

## 1. Hlavička:

### ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ POSTUP KOMPLEXNEJ GENETICKEJ LABORATÓRNEJ DIAGNOSTIKY PRI SYNDRÓME HEREDITÁRNEHO KARCINÓMU PRSNÍKA, VAJEČNÍKOV A PANKREASU

## 2. Autori:

RNDr. Regína Lohajová Behulová, PhD., primárka Oddelenia lekárskej genetiky OÚSA v Bratislave

Ing. M. Čermák, vedúci Oddelenia lekárskej genetiky, NOÚ Bratislava

RNDr. Imrich Hikkel, PhD. Laboratórny diagnostik so špecializáciou, Oddelenie lekárskej genetiky, NOU Bratislava

MUDr. F. Cisárik, CSc. primár Oddelenia lekárskej genetiky, Fakultná nemocnica s poliklinikou v Žiline

RNDr. M. Konečný, PhD., odborný riaditeľ, GHC GENETICS SK s.r.o., Bratislava

**3. Kľúčové slová:** genetika, karcinóm prsníka, karcinóm vaječníkov, karcinóm pankreasu, mastektómia, adnexektómia, prevencia, *BRCA1*, *BRCA2*, DNA variant

## 4. Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

Skratky génov:

<i>ATM</i>	Ataxia-teleangiectasia mutated gene (označenie génu)
<i>BARD1</i>	BRCA1 associated RING domain 1 (označenie génu)
<i>BRCA1</i>	Breast Cancer gene 1 (označenie génu)
<i>BRCA2</i>	Breast Cancer gene 2 (označenie génu)
<i>BRIP1</i>	BRCA1-interacting protein 1 (označenie génu)
<i>CDH1</i>	Cadherin 1 (označenie génu)
<i>CDKN2A</i>	cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A
<i>EPCAM</i>	Epithelial cell adhesion molecule (označenie génu)
<i>CHEK2</i>	Checkpoint Kinase 2 (označenie génu)
<i>MLH1</i>	mutL homolog 1 (označenie génu)
<i>MRE11A</i>	Double-strand break repair protein MRE11A (označenie génu)
<i>MSH2</i>	mutS homolog 2 (označenie génu)
<i>MSH6</i>	mutS homolog 6 (označenie génu)
<i>NBN</i>	Nibrin (označenie génu)
<i>NF1</i>	neurofibromatosis 1
<i>PALB2</i>	Partner and Localizer of BRCA2 (označenie génu)
<i>PMS2</i>	PMS1 homolog 2, mismatch repair system component (označenie génu)
<i>PTEN</i>	Phosphatase and Tensin Homolog (označenie génu)
<i>RAD51C</i>	RAD51 paralog C (označenie génu)
<i>RAD51D</i>	RAD51 paralog D (označenie génu)
<i>STK11</i>	Serine/Threonine protein kinase 11 (označenie génu)
<i>TP53</i>	Tumor Protein p53 (označenie génu)

Ostatné skratky:

CA-125	Cancer antigen 125 / nádorový antigén 125
CNV	Varianty počtu kópií, Copy number variation
DCIS	Duktálny karcinóm in situ
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
ER	Estrogénový receptor
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2 (označenie receptora)
LCIS	Lobulárny karcinóm in situ

MLPA	Multiplexná ligačná amplifikácia prób (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)
MMG	Mamografia
MPS	Masívne paralelné sekvenovanie
MR	Magnetická rezonancia
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
PCR	Polymerázová reťazová reakcia (Polymerase chain reaction)
PR	Progesterónový receptor
PSA	Prostate-specific antigen / antigén špecifický pre prostatu
SR	Slovenská republika
TVS	Transvaginálna sonografia
USG	Ultrasonografia
VUS	Variant s neznámym efektom (variant of uncertain clinical significance)

