

## **SYNDRÓM HEREDITÁRNEHO KARCINÓMU PRSNÍKA, VAJEČNÍKOV A PANKREASU.**

NCCN – Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic

Version 2.2021- November 20, 2020

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)

### **Indikačné kritériá:**

#### **Molekulárno-genetické vyšetrenie génov asociovaných s predispozíciou k rakovine prsníka, vaječníkov, prostaty a pankreasu je indikované v nasledujúcich prípadoch:**

1. Pacienti z rodiny, kde bol potvrdený patogénny/potenciálne patogénny zárodočný variant génu asociovaného s predispozíciou k rakovine /prediktívne testovanie dokázaného variantu/
2. Pacienti spĺňajúci vyšetrovacie kritériá, ktorí už v minulosti podstúpili genetické vyšetrenie limitovaného rozsahu /vyšetrenie BRCA1 a BRCA2 génov/ v odôvodnenej situácii.
3. **Rakovina v osobnej anamnéze:**
  - **Rakovina prsníka<sup>1</sup>** v osobnej anamnéze + minimálne jedno z nasledujúcich kritérií:
    - ≤45 rokov v čase diagnózy
    - 46-50 rokov v čase diagnózy, ak má pacientka zároveň:
      - neznámu/neúplnú rodinnú anamnézu, alebo
      - ≥1 ďalšiu primárnu malignitu prsníka<sup>1</sup>, alebo
      - ≥1 blízkeho príbuzného<sup>2</sup> s rakovinou prsníka<sup>1</sup>, vaječníkov<sup>3</sup>, pankreasu<sup>4</sup> alebo prostaty<sup>5</sup> v akomkoľvek veku
    - ≤60 rokov v čase diagnózy a triple negatívny karcinóm alebo multifokálny nález
    - akýkoľvek vek v čase diagnózy, ak má pacientka zároveň:
      - ≥1 blízkeho príbuzného<sup>2</sup> s rakovinou prsníka<sup>1</sup> vo veku ≤50 rokov v čase diagnózy, alebo rakovinou vaječníkov<sup>3</sup>, pankreasu<sup>4</sup> alebo prostaty<sup>5</sup> v akomkoľvek veku
      - ≥3 prípady rakoviny prsníka v rodine (vrátane pacientky a príbuzných z jednej línie rodiny)
    - muž s rakovinou prsníka
  - **Rakovina vaječníkov** v osobnej anamnéze<sup>3</sup>
  - **Rakovina pankreasu** v osobnej anamnéze<sup>4</sup>
  - **Karcinóm prostaty** v osobnej anamnéze v akomkoľvek veku, ak je splnené aspoň jedno z nasledujúcich:
    - metastatické ochorenie
    - intraduktálna/cribriformná histológia
    - „high-risk“ alebo „very high-risk“ ochorenie
    - ak má pacient:
      - ≥1 blízkeho príbuzného<sup>2</sup> s rakovinou prsníka vo veku ≤50 rokov v čase diagnózy, alebo rakovinou vaječníkov<sup>3</sup>, pankreasu<sup>4</sup> alebo prostaty<sup>5</sup> v akomkoľvek veku
      - ≥2 blízkeho príbuzného<sup>2</sup> s rakovinou prsníka v akomkoľvek veku/prostaty bez ohľadu na štádium ochorenia/rizikóvú skupinu

<sup>1</sup> invazívne malignity a duktálny karcinóm in situ

<sup>2</sup> prvo- alebo druhostupňoví príbuzní z jednej línie rodiny

<sup>3</sup> invazívne epiteliálne, nemucinózne malignity (neepiteliálne nádory môžu byť asociované s inými zriedkavými ochoreniami, ako Peutz-Jeghers syndróm alebo DICER1 syndróm, ktoré majú samostatné vyšetrovacie kritériá)

<sup>4</sup> exokrinný karcinóm

<sup>5</sup> metastatické ochorenie, intraduktálna/cribriformná histológia, „high-risk“ alebo „very high-risk“ ochorenie

- Záchyt klinicky relevantného patogénneho/potenciálne patogénneho somatického variantu nádorovom tkanive
4. **Asymptomatickí príbuzní s rakovinou v rodinnej anamnéze:**
    - onkologickí/neonkologickí<sup>6</sup> pacienti, ktorí nespĺňajú vyššie uvedené kritériá, ale majú prvostupňového príbuzného, ktorý tieto kritériá spĺňa (s výnimkou bodu o personalizovanej onkologickej liečbe), ale nie je možné tohto príbuzného geneticky vyšetriť
  5. **Genetické vyšetrenie je potrebné z dôvodu rozhodnutia o ďalšej onkologickej liečbe<sup>7</sup>**

---

<sup>6</sup> Interpretácia genetických výsledkov pre asymptomatického (neonkologického) pacienta môže mať značné limitácie, čo by malo byť v rámci genetickej konzultácie vysvetlené.

