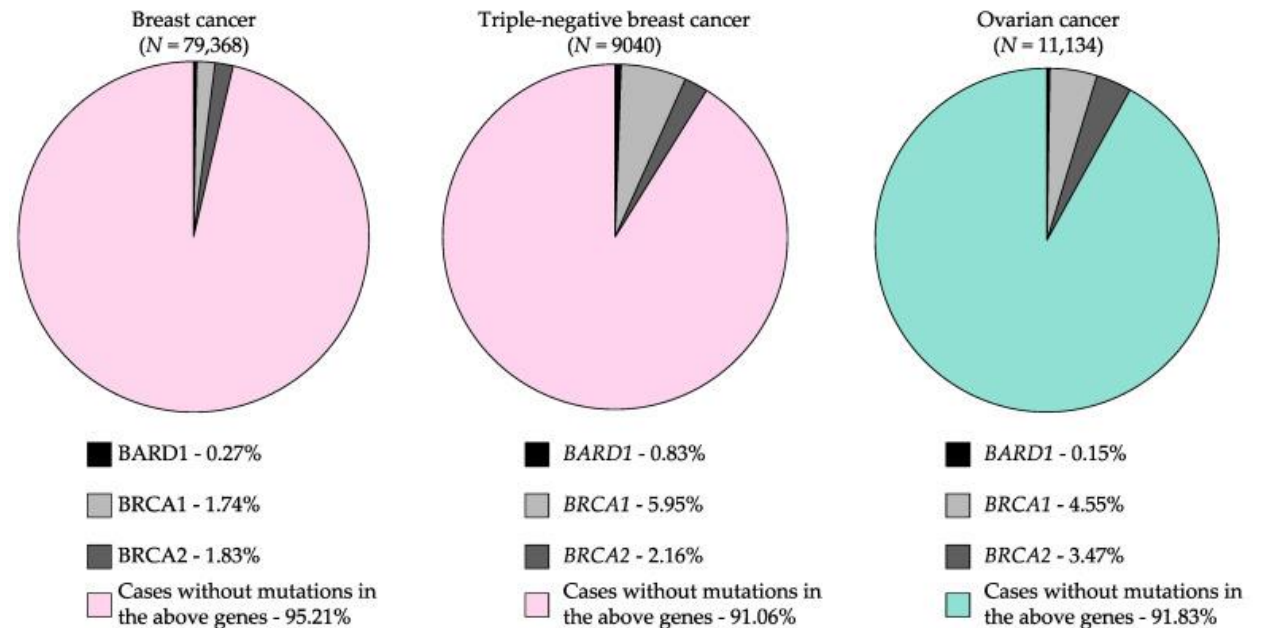


# ***BARD1*** (BRCA1-associated ring domain 1; MIM #601593)

- s BRCA1 tvoří (pomocí svých N-terminálních RING domén) heterodimer s E3 ubikvitinligázovou aktivitou

- **ca prsu – OR 2-3\***
- ca ovaria – nejsou data
- rizika jiná – nejsou data

- doporučení: MMG/USG á 1 rok od 40 let nebo dle RA



\* Alenezi WM. et al., Genes (Basel). 2020;11(8):856.; Hart SN. et al. Hum. Mutat. 2020;92:220–225.



## ~~**BLM** (RECQL3; OMIM\*604610)~~

- helikáza z rodiny RecQ, rozvolňuje vlákno DNA

- **ca prsu – nepotvrzeno!**

- ca ovaria – nejsou data
- rizika jiná – nejsou data

- doporučení: testování partnerů před případným početím (c.1642C>T; p.Gln548Ter)

### **Bloomův syndrom (homozygot)**

- mikrocefalie, typické kožní příznaky (telangiektázie), rekurentní infekce z důvodu imunodeficitu, poruchy plodnosti a fotosenzitivita
- v dětství hematologické malignity a Wilmsův tumor; v dospělosti malignity GIT (jícen, tl. střevo)