## 5. Zhrnutie a odôvodnenie štandardu

Tento štandardný diagnostický a terapeutický postup upravuje postup pri komplexnej genetickej laboratórnej analýze syndrómu Hereditárneho karcinómu prsníka, vaječníkov a pankreasu a nadväzuje na klinický ŠDTP „**ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ POSTUP PRI SYNDRÓME HEREDITÁRNEHO KARCINÓMU PRSNÍKA, VAJEČNÍKOV A PANKREASU.**

## 6. Kompetencie – indikácie

**Genetickú konzultáciu** z dôvodu podozrenia na predispozíciu k onkologickým ochoreniam alebo z dôvodu optimalizácie liečebno-preventívneho manažmentu (napr. otázka potreby profylaktickej mastektómie) môže indikovať všeobecný lekár alebo lekár špecialista<sup>1</sup> (najčastejšie je to klinický onkológ, chirurg, gynekológ-pôrodník, radiológ).

**Molekulárno-genetické laboratórne vyšetrenie** indikuje lekár so špecializáciou v odbore Lekárska genetika<sup>1</sup> na základe osobnej konzultácie s pacientom a relevantných anamnestických informácií (viď indikácie vyšetrenia nižšie). Na odber biologického materiálu, izoláciu, vyšetrenie a archiváciu DNA dáva pacient osobitný písomný informovaný súhlas<sup>2</sup>.

**Molekulárno-genetické laboratórne vyšetrenie** génov asociovaných s hereditárnym syndrómom prsníka, vaječníkov a pankreasu sa vykonáva v laboratóriu molekulovej genetiky s garantom v odbore Laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike resp. Lekárskej genetike.

**Výsledky molekulárno-genetických vyšetrení** oznamuje pacientovi (alebo splnomocnenej osobe) formou osobnej konzultácie lekár so špecializáciou v odbore Lekárska genetika<sup>1</sup>, ktorý vyhotoví písomnú správu pre pacienta a odosielaajúceho lekára. Správa zahŕňa realizované vyšetrenia, výsledky a ich interpretáciu, ako aj odporúčania pre pacienta a prípadne ďalších členov rodiny.

**Ďalší manažment pacienta** s geneticky potvrdenou predispozíciou k onkologickým ochoreniam zabezpečujú príslušní lekári špecialisti (napr. chirurg, onkológ, gynekológ, radiológ) podľa liečebno-preventívneho plánu, ktorý navrhuje lekársky genetik na základe výsledkov genetického testovania a

<sup>1</sup> § 3 nariadenia vlády SR č. 513/2011 Z. z. o používaní profesijných titulov a ich skratiek viažucich sa na odbornú spôsobilosť na výkon zdravotníckeho povolania.

<sup>2</sup> § 6 zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.

osobnej a rodinnej anamnézy pacienta. V individuálnom prípade potreby je možnosť využitia podpornej terapie zo strany klinického psychológa.

Kritériá molekulárno-genetického testovania vysoko a stredne rizikových génov asociovaných s predispozíciou ku karcinómu prsníka, ovária a pankreasu [2].

Do testovania sa zaraďuje **jedinec s verifikovanou malignitou prsníka<sup>3</sup> / ovárií<sup>4</sup> / prostaty<sup>5</sup> / pankreasu<sup>6</sup> s pozitívnou rodinnou anamnézou**, ak spĺňa aspoň jedno z uvedených kritérií a pochádza z rodiny, kde sa v jednej príbuzenskej línii vyskytujú:

