

Hereditárna predispozícia na rakovinu prsníka

MUDr. Veronika Urbán

Oddelenie lekárskej genetiky, Národný onkologický ústav, Bratislava

Genetická diagnostika predispozície na rakovinu prsníka je v bežnej klinickej praxi zameraná na monogénové onkogenetické syndrómy s hlavným cieľom primárnej a sekundárnej prevencie onkologických ochorení. Mnohé genetické nálezy však predstavujú aj možnosť personalizovanej (systémovej/chirurgickej) liečby onkologického pacienta. Článok sa venuje najmä génom asociovaným s opravou DNA pomocou homolognej rekombinácie a ponúka prehľad najčastejších situácií, kedy je u pacientov s rakovinou prsníka potrebná genetická konzultácia.

Kľúčové slová: genetické vyšetrenie, rakovina prsníka, onkogenetické syndrómy, predispozícia na rakovinu

Hereditary breast cancer predisposition

Genetic testing for breast cancer predisposition in the clinical setting is focused on monogenic syndromes with the main aim of primary and secondary prevention of malignancies. Many of these genetic defects also open the possibility of personalised (systemic or surgical) treatment of the oncologic patient. This article is focused on genes associated with homologous recombination repair and offers an outline of the most common situations, when genetic counselling for patients with breast cancer is indicated.

Key words: genetic testing, breast cancer, oncogenetic syndromes, cancer predisposition

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(2):100-104

Úvod

Predispozícia na rakovinu prsníka, resp. na rakovinu všeobecne, je podmienená konštitučnými a získanými genetickými zmenami rôznej penetrancie v rôznom pomere – vo väčšine prípadov ide o kombináciu mnohých genetických variantov, ktoré majú jednotlivito malý klinický efekt. Štúdie skúmajúce výskyt malignít u mono- a dizygotických dvojčiat v prípade rakoviny prsníka poukazujú na relatívne vysokú mieru heritability (31 %), čo znamená, že vrodené genetické zmeny majú významný podiel na populačnej variácii v miere rizika vzniku tohto ochorenia (1).

Približne 10 % prípadov rakoviny prsníka sa spája s tzv. monogénovou predispozíciou na onkologické ochorenia (2), v týchto prípadoch je zvýšené riziko vzniku rakoviny zásadným spôsobom podmienené konštitučnou mutáciou (patogénnym variantom) jedného, resp. malého počtu génov, pričom environmentálne faktory a iné konštitučné a získané genetické zmeny len modifikujú klinický prejav (fenotyp). Tieto „modulátory“ sú príčinou toho, že mutácia určitého génu sa môže prejavovať rôzne aj v rámci jednej rodiny (napr. výskyt odlišných typov rakoviny a nástup ochorenia v inom veku u nositeľov identickej mutácie). Dedičnosť je v týchto prípadoch, až na

ojedinelé výnimky, autozómovo dominantná (t. j. ochorenie sa manifestuje bez ohľadu na pohlavie u heterozygotov – nositeľov jednej mutovanej a jednej plne funkčnej alely).

Najčastejšou monogénovou príčinou predispozície na rakovinu prsníka sú mutácie niektorého z génov asociovaných s opravou dvojlákových zlomov DNA (v literatúre často označované ako „HR“ alebo „HRR“ – gény podľa anglického názvu „homologous recombination repair“) – patria sem gény BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, CHEK2, NBN, RAD51C, RAD51D a mnohé ďalšie. HRR-deficientné nádorové bunky vykazujú zvýšenú senzitivitu na mutagény navodzujúce dvojlákové zlomy (napr. chemoterapeutiká na báze platiny alebo mitomicyn C), zároveň sa typicky spájajú s up-reguláciou iných (menej precíznych) opravných mechanizmov, ako napr. opravy jednovlákových zlomov DNA pomocou PARP-enzýmov. Inhibícia tohto alternatívneho reparačného systému pri súčasnom defekte HRR preto môže navodiť tzv. syntetickú letalitu – smrteľnú kombináciu genetických lézií, ktoré pre nádorovú bunku jednotlivito letálne nie sú. Tieto poznatky sú základom využitia PARP-inhibítorov v liečbe čoraz širšieho spektra HRR-deficientných malignít vrátane karcinómu prsníka – zatiaľ najmä

u pacientov s konštitučnou/somatickou BRCA-mutáciou. Defekt opravy dvojlákových zlomov môže byť zároveň prediktívnym markerom pre senzitivitu na platinové chemoterapeutiká.