## **BRIP1** (BRCA1-Interacting Protein 1; MIM#605882)

- s BRCA1 tvoří heterodimer s DNA-dependentní ATPázovou a 5'-3' helikázovou aktivitou
- **ca prsu – OR 1,6\*** (95% CI 1,2-2,2)
- **ca ovaria – OR 5,0\*\*** (95% CI 4,5-6,0)
- rizika jiná – nejsou data
- doporučení: MMG/USG á 1 rok od 40 let nebo dle RA; gynekologické vyšetření včetně expertního TVUZ a CA125 á 6 měsíců od 30 let; **RRSO ve 40-45**

\* Alter BP. et al. Breast Cancer Res Treat. 2020;182(2):465-476.; \*\*Suszynska M. et al. J Ovarian Res. 2020;13(1):50.





# **FANCA, FANCC, ~~FANCM~~**

(OMIM \*607139; OMIM \*613899; OMIM \*609644)

- spolu s dalšími proteiny vytvářejí komplex vážící se na DNA v průběhu oprav dvouřetězcových zlomů

- **ca prsu – OR < FANCA a C)\***
- ca ovaria – nejspíše data
- rizika jiná – FANCC ca pankreatu?
- doporučení: MMG/USG á 1 rok od 40 let nebo dle RA; testování partnerů před případným počítím

## **Fanconiho anémie (homozygot)**

- malý vzrůst, mikrocefalie, skeletální anomálie, abnormální kožní pigmentace, opoždění vývoje, vrozené srdeční vady, vrozené vady ledvin
- v dětství pancytopenie, později hematologické malignity a solidní tumory

\* Solyom S. et al. Cancer Lett . 2011;302(2):113-8., Dork T. et al. Sci Rep . 2019;9(1):12524.



# ***MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM***

(MIM#120436; MIM#609309; MIM#609309; MIM#600259; MIM#185535)

- „mismatch repair“ geny (MMR, opravy chybného párování) bazí

	běžné populační riziko	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
ca tl. střeva a rekta	4,2%	<b>46-61%</b>	<b>33-52%</b>	<b>10-44%</b>	9-20%
ca žaludku	<1%	<b>5-7%</b>	<b>0-9%</b>	<b>1-8%</b>	NA
ca pankreatu	1,6%	<b>6%</b>	1-2%	1-2%	1-2%
ca endometria	3,1%	<b>34-54%</b>	<b>21-57%</b>	<b>16-49%</b>	<b>13-26%</b>
ca ovaria	1,3%	<b>4-20%</b>	<b>8-38%</b>	<b>1-13%</b>	1-3%
ca prsu	7-8%	11-19%	2-13%	11-13%	8-13%
uroteliální ca	2,4%	2-13%	6,6-40,8%	2-14%	1-6%
ca prostaty	11,6%	4-14%	4-24%	3-12%	5-12%



# ***MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM***

(MIM#120436; MIM#609309; MIM#609309; MIM#600259; MIM#185535)

- doporučení:

- MMG/USG á 1 rok od 40 let nebo dle RA
- **gynekologické vyšetření včetně expertního TVUZ a CA125 á 6 měsíců od 30 let**; biopsie z děložní sliznice á 1-2 roky od 35 let, **HYE ve 40 let, RRSO 45-50 let**
- **kolonoskopie *MLH1* a *MSH2* od 20-25 let** nebo dle RA **á 1-2 roky; *MSH6* a *PMS2* od 30-35 let** nebo dle RA **á 2-5 let**
- gastroduodenoskopie spíše u *MLH1* a *MSH2* od 40 let á 3-5 let, eradikace H. pylori; u *MSH6* a *PMS2* ve 40 letech k eradikaci H. pylori, dále při obtížích
- uroteliální ca v RA = vyšetření moči á 1 rok od 30-35let nebo dle RA
- ca pankreatu v RA = MRI/endoUSG á 1 rok od 50let nebo dle RA
- ca prostaty v RA = urologické vyšetření + PSA á 1 rok od 40let nebo dle RA
- kožní vyšetření á 1 rok