- a)  $\geq 3$  príbuzní (vrátane pacienta) s malignitou prsníka<sup>3</sup> / ovária<sup>4</sup> / prostaty<sup>5</sup> / pankreasu<sup>6</sup> v akejkoľvek kombinácii (bilaterálny alebo duplicitný nádor je považovaný za dva prípady),
- b)  $\geq 2$  príbuzní prvého alebo druhého stupňa (vrátane pacienta) s malignitou prsníka<sup>3</sup> / ovária<sup>4</sup> / prostaty<sup>5</sup> / pankreasu<sup>6</sup> v akejkoľvek kombinácii ak aspoň u jedného bolo ochorenie diagnostikované do dovŕšenia 50. roku veku (výnimkou sú situácie v bode c),
- c)  $\geq 2$  príbuzní prvého alebo druhého stupňa (vrátane pacienta) s kombináciou malignity prsníka<sup>3</sup> a pankreasu<sup>6</sup> alebo malignity prsníka<sup>3</sup> a ovária<sup>4</sup> alebo malignity prsníka<sup>3</sup> a prostaty<sup>5</sup> alebo malignity prsníka<sup>3</sup> u ženy a malignity prsníka<sup>3</sup> u muža bez ohľadu na vek v čase diagnózy.

(1) Do testovania sa zaraďuje **jedinec s verifikovanou malignitou prsníka<sup>3</sup> / ovárií<sup>4</sup> / prostaty<sup>5</sup> / pankreasu<sup>6</sup> bez ohľadu na rodinnú anamnézu**, ak spĺňa aspoň jedno z uvedených kritérií:

- a) malignita prsníka<sup>3</sup> do dovŕšenia 45. roku,
- b) bilaterálna / duplicitná malignita prsníka<sup>7</sup>, prvé ochorenie do dovŕšenia 50. roku,
- c) medulárny a atypický medulárny karcinóm prsníka do dovŕšenia 60. roku,
- d) malignita prsníka<sup>7</sup> s triple negativitou (negativita receptorov ER, PR a HER2) do dovŕšenia 60. roku,
- e) malignita prsníka<sup>7</sup> u muža bez ohľadu na vek,
- f) malignita prsníka<sup>7</sup> do dovŕšenia 50. roku, ak nie je známa alebo je limitovaná informatívnosť rodinnej anamnézy,
- g) všetky invazívne nemucinózne malignity ovária / tuby epiteliálneho pôvodu, primárny peritoneálny karcinóm,
- h) adenokarcinóm pankreasu,
- i) metastatický karcinóm prostaty,
- j) osoby s onkologickým ochorením, u ktorých je vyšetrenie vybraných génov indikované z dôvodu možnosti využitia personalizovanej terapie.<sup>8</sup>

Do DNA testovania sa zaraďujú **asymptomatickí jedinci/onkologickí pacienti, ktorí nespĺňajú uvedené indikačné kritériá**, ak majú  $\geq 1$  prvostupňového príbuzného, ktorý spĺňa vyššie uvedené kritériá a samotného pacienta nie je možné vyšetriť.

---

<sup>3</sup> invazívne malignity a duktálny karcinóm in situ

<sup>4</sup> malignity ovária, tuby a primárny peritoneálny karcinóm; nádory s nízkym malígnym potenciálom (borderline tumory) a mucinózny ovariálny karcinóm sa nepovažujú za BRCA-asociované

<sup>5</sup> high-grade (Gleason skóre  $\geq 7$ ) alebo metastatický adenokarcinóm

<sup>6</sup> adenokarcinóm

<sup>7</sup> invazívne malignity a duktálny karcinóm in situ

<sup>8</sup> napr. PARP-inhibítory, platinové deriváty

- (2) Do prediktívneho genetického testovania sa tiež zaraďujú **pokrvní príbuzní nositeľa známeho patogénneho / potenciálne patogénneho variantu.**
- (3) Testovaniu sa zvyčajne podrobujú osoby **po dovŕšení 18. roku.** Výnimkou sú rodiny, kde sa malignita vyskytla pred dosiahnutím tejto vekovej hranice, alebo situácie, kedy by genetický nález ovplyvnil ďalší manažment pacienta.
- (4) V prípade ovariálneho karcinómu, ak nebol potvrdený kauzálny zárodočný variant *BRCA1/BRCA2*, nasleduje vyšetrenie somatických mutácií z nádorového tkaniva z dôvodu možnosti využitia PARP-inhibítorov v onkologickej terapii.
- (5) Genetické testovanie je podľa ods. 1 až 6 tohto článku indikované ako zdravotný dôvod.