Okrem možnosti personalizovanej liečby je diagnostika onkogenetických syndrómov významná aj z hľadiska primárnej a sekundárnej prevencie rakoviny, čo je vzhľadom na zvýšené riziko viacerých primárnych malignít dôležité nielen pre zdravých nositeľov mutácie, ale aj pre onkologických pacientov s potenciálne kurabilným základným ochorením.

Genetická konzultácia

Genetickému vyšetreniu by mala predchádzať genetická konzultácia (2), o ktorú môže požiadať lekár akejkoľvek odbornosti (najčastejšie je to onkológ, chirurg, gastroenterológ alebo gynekológ). V rámci tejto úvodnej konzultácie sa zhodnotí detailná osobná a rodinná anamnéza a objektívny fyzikálny nález, a v prípade, že je diagnostika indikovaná, odoberie sa biologický materiál (najčastejšie periférna krv) na vyšetrenie s písomným súhlasom pacienta. Dôležitou súčasťou konzultácie je aj zrozumiteľné vysvetlenie podstaty, významu, priebehu, výhod a nevýhod genetických vyšetrení a možný vplyv výsledkov na ďalšiu liečbu a manažment pacienta a rodinu.

Tabuľka 1. Indikácia genetickej konzultácie**Konzultácia je potrebná u pacientky/pacienta s malignitou prsníka^a, ak je splnený aspoň jeden bod:**

Bez ohľadu na rodinnú anamnézu:

- vek ≤ 45 rokov v čase diagnózy
- vek ≤ 60 rokov a ER-, PR-, HER2-negatívny („triple negatívny“) karcinóm
- multiplicitná malignita (≥ 2 primárne synchronne/asynchronne nádory prsníka, resp. nádory rôzneho origa)
- muž s malignitou prsníka

Ak je v rodinnej anamnéze (1.- a 2.-stupňový príbuzní^b) prítomný aspoň jeden ďalší prípad:

- malignity^a prsníka vo veku ≤ 50 rokov v čase diagnózy
- malignity ovária (bez ohľadu na vek)
- karcinóm prostaty (bez ohľadu na vek)
- karcinóm pankreasu (bez ohľadu na vek)

Vysvetlivky: ^a duktálny karcinóm in situ, invazívne karcinómy, sarkómy

^b 1-stupňový príbuzní: rodičia, súrodenci, deti;
2-stupňový príbuzní: tety, ujovia, starí rodičia

Po ukončení diagnostiky je najvhodnejšia opätovná osobná konzultácia s pacientom, pri ktorej genetik vysvetlí výsledky vyšetrení, navrhne ďalší postup a v prípade nálezu kauzálnej mutácie aj možnosť prediktívneho testovania príbuzných.

Veľmi dôležité je, že genetickej diagnostika začína od onkologického pacienta – až na základe jeho výsledkov sa následne rozhoduje o potrebe genetickej vyšetrenia zdravých príbuzných. Vyšetrenie neonkologického pacienta bez predchádzajúceho vyšetrenia príbuzného s rakovinou prináša potenciálne významné limitácie pri interpretácii genetickej analýzy (2) – túto možnosť preto volíme zriedkavo, v závislosti od rodinnej anamnézy.

Tabuľka 1 sumarizuje najčastejšie situácie, kedy je v súvislosti s rakovinou prsníka potrebná genetickej konzultácia – detailný prehľad všetkých možných scenárov, kedy je genetickej vyšetrenie indikované, je nad rámec článku. V prípade nejasností/pochybností je najlepšie kontaktovať genetika.