<sup>7</sup> Napríklad PARP-inhibítory pri ovariálnom karcinóme a metastatickom, HER2-negatívnom karcinóme prsníka; platinové deriváty pri karcinóme prostaty a pankreasu

## Manažment nositeľov patogénneho/potenciálne patogénneho zárodočného variantu génov BRCA1 alebo BRCA2:

### ŽENY:

- periodické **samovyšetrenie prsníkov** od 18. roku
- **odborné klinické vyšetrenie prsníkov** 1-2-krát ročne od 25. roku
- **MR vyšetrenie** prsníkov s kontrastom 1-krát ročne od 25. roku do dovŕšenia 75. roku, následne podľa individuálneho posúdenia
- **mamografia** od 30. roku do dovŕšenia 75. roku, následne podľa individuálneho posúdenia
- **dermatologické vyšetrenie** 1-krát ročne zamerané na skríning malígneho melanómu

**Odporúčané profylaktické chirurgické výkony** (u nositeľiek patogénneho / potenciálne patogénneho zárodočného variantu môžu byť indikované ako zdravotný dôvod):

- **profylaktická bilaterálna mastektómia** (s možnosťou následnej rekonštrukcie prsníkov)<sup>8</sup>
- **profylaktická bilaterálna adnexektómia** vo veku 35-40 rokov v prípade mutácií génu *BRCA1*, vo veku 40-45 rokov v prípade mutácií génu *BRCA2* alebo vo veku o 10 rokov mladšieho, ako bol zaznamenaný najskorší výskyt rakoviny vaječníkov v rodine<sup>9</sup>
- súčasná hysterektómia sa neodporúča paušálne, je to na individuálnom posúdení ošetrojúcich špecialistov
- u pacientok, ktoré nepodstúpili profylaktickú adnexektómiu je možné zvážiť skríning rakoviny vaječníkov formou transvaginálnej sonografie a sledovania trendu hladiny CA-125 od 30-35. roku života (benefit je však nejasný)
- skríning karcinómu pankreasu je odporúčaný len v prípade výskytu exokrinného karcinómu pankreasu u  $\geq 1$  príbuzného I. alebo druhého st.

### MUŽI:

- periodické **samovyšetrenie prsníkov** od 35. roku
- **odborné klinické vyšetrenie prsníkov** 1-krát ročne od 35. roku
- **v prípade gynekomastie zvážiť mamografiu** 1-krát ročne od 50. roku, resp. od veku o 10 rokov mladšieho, ako bol zaznamenaný najskorší výskyt rakoviny prsníka u muža v rodine
- **skríning zameraný na rakovinu prostaty** od 40. roku
- **dermatologické vyšetrenie** 1-krát ročne zamerané na skríning malígneho melanómu
- skríning karcinómu pankreasu je odporúčaný len v prípade výskytu exokrinného karcinómu pankreasu u  $\geq 1$  príbuzného I. alebo druhého st.

---

<sup>8</sup> konzultácia by mala zahŕňať diskusiu o miere rizika vzniku rakoviny bez, resp. po profylaktickom zákroku a o rizikách samotnej operácie a o možnostiach plastickej rekonštrukcie

<sup>9</sup> konzultácia by mala zahŕňať diskusiu o reprodukčných plánoch pacientky, o miere rizika vzniku rakoviny bez, resp. po profylaktickom zákroku, o potenciálnych zdravotných problémoch a príznakoch asociovaných s menopauzou a o možnostiach hormonálnej substitúcie