## **BRIP1** (BRCA1-Interacting Protein 1; MIM#605882)

- s BRCA1 tvoří heterodimer s DNA-dependentní ATPázovou a 5'-3' helikázovou aktivitou
- **ca prsu – OR 1,6\*** (95% CI 1,2-2,2)
- **ca ovaria – OR 5,0\*\*** (95% CI 4,5-6,0)
- rizika jiná – nejsou data
- doporučení: MMG/USG á 1 rok od 40 let nebo dle RA; gynekologické vyšetření včetně expertního TVUZ a CA125 á 6 měsíců; **RRSO ve 45-50**

\* Alter BP. et al. Breast Cancer Res Treat. 2020;182(2):465-476.; \*\*Suszynska M. et al. J Ovarian Res. 2020;13(1):50.



# ~~**MUTYH**~~ (MYH; OMIM\*604933)

- MYH glykosyláza provádějící excizi chybné baze a následně s AP endonukleázou I umožní zlom rozpojení jednoho vlákna DNA

• ca prsu – **nepotvrzeno!**\*

- ca ovaria – nejsou data
- rizika jiná – ca tl. střeva OR 2

## **MUTYH-asociovaná polypóza (homozygot)**

- celoživotní kumulativní riziko rozvoje **karcinomu prsu** (25%) a vaječnicků (14%)
  - **kolonoskopie** od 25-30let á 1-2 roky, v případě mnohočetné polypózy zvážit kolektomii s ileorektální anastomózou
  - gastroduodenoskopie od 30-35 let včetně Vaterské papily; dále dle nálezu
- doporučení: kolonoskopie á 3-5 let od 45 let + TOCS á 1 rok od 45 let; u predikcí se provádí kompletní testování celého genu!!

\* Thompson AB. et al. Fam Cancer. 2022. Online ahead of print.



## **NBN** (NBS1; MIM #602667)

- nibrin, součástí MRN (MRE11/NBN/RAD50) komplexu, jež má jednu z klíčových úloh při rozpoznání a opravě dvouřetězcových zlomů DNA

### **Nijmegen breakage sy (homozygot)**

- mikrocefalie, růstová retardace, imunodeficit, citlivost k ionizujícímu záření a zvýšené riziko především lymfoidních malignit
- doporučení: MMG/USG á 1 rok od 40 let nebo dle RA; USG břicha á 1 rok od 40 let; testování partnerů před případným početím

### **americká populace**

66/38 332 cases (**0,17%**) vs. 55/35 365 ctrls (**0,16%**)

### **západoevropská populace**

90/48 826 cases (**0,18%**) vs. 103/50 703 ctrls (**0,20%**)

### **Česká republika (CZECANCA konsorcium)**

41/4832 cases (**0.85%**) vs. 7/2453 ctrls (0,29%)

**OR 2,99; 95% CI 1.34 to 6.67; p=0.008**



## **RAD51C a D** (OMIM \*602774, OMIM \*02954)

- paraloga RAD51, pravděpodobně vznikly duplikací jednoho genu v průběhu evoluce, mají klíčovou úlohu v přemístění jednořetězcových přesahů přerušené DNA do oblasti sesterské chromatidy
- **ca prsu – OR 1,9\*** (95% CI 1,2-3,1) / **OR 1,8\*** (95% CI 1,1-2,9)
- **ca ovaria – OR 5,0-8,0\*\***
- rizika jiná – nejsou data
- doporučení: MMG/USG á 1 rok od 40 let nebo dle RA; gynekologické vyšetření včetně expertního TVUZ a CA125 á 6 měsíců; **RRSO ve 45-50**

\* Dorling L. et al. N Engl J Med. 2021;384(5):428-439.; \*\*Suszynska M. et al. J Ovarian Res. 2020;13(1):50., Yang X. et al. J Natl Cancer Inst. 2020;112(12):1242-1250.