Hodnotenie genetickej podmienenej rizika a indikácia vyšetrení je dynamický proces a môže sa časom zmeniť, napr. v prípade, že sa v rodine (resp. u pacienta) vyskytnú ďalšie onkologické ochorenia, dôjde k zmenám oficiálnych kritérií testovania alebo sa technické možnosti diagnostiky rozšíria. Príkladom sú pacientky s rakovinou prsníka, u ktorých sa

Tabuľka 2. Výhody a nevýhody NGS-analýzy multigénových panelov pri onkogenetických syndrómoch

| Výhody | Nevýhody |
|--|---|
| Rozsah: • analýza veľkého počtu génov • ideálny nástroj na diferenciálnu diagnostiku | Rozsah: • chýba štandardizácia zloženia panelov • analýza málo známych génov → otázna relevancia nálezu mutácie, absencia odporúčaní pre manažment • analýza high-risk génov, ktorých mutácia nekorešponduje s anamnézou pacienta → problematická interpretácia a návrh manažmentu • počtom analyzovaných génov sa zvyšuje šanca nálezu VUS |
| rýchly technologický vývoj, rýchle rozširovanie možností vyšetrenia | translácia nových poznatkov do klinickej praxe nezodpovedá rýchlosti technologického vývoja |
| vysoká efektivita, rýchlosť | náročná post-analytická fáza → vyžaduje personál s vysokošpecializovaným vzdelaním |
| cena | úhrada zdravotnou poisťovňou môže byť problematická pre chýbajúce indikačné kritériá pre panely rôzneho rozsahu/zloženia |

Vysvetlivky: VUS – variant s neznámym klinickým efektom

predpokladá hereditárna záťaž a v minulosti už absolvovali genetickej vyšetrenie nedostatočného rozsahu s negatívnym záverom (napr. mali vyšetrené len BRCA-gény) – v týchto prípadoch je vhodné genetickej konzultáciu zopakovať a doplniť vyšetrenie relevantných génov. Opätovná konzultácia a úprava preventívneho plánu môže byť vhodná aj v prípade, že kauzálna mutácia bola u pacientky potvrdená pred mnohými rokmi, pretože odporúčania, ktoré pôvodne dostala, už vo svetle nových poznatkov a medzinárodných odporúčaní nemusia byť aktuálne/úplné – týka sa to najmä BRCA- a TP53-pozitívnych pacientok (ale napríklad aj pacientov s Lynchovým syndrómom alebo familiárnou adenomatóznou polypózou).

Diagnostika

Metódou voľby pri diferenciálnej diagnostike predispozície na rakovinu prsníka je veľkokapacitné sekvenovanie novej generácie (NGS), ktoré umožňuje analýzu viacerých génov súčasne v relatívne krátkom čase z malého množstva biologického materiálu. Táto metóda je preferovaná najmä vzhľadom na to, že veľa genetickej porúch, ktoré pri tejto diagnóze prichádzajú do úvahy (najmä tie najčastejšie), má veľmi podobný klinický obraz.

Samozrejme, v prípade, že na základe anamnézy je vysoko pravdepodobný konkrétny onkogenetický syndróm, resp. do úvahy prichádza malý počet kandidátnych génov, môže sa zvoliť samostatná analýza konkrétneho génu (napr. „klasická“ prezentácia neurofibromatózy typu 1, Li-Fraumeni syndróm alebo hereditárneho difúzneho karcinómu žalúdka).

Jedna z nevýhod multigénových panelov spočíva v tom, že neexistuje štandardizácia ich zloženia pre jednotlivé onkologické ochorenia. Dostupné panely sa líšia v počte aj selekcii konkrétnych génov, pričom prevažujú „univerzálne“ zostavy zahŕňajúce desiatky až stovky génov asociovaných s najrôznejšími klinickými jednotkami vrátane takých génov, o ktorých máme minimálne klinické údaje. Diagnostická úvaha pri indikácii panelovej diagnostiky by preto mala byť rovnaká, ako pri vyšetrení samostatných génov – t. j. prioritou je výber analýz, ktorých výsledok bude mať vplyv na ďalší manažment pacienta a jeho rodiny (2). Stručný súhrn výhod a nevýhod onko-panelov z pohľadu klinickej praxe je uvedený v tabuľke 2. V tabuľke 3 je zhrnutá aktuálne používaná klasifikácia genetickej analýz. Klinický prejav vybraných onkogenetických syndrómov asociovaných s rakovinou prsníka sumarizuje tabuľka 4.