## 7. Kompetencie realizovania testovania

Odbornosti:

062 – Lekárska genetika

239 – Laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike

## 8. Úvod

Syndróm hereditárneho karcinómu prsníka, vaječníkov a pankreasu a spája sa so zvýšeným celoživotným rizikom vzniku karcinómu prsníka u oboch pohlaví, karcinómu vaječníkov (vrátane karcinómu tuby a primárneho peritoneálneho karcinómu) a karcinómu prostaty, v nižšej miere s rizikom vzniku karcinómu pankreasu a malígneho melanómu (najmä v asociácii s variantmi génu *BRCA2*). Miera odhadovaného rizika sa líši v závislosti od konkrétneho génu a skúmanej populácie, vo všeobecnosti sa udáva 41-90% celoživotné riziko vzniku karcinómu prsníka (pričom zvýšené je aj riziko vzniku kontralaterálneho karcinómu a 5-ročnej rekurencie) a 8-62% celoživotné riziko karcinómu ovária. U mužov je odhadované 7-8% riziko vzniku karcinómu prsníka v prípade mutácií génu *BRCA2*, a 1,2% v prípade mutácií génu *BRCA1*[2]. Kumulatívne riziko vzniku karcinómu prostaty do 65. roku je cca. 8,6% pri mutáciách *BRCA1* a 15% pri mutáciách *BRCA2* [3].

Pre syndróm hereditárneho karcinómu prsníka, vaječníkov a pankreasu je tiež charakteristický vznik malignít v mladšom veku v porovnaní so sporadickými formami, vznik multifokálnych alebo bilaterálnych tumorov a koincidencia s inými malignitami (typická je napr. kombinácia karcinómu prsníka a vaječníkov alebo karcinómu prsníka a pankreasu) [4,5].

*BRCA*-asociované karcinómy prsníka sú oproti sporadickým tumorom častejšie „triple negatívne“ (tj. vykazujú negatívitu expresie ER, PR a HER2), pričom *BRCA1*-mutované tumory sú asociované s medulárnymi črtami a vyšším gradingom. *BRCA*-asociované malignity ovária (tuby) sú typicky serózne adenokarcinómy s vysokým gradingom [3].

Genetickému testovaniu Syndrómu hereditárneho karcinómu prsníka, vaječníkov a pankreasu musí predchádzať genetická konzultácia u lekára špecialistu – lekárskeho genetika. Indikačné obmedzenie uvedeného vyšetrenia je tak vyhradené pre odbornosť Lekárska genetika (062).

Tento štandardný diagnostický a terapeutický laboratórny postup zahŕňa:

- (1) **indikačné kritériá pre analýzu génov** asociovaných so Syndrómom hereditárneho karcinómu prsníka, vaječníkov a pankreasu a klinický manažment pacientov s potvrdeným zárodočným patogénnym DNA variantom týchto génov,
- (2) **popis procesu laboratórnej diagnostiky,**
- (3) **definíciu rozsahu laboratórnej správy,**
- (4) **definíciu minimálnych laboratórnych štandardov.**

## 9. Klasifikácia testov

Genetické laboratórne testovanie skupiny génov asociovaných so Syndrómom hereditárneho karcinómu prsníka, vaječníkov a pankreasu je založené na identifikácii DNA variantov v asociovaných génoch, a to príslušnými technikami molekulárnej analýzy (metódy PCR amplifikácie, priamej sekvenčnej analýzy, MPS analýzy, MLPA, príp. iné) ako aj zodpovedajúcimi bioinformatickými analýzami.

## 10. Proces diagnostiky – odporúčania (minimálny štandard)

Proces diagnostiky je v kontexte s aktuálnym klinickým ŠDTP **ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ POSTUP PRI SYNDRÓME HEREDITÁRNEHO KARCINÓMU PRSNÍKA, VAJEČNÍKOV A PANKREASU** a medzinárodnými štandardami ACGS a ACMG pre sekvenačnú analýzu a interpretáciu variantov [7, 8,9].