## ~~**WRN** (RECQL2; OMIM\*604611)~~

- jaderný protein s exonukleázovou a helikázovou aktivitou z rodiny RecQ

- ca prsu – **nepotvrzeno!**

- ca ovaria – nejsou data
- rizika jiná – nejsou data

- doporučení: testování partnerů před případným početím (c.1105C>T; p.Arg369Ter)

### **Wernerův syndrom (homozygot)**

- chybí růstový spurt v pubertě, od 20 let předčasné šedivění a ztráta vlasů, chrapot a kožní změny podobné sklerodermii, katarakta, ateroskleróza, DM 2. typu, osteoporóza
- v dospělosti malignity kůže (melanom, bazocelulární karcinom), mesenchymální nádory (liposarkom, fibrosarkom) a leukémie





# ZÁVĚR 1

2022

- **BARD1**
  - ~~BLM~~
  - **BRIP1** gynekologické vyšetření včetně expertního TVUZ a CA125 á 6 měsíců; **RRSO ve 45-50**
  - **FANCA, FANCC, ~~FANCM~~**
  - **MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM** →
  - ~~MUTYH~~
  - **NBN**
  - **RAD51C, RAD51D** gynekologické vyšetření včetně expertního TVUZ a CA125 á 6 měsíců; **RRSO ve 45-50**
  - ~~WRN~~
- **gynekologické vyšetření včetně expertního TVUZ a CA125 á 6 měsíců od 30 let;** biopsie z děložní sliznice á 1-2 roky od 35 let, **HYE ve 40 let, RRSO 45-50 let**
  - **kolonoskopie MLH1 a MSH2 od 20-25 let á 1-2 roky; MSH6 a PMS2 od 30-35 let á 2-5 let**
  - gastroduodenoskopie spíše u *MLH1* a *MSH2* od 40 let á 3-5 let, eradikace *H. pylori*; u *MSH6* a *PMS2* ve 40 letech k eradikaci *H. pylori*, dále při obtížích
- **USG/MMG od 40-45let á 1rok (event. USG o 5-10 let dříve než nejmladší nemocný), RRMA není primárně indikováno, predikce v rodině**



# ZÁVĚR 2 – indikační kritéria

Doporučení pro sledování žen se vzácnějšími genetickými příčinami nádorů prsu a ovarii

Recommendations for Preventive Care for Women with Rare Genetic Cause of Breast and Ovarian Cancer

Foretová L.<sup>1</sup>, Navrátilová M.<sup>1</sup>, Svoboda M.<sup>1,2</sup>, Vašíčková P.<sup>1</sup>, Stáhlová Hrabincová E.<sup>1</sup>, Házová J.<sup>1</sup>, Kleiblová P.<sup>3</sup>, Kleibl Z.<sup>3</sup>, Macháčková E.<sup>1</sup>, Palácová M.<sup>2</sup>, Petráková K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, Praha

- ca prsu <45 let (50let při neznalosti RA)
- 2x ca prsu (jeden do 50 nebo oba do 60let)
- TNBC (triple negativní) <60let
- ca ovaria, tuby nebo prim. peritoneální tumor bez omezení věkem
- ca prsu u muže
- ca prsu a ca pankreatu
- 3 příbuzní s ca prsu včetně probandky
- 2 příbuzní s ca prsu (jeden do 50 nebo oba do 60let)
- **probandka s ca prsu + 1 přímý příbuzný s ca ovaria / tuby / prim. peritoneální tumorem, ca slinivky, ca prostaty (GS  $\geq$  7 nebo primárně metastatický ca) nebo TNBC**



**VFN PRAHA**

**Děkuji za pozornost**