BRCA1, BRCA2

Gény BRCA1 a BRCA2 sú tumor-supresorové gény, ktorých proteínové produkty fungujú v odlišných fázach odpovede na poškodenie a následnej opravy DNA a podieľajú sa na udržiavaní genómovej integrity.

Monoalelické zárodočné mutácie génov BRCA1 a BRCA2 sa spájajú najmä so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny prsníka u oboch pohlaví, prostaty, vaječníkov (vrátane primárneho peritoneálneho karcinómu a karcinómu tuby) a exokrinného karcinómu pankreasu (2). Celoživotné riziko vzniku rakoviny prsníka sa u žien odhaduje na 70 % (3), u mužov na 7 – 8 % (BRCA2), resp. 1 % (BRCA1) (2).

BRCA-asociované malignity vznikajú väčšinou v mladšom veku

Tabuľka 3. Klasifikácia genetických nálezov podľa ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) (25)

| | | |
|--|--|---|
| 5/5: Patogénny variant | Variant priamo prispieva k rozvoju ochorenia. | Manažment podľa príslušných odporúčaní pre daný gén. |
| 4/5: Pravdepodobne patogénny variant | Variant je s vysokou pravdepodobnosťou (> 90 %) kauzálny, existuje malá šanca, že nové poznatky posunú variant do nižšej kategórie. | Manažment ako pri patogénnom variante. |
| 3/5: Variant s neznámym klinickým efektom (VUS) | Nie je jednoznačne stanovený klinický efekt; nové poznatky môžu klasifikáciu zmeniť. | Vo výsledkovej správe sa uvádza často len v prípade high-risk génov; nie je indikáciou na zmenu manažmentu. |
| 2/5: Pravdepodobne benígny variant | Variant s vysokou pravdepodobnosťou (> 90 %) nesúvisí s ochorením, existuje malá šanca, že nové poznatky posunú variant do vyššej kategórie. | Vo výsledkovej správe sa neuvádza. |
| 1/5: Benígny variant | Kauzálna súvislosť s ochorením nebola potvrdená. | Vo výsledkovej správe sa neuvádza. |

v porovnaní so sporadickými nádormi, typicky pred 50. rokom života, charakteristické sú mnohopočetné primárne malignity, najmä bilaterálny/multiplicitný karcinóm prsníka a kombinácia karcinómu prsníka a vaječníkov. V mnohých rodinách je prítomná tzv. anticipácia, t. j. čoraz skorší nástup ochorenia v generáciách nasledujúcich po sebe, čo však môže súvisieť aj s environmentálnymi faktormi a odlišnou životosprávou, napr. užívaním kontraceptív a obezitou (2).

BRCA-asociované karcinómy prsníka v porovnaní so sporadickými nádormi vykazujú odlišné histopatologické aj biologické vlastnosti. V prípade oboch génov je najčastejší histologický typ invazívny duktálny karcinóm. BRCA1-mutácie sa spájajú s častejším výskytom medulárneho karcinómu, negativitou estrogénových (ER), progesterónových (PR) a HER2-receptorov, resp. triple negativitou, prevažuje vysoký grading. Výskyt invazívneho lobulárneho karcinómu je ojedinelý. V prípade BRCA2-mutácií je, naopak, častejší výskyt lobulárneho a tubulárneho karcinómu a prevažuje ER- a PR-pozitivita, pričom vekom stúpa frekvencia ER-negativity (4). Porovnanie profilu gémovej expzie sporadických a BRCA-asociovaných karcinómov v rámci testu Oncotype DX preukázalo výrazne nižšie zastúpenie nízkeho RS („recurrence score“) a častejší výskyt vysokého RS v prípade BRCA-pozitivity, čo naznačuje horšie biologické vlastnosti týchto nádorov (5, 6).