- (1) Pri podozrení na Syndróm hereditárneho karcinómu prsníka, vaječníkov a pankreasu sa rutinne testuje skupina (panel) príslušných asociovaných génov.  
U pacientov, ktorí spĺňajú uvedené vyšetrovacie kritériá molekulárno-genetickej diagnostiky je indikované testovanie panelu génov, ktorý obsahuje minimálne nasledovné gény: *BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, NBN, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53*. Rozsah molekulárno-genetického testovania určuje klinický genetik na základe posúdenia rodinnej anamnézy s prihliadnutím na výskyt onkologických ochorení v rodine.  
Rozsah molekulárno-genetického vyšetrenia je limitovaný frekvenciou výskytu patogénnych DNA variantov v jednotlivých génoch,
- (2) u pacientok s high-grade seróznym epiteliálnym karcinómom vaječníkov je v prípade nepotvrdenia prítomnosti patogénnych zárodočných variantov *BRCA1, BRCA2* génov indikované, vzhľadom na možnosť liečby PARP inhibítormi, genetické testovanie somatických mutácií týchto génov v DNA nádorového tkaniva,
- (3) molekulárno-genetické vyšetrenie indikuje lekárskeho genetik<sup>9</sup>, a to na základe indikačných kritérií podľa Čl. 8 tohto štandardného postupu. Pacienta k lekárskeму genetikovi<sup>1</sup> odporúča všeobecný lekár, resp. lekár špecialista<sup>1</sup>, spravidla klinický onkológ, gynekológ a pôrodník, radiológ, chirurg,
- (4) pred samotným vyšetrením proband absolvuje genetickú konzultáciu, v rámci ktorej je podrobne, jasne a zrozumiteľne oboznámený s podstatou, možnosťami, ale aj s limitáciami molekulárno-genetického testovania. Súčasťou genetickej konzultácie je analýza rodinnej anamnézy, so zameraním na zachytenie ďalšie osoby s podozrením na dedičný pôvod ochorenia, ako aj súvisiacich asociovaných malignít v rodine,
- (5) na odber biologického materiálu a samotné molekulárno-genetické vyšetrenie dáva pacient písomný informovaný súhlas<sup>10</sup>,
- (6) laboratórna molekulárno-genetická analýza asociovaných génov podľa záverov genetickej konzultácie,
- (7) vyhodnotenie a interpretácia výsledkov testovania laboratórnym diagnostikom pre potreby lekárskeho genetika,
- (8) vyšetrenie identifikovaných DNA variantov u príbuzných na základe požiadaviek klinického genetika,

---

<sup>9</sup>) § 3 nariadenia vlády SR č. 513/2011 Z. z. o používaní profesijných titulov a ich skratiek viazucich sa na odbornú spôsobilosť na výkon zdravotníckeho povolania.

<sup>10</sup>) § 6 zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.

- (9) pri molekulárno-genetickej DNA analýze asociovaných génov sa uplatňujú tieto **kvalitatívne kritériá laboratórneho testovania**:
- senzitivita a špecificita použitej metódy je na úrovni 99%, preferenčne s použitím technológií priameho sekvenovania alebo MPS,
  - molekulárno-genetická analýza prebieha primárne zo vzorky periférnej krvi (v prípade, že sa pacient podrobil alogénnej transplantácii, sa analýza uskutoční z kultivovaných fibroblastov, ak nie sú k dispozícii, alternatívou je ster z bukálnej sliznice),
  - testujú sa všetky kódujúce exónové a príľahlé intrónové oblasti (minimálne +/- 5 bp) s ohľadom na známe publikované patogénne varianty, ktoré sú popisované vo väčšej vzdialenosti od exónov,
  - testujú sa veľké génové prestavby minimálne týchto génov: *BRCA1*, *CHEK2*,
  - v prípade identifikovania DNA variantov triedy patogenicity 4, 5 overí sa nález priamym DNA sekvenovaním,
  - interpretácia triedy patogenicity DNA variantov prebieha v súlade s aktuálnymi ACMG odporúčaniami,
  - pri analýze DNA z nádorového tkaniva sa uvádzajú/interpretujú len varianty s frekvenciou  $\geq 5\%$
  - v prípade identifikovania DNA variantov triedy patogenicity 4, 5 sa uskutočňuje ich opakovaná verifikácia priamym DNA sekvenovaním z nezávislého odberu (platí pri analýze DNA z krvi),
  - pri použití technológie MPS je minimálna hĺbka čítania príslušnej bázy v danej oblasti génu v prípade zárodočného variantu 25, a v prípade somatického variantu 500.