### Ďalšie medzinárodné guideliney:

- **Manažment nositeľov patogénneho/potenciálne patogénneho zárodočného variantu génov ATM, ARD1, BRIP1, CHEK2, NBN, PALB2, CDH1, RAD51C, RAD51D, CDKN2A, PTEN, STK11 a TP53:**

podľa NCCN - Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic, V.2.2021, časť „GENE-A“

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)

- **Li Fraumeni syndróm** európske odporúčania:

<https://www.nature.com/articles/s41431-020-0638-4>

- **Indikácia skríningu rakoviny pankreasu:** podľa smernice Medzinárodného konzorcia pre skrínung rakoviny pankreasu (ICAPS) – voľne dostupné online, aktuálna verzia z r. 2020:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672839/>

- **Indikácia skríningu rakoviny kolorekta:** podľa smernice NCCN – Colorectal Cancer Screening, V.2.2020, dostupné online:

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colorectal\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf)

### Odporúčania k realizácii usmernení NCCN guidelineu:

#### **SYNDRÓM HEREDITÁRNEHO KARCINÓMU PRSNÍKA, VAJEČNÍKOV A PANKREASU.**

**Verzia 2.2021-November 20, 2020**

#### 1. (bod 2 ) Dovyšetrenie pacientov,

ktorí už v minulosti podstúpili genetické vyšetrenie limitovaného rozsahu (vyšetrenie BRCA1 a BRCA2 génov) je v súčasnosti možné len v obmedzenom rozsahu. V oddôvodnených situáciách (závažná rodinná anamnéza, nový výskyt onkologického ochorenia) je nutné zdôvodniť takúto žiadosť, prípadne vyšetrenie realizovať u novodiagnostikovaného prípadu.

#### 2. (bod 4) Vyšetrenie asymptomatických príbuzných

odporúčame realizovať len ak príbuzný 1.st spĺňa indikačné kritéria, u karcinómu pankreasu len ak bol diagnostikovaný do 50.roku života. Momentálne ZP uznávajú Z-kovú diagnózu (onkologické ochorenie v RA) len v limitovanom rozsahu.

#### 3. Zistený patogénny alebo pravdepodobne patogénny variant bez klinického nálezu

Pri zistení takéhoto variantu u vysokorizikového génu bez klinického nálezu u pacienta alebo jeho príbuzného je odporúčané urobiť segregáčnú analýzu v rodine.

V prípade, ak majú uvedený variant zdraví členovia rodiny, jeho závažnosť je oslabená

V prípade, že uvedený variant sa vyskytol u pacienta de novo, je navrhnutý plný preventívny manažment zodpovedajúci príslušnému génu

#### 4. Zistený VUS (varian neznámeho významu)

V prípade vyšetrenia panelu/klinického exómu sa interpretuje len patogénny alebo pravdepodobne patogénny variant génu asociovaného s klinickým obrazom u pacienta alebo príbuzného.

Pri klinickej interpretácii VUS je nutné prihliadať na:

-či ide o vysokorizikový gén

-či klinický nález v RA alebo OA pacienta zodpovedá ochoreniam asociovaným s uvedeným variantom

-aký je charakter VUS (laboratórna interpretácia jeho závažnosti)

Pri splnení týchto podmienok má význam robiť segregačnú analýzu v rodine

#### 5. Vyšetrenie partnerov prenášačov závažných AR ochorení

Patogénne alebo potenciálne patogénne varianty asociovaných génov, ktoré boli zistené ako rizikové gény pre onkologické ochorenie, sa odporúča u partnera vyšetriť pri vysokej frekvencii prenášačov v populácii (nad 1:500). V takomto prípade je nutné u partnera vyšetriť celý gén. Ostatné gény s nižšou frekvenciou sa vyšetrujú len pri potvrdenej konsangvinite ev. ak partneri pochádzajú z endogamnej oblasti. V tomto prípade sa vyšetruje len známa mutácia.

Gény s vysokou frekvenciou v populácii : ATM, NBN, BLM, FANCA, FANCC, WRN

Gény s nižšou frekvenciou v populácii: BRCA2, BRIP1, PALB2, RAD51C

Vyšetrenie partnera sa odporúča len v prípade plánovanej alebo možnej koncepcie páru.

#### 6. Prediktívne testovanie patogénnych a potenciálne patogénnych variantov stredne a nízko-penetrantných génov , u ktorých nie je známy klinický manažment, sa neodporúča.