PALB2

Proteín PALB2 zohráva kľúčovú úlohu pri oprave DNA pomocou HR interakciou s proteínmi BRCA1 a BRCA2. Absencia/dysfunkcia PALB2 vedie k nesprávnemu nasadeniu BRCA2 a RAD51 na oblasť dvojvláknového zlomu, čo zneвозмоžní jeho precíznu opravu (7).

Medzi PALB2-asociované malignity patrí rakovina prsníka u oboch pohlaví, ovariálny karcinóm a exokrinný adenokarcinóm pankreasu. Približne 0,6 – 3 % žien s rakovinou prsníka je nositeľkou monoalelickej mutácie génu PALB2 (2).

Štúdia Yanga a i. (doteraz najväčšia svojho druhu zahŕňajúca viac ako 17 000 ľudí z 524 rodín) publikovaná v decembri 2019 skúmala absolútne (celoživotné kumulatívne) riziko vzniku rakoviny u nositeľov PALB2-mutácií. Kumulatívne riziko vzniku rakoviny prsníka do 80. roku života pre ženu bez rakoviny prsníka u matky a maternálnej starej mamy je približne 53 %, pričom môže dosiahnuť až 76 % u ženy s dvomi prvostupňovými príbuznými s rakovinou prsníka (8). Tieto čísla sú vyššie, než sa na základe doterajších poznatkov predpokladalo a dosahujú úroveň rizika u BRCA-pozitívnych žien. V súvislosti s profylaktickou bilaterálnou mastektómiou odporúčania nie sú jednotné – smernice ESMO (European Society for Medical Oncology) ju odporúčajú zväziť (9), aktuálne americké smernice NCCN (National Comprehensive Cancer Network) odporúčajú každý prípad po-

súdiť individuálne, pretože zatiaľ nemáme dostatok údajov o benefite mastektómie (2).

TP53

Gén TP53, nazývaný aj „strážca genómu“, kóduje transkripčný faktor, ktorý je aktivovaný poškodením DNA, resp. inými signálmi bunkového stresu a je významný regulátor bunkového cyklu a iniciácie apoptózy (10). Somatické mutácie génu TP53 patria medzi najčastejšie genetické zmeny v nádorovom tkanive všeobecne (11).

Zárodočné mutácie génu TP53 spôsobujú Li-Fraumeni syndróm (LFS) – raritné ochorenie spojené s extrémne vysokým rizikom vzniku rakoviny, nezriedka s nástupom už v detskom veku. Spektrum asociovaných malignít je široké, zahŕňa sarkómy mäkkých tkanív a kostí, nádory mozgu (napr. karcinóm chorioidálneho plexu, glióm, SHH-podtyp meduloblastómu), hemoblastózy, adrenokortikálny karcinóm a premenopauzálny karcinóm prsníka – práve táto diagnóza je u dospelých žien najčastejším prejavom ochorenia (12).

Doteraz najdetailnejšia štúdia hodnotiaca riziko vzniku prvej a druhej primárnej malignity u TP53-pozitívnych pacientov z roku 2016 skúmala 286 pacientov zo 107 rodín. Podľa tejto štúdie je kumulatívne riziko rakoviny 50 % do 31. roku u žien a 46. roku u mužov, pričom dosahuje takmer 100 % do 70. roku u oboch pohlaví. Najväčšie riziko sa týka žien po 20. roku života, najmä pre rakovinu prsníka – kumulatívne riziko u žien do 70. roku predstavuje 54 %, 15 %, 6 % a 5 % v prípade rakoviny prsníka, sarkómu mäkkých tkanív, nádorov mozgu, resp. osteosarkómu. Približne polovica skúmaných pacientov s jednou primárnou malignitou mala do 10 rokov diagnostikovaný ďalší primárny nádor – vekovo špecifické riziko bolo porovnateľné s rizikom vzniku prvého nádoru (12).

Rakovina prsníka u nositeľiek mutácií TP53 je typicky high-grade invazívny duktálny karcinóm, HER2-pozitívny (67 – 83 % nádorov), pričom v porovnaní so sporadickým karcinómom prsníka u mladých pacientok (v čase diagnózy < 40-ročných) je častejšia aj triple pozitivita (13).