### 10.1. Odôvodnenie testovania

Incidencia výskytu karcinómu prsníka, vaječníkov a pankreasu celosvetovo narastá.

Včasná diagnostika ochorenia v jeho počiatočnom štádiu je základom úspešnosti liečby a nastavenia správneho manažmentu pacienta. Identifikácia osôb, ktoré sú nosičmi patogénneho variantu v niektorom z génov, ktoré výrazne zvyšuje riziko vzniku ochorenia v porovnaní s bežnou populáciou umožní:

- nastaviť frekvenciu, rozsah a vek začatia klinických vyšetrení, čo výrazne zvýši pravdepodobnosť záchytu ochorenia v jeho počiatočnom štádiu,
- zvážiť možnosť profylaktických opatrení (mastektómia, adnexektómia, príp. iné riziko redukujúce opatrenia),
- identifikácia ďalších asymptomatických členov rodiny v riziku,
- personalizovanú terapiu (PARP inhibítory pre nositeľov patogénnych variantov v génoch *BRCA1* a *BRCA2*)[6].

### 10.2. Laboratórny algoritmus

- vstupná genetická konzultácia a informovaný súhlas,
- odber biologického materiálu,
- príjem materiálu v diagnostickom laboratóriu,
- izolácia DNA/RNA a kvantifikácia,
- laboratórne testovanie DNA variantov vo vyšetrovaných génoch (SNV, CNV),
- vyhodnotenie a interpretácia výsledkov laboratórneho testovania,
- report laboratórneho diagnostika lekárskeho genetikovi,
- záverečná genetická konzultácia,
- návrh ďalšieho manažmentu a dispenzarizácie pacienta,

### 10.3. Dokumentácia a oznamovanie výsledkov

Laboratórny diagnostik podľa tohto štandardného diagnostického postupu interpretuje výsledok molekulárno-genetického testovania lekárskeho genetikovi.

**Laboratórna správa** o výsledku molekulárno-genetickej DNA analýzy obsahuje:

- (1) dátum prevzatia vzorky,
- (2) dátum začatia a ukončenia molekulárno-genetického DNA testovania,
- (3) typ prijatej vzorky (periférna krv, kultivované fibroblasty, bukálny ster),
- (4) meno, priezvisko, odtlačok pečiatky, podpis a adresa odosielajúceho všeobecného lekára alebo lekára špecialistu,
- (5) meno, priezvisko a rodné číslo vyšetrovaného probanda,
- (6) unikátne laboratórne identifikačné poradové číslo DNA vzorky,
- (7) stručný záznam o rodinnej a osobnej anamnéze,
- (8) rozsah vyšetrenia (vyšetrené gény a exóny),
- (9) použitá diagnostická metóda, príp. jej citlivosť,
- (10) použitá referenčná sekvencia a nomenklatúra mutácií, používať nomenklatúru podľa HGVS
- (11) odkaz na použité mutačné databázy, príp. predikčné softvéry,
- (12) výsledok testovania, t.j. výpis identifikovaných DNA variantov triedy patogenicity 3, 4, 5 v rozsahu analyzovaných génov, a to v nukleotidovom a zároveň proteínovom formáte,
- (13) interpretácia jednotlivých typov variantov na základe aktuálnych ACMG odporúčaní
- (14) jednoznačný záver vyšetrenia,
- (15) meno, priezvisko, odtlačok pečiatky a podpis laboratórneho diagnostika.