Tabuľka 4. Vybrané genetické poruchy asociované so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny prsníka

| Gén (syndróm) | Riziko malignít prsníka u žien ^{a, b} | Riziko iných malignít | Ďalšie prejavy ochorenia |
|--------------------------------------|--|---|---|
| BRCA1, BRCA2 | 69 – 72 % (3) | karcinóm prsníka u mužov, ovariálny karcinóm (zriedkavo aj iné hist. typy), exokrinný karcinóm pankreasu, karcinóm prostaty, malígny melanóm kože | bialelické mutácie BRCA2: Fanconiho anémia (skeletálne malformácie, aplastická anémia, hemoblastózy...) |
| PALB2 | 53 – 76 % (8) | karcinóm prsníka u mužov, exokrinný karcinóm pankreasu | bialelické mutácie: Fanconiho anémia |
| TP53 (Li-Fraumeni syndróm) | 54 % (12) | široké spektrum – typicky: sarkómy, hematologické malignity, ACC, nádory mozgu, karcinóm chorioidálneho plexu... | |
| STK11 (Peutz-Jeghers syndróm) | 32 – 54 % (2) | karcinóm žalúdka, tenkého čreva, kolorekta, pankreasu, endometria, cervixu a pľúc, ovariálny SCTAT | gastrointestinálna polypóza, mukokutánna hyperpigmentácia |
| P TEN (Cowden syndróm) | 25 – 50 % (2) | endometriálny karcinóm, karcinóm štítnej žľazy (papilárny/folikulárny) | makrocefália, trichilemómy, palmoplantárna keratóza, verukózne papuly na tvári, lipómy... |
| ATM | 33 % 69 % (mutácia c.7271T > G) (2) | ovariálny karcinóm (?) | bialelické mutácie: Ataxia-teleangiectázia (primárna imunodeficiencia, progresívna neurodegenerácia, teleangiectázia) |
| CDH1 | 39 – 52 % (ILC) (2) | difúzny karcinóm žalúdka | rázštep pery/podnebia, BCD-syndróm |
| CHEK2 | 28 – 37 % (2) | karcinóm prsníka u mužov, karcinóm prostaty, germinatívne nádory semenníkov, karcinóm kolorekta | |
| NF1 (Neurofibromatóza typu 1) | 17 % (26) | malígny tumor obalu periférnych nervov, gastrointestinálny stromálny tumor | neurofibrómy, „café au lait“-makuly, Lischove noduly na dúhovke, skeletálne malformácie, glióm zrakového nervu, neuropsychiatrické abnormality... |

Vysvetlivky: ACC – adrenokortikálny karcinóm, BCD – angl. „Blepharochelodontic syndrome“, ILC – invazívny lobulárny karcinóm, SCTAT – angl. „Sex cord tumor with annular tubules“

Poznámky: ^a uvedené je celoživotné kumulatívne riziko, ^b miera odhadovaného rizika je variabilná v závislosti od skúmanej populácie, onkologickej rodinnej anamnézy a charakteru mutácie

Pri liečbe karcinómu prsníka u pacientov s LFS je dôležité zohľadniť zvýšenú senzitivitu na ionizujúce žiarenie a s tým spojené riziko vzniku sekundárnych malignít, najmä v ožiarenej oblasti (napr. angiosarkóm prsníka) (14, 15). Odporúča sa preto podľa možnosti uprednostniť mastektómiu pred prsník zachovným výkonom a následnou adjuvantnou rádioterapiou (2).

Observácia pacientov s LFS je náročná, keďže by mala v ideálnom prípade zahŕňať okrem mnohých ďalších vyšetrení aj každoročné celotelové MR vyšetrenie – tieto odporúčania (tzv. „Toronto protocol“) boli navrhnuté na základe širokého spektra LFS-asociovaných malignít, veľmi variabilného klinického obrazu a klinických dát, ktoré potvrdzujú, že takéto schéma sledovania zlepšuje celkové prežívanie (16). Vzhľadom na výnimočne vysoké riziko vzniku ďalších primárnych malignít má prísna observácia zmysel aj

u pacientov s už diagnostikovaným (potenciálne kurabilným) onkologickým ochorením (2).