#### 10.4 Minimálne materiálo-technické zabezpečenie

Minimálne technické zabezpečenie laboratória vykonávajúceho molekulárno-genetickú analýzu pozostáva:

- (1) genetický analyzátor na platforme priameho DNA sekvenovania a analyzátor na platforme MPS,
- (2) termocykler,
- (3) zariadenie na stanovenie koncentrácie a čistoty DNA,
- (4) elektroforetická aparatura a fotodokumentačné zariadenie,
- (5) malé laboratórne prístroje a zariadenia (centrifúga, termoblok, sady pipiet, atď).

#### 10.5. Minimálne personálne zabezpečenie

- (1) Testovanie génov asociovaných so Syndrómom hereditárneho karcinómu prsníka, vaječníkov a pankreasu sa vykonáva v laboratóriu molekulovej genetiky, na území Slovenskej republiky, ktoré spĺňa nasledovné kritériá:
  - a) vykonáva molekulárno-genetické testovanie minimálne piatich geneticky podmienených chorôb sekvenačnou analýzou,
  - b) minimálne raz za 2 roky sa zapája do medzinárodnej kontroly kvality, minimálne pre gény *BRCA1*, *BRCA2* s využitím postupov MPS analýzy
  - c) Ak laboratórium poskytuje analýzu somatických variantov génov *BRCA1* a *BRCA2* v súvislosti s personalizovanou terapiou absolvuje medzinárodnú kontrolu kvality zameranú na analýzu DNA z nádorového tkaniva. V prípade využitia analýzy panelov génov je laboratórium povinné zapojiť sa do externej kontroly kvality pokrývajúcej aj použitie priameho DNA sekvenovania.
  - d) Disponuje odborným personálom:
    1. laboratórny diagnostik so špecializáciou v odbore Laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike, resp. v odbore Lekárska genetika, s minimálne 3-ročnou praxou po ukončení špecializačného štúdia, ktorý je zodpovedný za analýzu, vyhodnotenie a interpretáciu variantov identifikovaných DNA sekvenovaním a vypracovanie záverečnej laboratórnej správy,
    2. laboratórny diagnostik s minimálne 3-ročnou praxou v odbore Laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike a zdravotníckym laborantom s 3-ročnou laboratórnou praxou pod dohľadom laboratórneho diagnostika s vyššie uvedeným odborným vzdelaním,
    3. alebo pracovník s rovnocenným verifikovaným odborným vzdelaním nadobudnutým mimo územia SR.

- (2) Genetická konzultácia syndrómu hereditárneho karcinómu prsníka, vaječníkov a pankreasu sa uskutočňuje v špecializovanej ambulancii lekárskej genetiky a vykonáva ju lekár so špecializáciou v odbore Lekárska genetika.

### **11. Interpretácia výsledkov**

- (1) interpretáciu výsledkov laboratórnej molekulárno-genetickej analýzy uskutočňuje laboratórny diagnostik smerom k lekárskeму genetikovi,
- (2) následne lekársky genetik oznamuje pacientovi alebo jeho zákonnému zástupcovi výsledok z testovania osobne v rámci genetickej konzultácie,
- (3) odosielajúci lekár špecialista je o výsledku testovania informovaný na základe písomného vyžiadania výsledkov z molekulárno-genetického vyšetrenia,

### **12. Odhadované náklady**

Odhadované náklady na laboratórne testovanie:

Cena analýzy: agregovaný výkon

Cena zahŕňa analýzu na úrovni substitúcie, inzercii, delécie a veľkých génových prestavieb, vrátane ich overenia priamym (Sangerovým sekvenovaním).