CDH1

Tumor supresorový gén CDH1 kóduje transmembránový glykoproteín E-cadherín, ktorý sa podieľa na mnohých bunkových procesoch vrátane celúlárnej adhézie, proliferácie a migrácie – jeho funkcia je preto kľúčová počas embryogenézy a pri udržiavaní tkanivovej architektúry a bunkovej homeostázy (17). Zárodočné mutácie CDH1 sa spájajú s viacerými rozdielnymi fenotypovými prejavmi (pleiotropia) – patrí medzi ne predispozícia na difúzny karcinóm žalúdka (DGC) a invazívny lobulárny karcinóm prsníka (ILC), nesyndrómový rázštep pery a podnebia a BCD-syndróm (z angl. „blepharochelodontic syndrome“).

Kumulatívne riziko vzniku ILC do 80. roku života u nositeľiek CDH1-

mutácií sa odhaduje na 39 – 52 % (2), riziko DGC je na úrovni 43 % u mužov a 33 % u žien (18). V súvislosti s ILC sa v rámci observácie odporúča MRI prsníka s kontrastom (podľa amerických odporúčaní spolu s mamografiou) od 30. roku, profylaktická mastektómia sa paušálne zatiaľ neodporúča, je potrebné individuálne posúdenie so zohľadnením rodinnej anamnézy.

Najnáročnejšiu oblasť manažmentu CDH1-pozitívnych pacientov predstavuje odporúčanie profylaktickej totálnej gastrektómie (TGE) vo veku 20 – 30 rokov (bez ohľadu na rodinnú anamnézu a typ mutácie), pričom najnovšie štúdie poukazujú na to, že riziko vzniku DGC nemusí byť univerzálne zvýšené, resp. nie natoľko, ako sa donedávna predpokladalo (18, 19). Odporúčanie paušálnej TGE je založené na klasickej definícii syndrómu hereditárneho difúzneho karcinómu žalúdka, ktorého klinické kritériá 65 % CDH1-pozitívnych pacientov (identifikovaných pomocou multigénovej NGS-diagnostiky) nespĺňa (20). Vďaka rozšíreniu testovania CDH1 v rámci onko-panelov sa zvyšuje záchyt rodín, kde sa výskyt DGC (dokonca niekedy ani ILC) neudáva – v týchto situáciách je rozhodovanie o TGE veľmi ťažké. Na druhej strane je potrebné zdôrazniť, že DGC je vysoko letálne ochorenie, pre ktoré aktuálne neexistuje dostatočne senzitívny skrining. Je preto nevyhnutné lepšie definovať asociáciu CDH1-genotypov s rôznymi fenotypmi a vytvoriť presnejšie modely na predikciu rizika vzniku jednotlivých malignít.

CHEK2 a ATM

Gény CHEK2 a ATM kódujú rovnomenné serín/treonín-kinázy, ktorých funkcia je kľúčová pri iniciálnej detekcii a následnej oprave dvojvláknového zlomu DNA, regulácii bunkového delenia a programovanej bunkovej smrti.

Zárodočné monoalelické mutácie génu CHEK2 patria medzi najčastejšie u pacientok s rakovinou prsníka, pričom je známa aj asociácia s karcinómom kolorekta, prostaty a germinatívnych nádorov semenníkov (2, 21). Miera rizika do značnej miery závisí od charakteru mutácie – proteín skraccujúce mutácie sa spájajú s 20 – 40 % celoživotným rizikom rakoviny prsníka u žien v závislosti od

rodinnej anamnézy (22). V prípade mis-sense mutácií riziko závisí od reziduálnej funkcie enzýmu, ale považuje sa za nižšie ako pri proteín skracujúcich mutáciách (23, 24).

V prípade monoalelických mutácií ATM sa kumulatívne riziko rakoviny prsníka odhaduje na 33 %, v prípade mis-sense mutácie c.7271T > G až na 69 % (2) (ide o dominantne negatívnu mutáciu, ktorej produkt je antagonistický proti produktu normálnej alely). Asociácia ďalších malignít je otázná – predpokladá sa mierne zvýšené riziko ovariálneho karcinómu (2).