Cena výkonu zahŕňa : materiálne náklady na reagenty a spotrebný materiál, náklady na prístrojové vybavenie genetického laboratória, mzdy laboratórnych pracovníkov, prevádzkové náklady pracoviska- réžia.

### **13. Ďalšie odporúčania**

Ďalší manažment pacienta s geneticky potvrdenou predispozíciou k onkologickým ochoreniam zabezpečujú príslušní lekári špecialisti (napr. chirurg, onkológ, gynekológ, radiológ) podľa liečebno-preventívneho plánu, ktorý navrhuje lekársky genetik na základe výsledkov genetického testovania a osobnej a rodinnej anamnézy pacienta. V individuálnom prípade potreby je možnosť využitia podpornej terapie zo strany klinického psychológa.

### **14. Doplnkové otázky manažmentu pacienta**

V prípade nálezu patogénneho variantu vo vyšetrovaných génoch (okrem *BRCA1/2*) analyzovaných v rámci testovania panelu génov odkazujeme klinické sledovanie pacientov na aktuálne verzie nasledovných smerníc:

National Comprehensive Cancer Network, „Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, and Pancreatic - Version 1.2020“ [2]

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

National Comprehensive Cancer Network – Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2019 [1]

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

Indikácia terapeutického/profylaktického chirurgického výkonu na základe genetického nálezu by mala byť schválená multidisciplinárnou komisiou v prítomnosti klinického onkológa, chirurga, gynekológa, rádiológov a klinického genetika.

### **15. Alternatívne odporúčania**



Pacienti, ktorí spĺňajú indikačné kritériá a ktorí už v minulosti podstúpili genetické vyšetrenie limitovaného rozsahu (napr. vyšetrený bol len jeden gén, resp. nedostatočný počet génov, a/alebo chýba analýza veľkých genómových prestavieb (delécií/duplikácií exónov)) môžu byť indikovaní na genetické testovanie ďalších génov v súlade s platnou smernicou:

National Comprehensive Cancer Network, „Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, and Pancreatic - Version 1.2020“ [2].

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

#### **16. Špeciálny doplnok štandardu**

National Comprehensive Cancer Network – Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2019 [1].

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

National Comprehensive Cancer Network, „Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, and Pancreatic - Version 1.2020“ [2].

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

#### **17. Odporúčania pre ďalší audit a revízia štandardu**

Vzhľadom na rýchly rozvoj vedomostí a klinických poznatkov v oblasti genetiky v zmysle rozširovania rozsahu diferenciálno-diagnostických genetických vyšetrení a úprav liečebno-preventívneho manažmentu u nositeľov zárodočných patogénnych resp. potenciálne patogénnych DNA variantov je na základe najnovších poznatkov nevyhnutná revízia štandardu 1x 2 roky.

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu po 2 rokoch a následne pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente tohto ochorenia, tak skoro ako je známy klinický účinok a možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

#### **18. Literatúra**

1. National Comprehensive Cancer Network – Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2019 ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf))
2. National Comprehensive Cancer Network, „National Comprehensive Cancer Network – Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 1.2020,“ ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf))
3. <http://gco.iarc.fr/today/>
4. „National Cancer Institute, BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing,“ [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>.
5. Petrucelli, „BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer,“ [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>.

6. Helleday, T., Clinical Strategies for PARP Inhibitors beyond Homologous Recombination Deficiency. *J Med Oncol.* 2018; 1:2-3
7. Association fo Clinical genetic Science, Practice guidelines for sanger sequencing analysis and interpretation. ACGS 2016. Avaliable from:  
[http://www.acgs.uk.com/media/1025065/acgs\\_sanger\\_sequencing\\_bpg\\_update\\_2016.pdf](http://www.acgs.uk.com/media/1025065/acgs_sanger_sequencing_bpg_update_2016.pdf)
8. Rehm, H.L. et al., ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Gen. Med.* 2013; 15:733-747
9. Richards, S. et al., Standars and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, *Gen. Med.* 2015; 17:405-424