Profylaktická mastektómia sa v prípade monoalelickej CHEK2 a ATM mutácie väčšinou neodporúča, pretože chýbajú dáta o jej benefite – je potrebné individuálne posúdenie so zohľadnením genotypu, veku, výskytu rakoviny prsníka v rodine a prognózy základného ochorenia u onkologických pacientov (2).

Záver

Hereditárne onkogenetické syndrómy sú zodpovedné za minoritné percento rakoviny prsníka, ich diagnostika však môže zásadným spôsobom ovplyvniť preventívny aj terapeutický manažment pre nositeľov kauzálnych mutácií.

Literatúra

- Möller S, Mucci L, et al. The Heritability of Breast Cancer among Women in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):145-50.
- National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. [Online] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.
- Kuchenbaecker K, Hopper J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-2416.
- Mavaddat N, Barrowdale D, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):134-47.
- Lewis R, Sulkes A, et al. Oncotype-DX recurrence score distribution in breast cancer patients with BRCA1/2 mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(3):511-6.
- Shah PD, Patil S, et al. Twenty-one-gene recurrence score assay in BRCA-associated versus sporadic breast cancers: Differences based on germline mutation status. *Cancer.* 2016;122(8):1178-84.
- Nepomuceno TC, et al. The Role of PALB2 in the DNA Damage Response and Cancer Predisposition. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9). pii: E1886.
- Yang X, Leslie G, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):674-685.
- Paluch-Shimon S, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v103–v110, 2016.
- Hainaut P, Pfeifer GP. Somatic TP53 mutations in the era of genome sequencing. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6.
- Amadou A, et al. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(1):23-29.
- Mai PL, Best AF, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673-3681.
- Packwood K, et al. Breast cancer in patients with germline TP53 pathogenic variants have typical tumour characteristics: the Cohort study of TP53 carrier early onset breast cancer (COPE study). *J Pathol Clin Res.* 2019;5(3):189-198.
- García Novoa A, Acea Nebriil B. Radiation-induced Angiosarcoma of the Breast in a Li-Fraumeni Patient. *Cir Esp.* 2019;97(2):114-116.
- Heymann S, Delalogue S. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol.* 2010;5:104.
- Kratz CP, Achatz MI, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res.* 2017;23(11):e38-e45.
- Figueiredo J, Melo S, et al. Clinical spectrum and pleiotropic nature of CDH1 germline mutations. *J Med Genet.* 2019;56(4):199-208.
- Roberts EM, Ranola JM, et al. Comparison of CDH1 Penetrance Estimates in Clinically Ascertained Families vs Families Ascertained for Multiple Gastric Cancers. *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2019.1208.
- Huynh JM, Laukaitis CM. Panel testing reveals nonsense and missense CDH1 mutations in families without hereditary diffuse gastric cancer. *Mol Genet Genomic Med.* 2016 Jan 13;4(2):232-6.
- Lowstuter K, Espenschied CR, et al. Unexpected CDH1 Mutations Identified on Multigene Panels Pose Clinical Management Challenges. DOI: 10.1200/PO.16.00021 *JCO Precision Oncology* - published online March 29, 2017.
- AlDubayan SH, Pyle LC, et al. Association of Inherited Pathogenic Variants in Checkpoint Kinase2 (CHEK2) With Susceptibility to Testicular Germ Cell Tumors. *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2018.6477.
- Cybulski C, Wokołorczyk D, et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3747-52.
- Muranen TA, et al. Patient survival and tumor characteristics associated with CHEK2:p.I157T – findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Breast Cancer Res.* 2016;18:98.
- Girard E, Eon-Marchais S, et al. Familial breast cancer and DNA repair genes: Insights into known and novel susceptibility genes from the GENESIS study, and implications for multigene panel testing. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1962-1974.
- Richards S, Aziz N, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
- Wang X, Teer JK, et al. Breast cancer risk and germline genomic profiling of women with neurofibromatosis type 1 who developed breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018;57(1):19-27.
- Zhong Q. Effects of BRCA1 and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):211-220.

MUDr. Veronika Urbán

Oddelenie lekárskej genetiky, NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
veronika.urban@nou.sk