

De Nicolo *et al.*

Updated ENIGMA recommendations for reporting germline variants in cancer susceptibility genes and their translation into twenty languages – Czech

Aktualizovaná doporučení ENIGMA pro reportování zárodečných variant v nádorových predispozičních genech a jejich překlad do dvaceti jazyků – česká verze

1. Jana Soukupova, Ph.D.*
Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic
2. Petra Kleiblova, M.D., Ph.D.
Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic
3. Eva Machackova, Ph.D.
Department of Cancer Epidemiology and Genetics, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

*Corresponding author for Czech: Jana Soukupova, jana.soukupova@lf1.cuni.cz

Následující seznam pojmů a tabulky jsou výňatky z (1), které obsahují změny a relevantní opravy originálního textu podle dodatku 1. Pro další souvislosti odkazujeme čtenáře na původní publikaci.

SEZNAM POJMŮ [sestaveno na základě výňatků ze stran 349, 353-355 (1)]

Část A – Varianty a s nimi související pojmy

Termín **varianta** by měl být používán pro definici změny DNA, která se liší od definované referenční sekvence, v souladu s doporučeními ACMG/AMP (2) a HVP (3). Různé popisy varianty závisí na kontextu tak, jak je označeno níže.

Je důležité specifikovat tkáň, ze které byla testovaná DNA získána, bez ohledu na účel použití níže uvedených pojmů.

- **Zárodečná nebo germinální** (zaměnitelně použitelné): sekvenční varianta identifikovaná v DNA z typu tkáně, o níž se předpokládá, že představuje obsah DNA sloučených zárodečných buněk (např. krve), a je tedy přenosná na potomstvo. Patří sem sekvenční varianta, která vzniká de novo v gametě a v takovém případě bude přítomna ve všech buňkách jedince, ale nebude zděděna ani od jednoho rodiče.
- **Mozaika**: sekvenční varianta, která vznikla během embryogeneze, a proto není přítomna ve všech buňkách/tkáních jedince.
- **Somaticky získaná** (nedědičná): sekvenční varianta přítomná pouze v určité tkáni. V souvislosti s nádorovou DNA (nádorová biopsie nebo cirkulující nádorová DNA získaná z krve) bude varianta přítomna v nádorové DNA a nebude přítomna v DNA získané z jiné tkáně/jiných tkání téhož jedince.
- **Somaticky detekovaná**: sekvenční varianta zjištěná v určitém typu tkáně, jejíž somatický nebo zárodečný původ dosud nebyl na základě vyšetření DNA z jiných tkání stanoven. Může se jednat o variantu zjištěnou sekvenováním nádorové tkáně (**detekovanou v nádoru**) nebo v souvislosti s možnou mozaikou. Somaticky zjištěné varianty identifikované v DNA z krve/slin s podílem $<0,3$ a/nebo u jedinců s neodpovídajícím klinickým obrazem představují s větší pravděpodobností varianty způsobené aberantní klonální expanzí v hematopoetických buňkách [zejména *TP53* (4, 5)] nebo varianty z cirkulující nádorové DNA.

Pro libovolnou variantu lze použít termín **wild-type (divoký typ)** k označení nukleotidu/ů nebo aminokyselin odpovídající vybrané referenční sekvenci DNA/proteinu. Tento termín však může být také použit k popisu "normálního" fenotypu, typicky funkce/charakteristiky proteinu stanovené in vitro.

Kromě toho:

- Bioinformatická predikce vlivu varianty na funkci by neměla být sama o sobě používána k vyvození souvislosti s měřitelným rizikem vzniku onemocnění.
- U varianty s in vitro měřitelným účinkem na profil mRNA nebo na funkci proteinu (specifikující měřenou vlastnost) ve srovnání s příslušnými kontrolami by se nemělo a priori předpokládat, že je spojena s měřitelným rizikem vzniku onemocnění.
- V případě patogenity genetické varianty je nezbytné specifikovat s ní související onemocnění/fenotyp a způsob dědičnosti.

Část B – Koncepty rizika a penetrance

Absolutní nebo kumulativní riziko: pravděpodobnost, že osoba s nádorovou predispozicí vyvine dané nádorové onemocnění v určitém časovém období, například v následujících 5 nebo 10 letech nebo do určitého věku. Vyjadřuje se v procentech.

Relativní riziko: porovnává riziko vzniku nádorového onemocnění u nosičů genetické varianty proti riziku nenosičů nebo obecné populaci a lze jej stanovit pomocí různých druhů studií, např. asociační studie (case-control) stanovují poměry šancí (OR, odds ratio), kohortové studie stanovují poměry četnosti.

Penetrance onemocnění: obvykle se používá k popisu celkové pravděpodobnosti, že nosiči variant v daném nádorovém predispozičním genu (někdy s uvedením konkrétního typu varianty) vyvinou do určitého věku nebo během života určitý typ/typy nádorového onemocnění. U genetické varianty (nebo typu varianty) s úplnou penetrancí se onemocnění vyvine u všech jedinců s danou variantou (typem varianty). **Snížená penetrance** může být použita k popisu varianty, která vykazuje nižší penetranci ve srovnání s rizikovými variantami, které jsou obvykle identifikovány v daném genu asociovaném s rizikem vzniku určitého onemocnění. Odhadovaná míra rizika a typ onemocnění spojeného s variantou se sníženou penetrancí určuje, zda lze znalost nosičství takové varianty klinicky využít.

V tomto dokumentu (včetně tabulek) jsme na základě pojmů aplikovaných již dříve v případě karcinomu prsu (6) kategorizovali úrovně rizika vzniku nádoru spojené s danou variantou ve vztahu k obecnému populačnímu riziku takto:

- **Vysoké riziko**, více než čtyřikrát;
- **Středně zvýšené riziko**, dvakrát až čtyřikrát;
- **Mírně zvýšené riziko**, více než jedna a méně než dvakrát.

V souladu s původním textem se v tabulkách 2 a 3 tohoto dokumentu pro označení variant spojených s vysokým/středním rizikem vzniku onemocnění volně zaměňují termíny vysoká/střední penetrance a vysoké/střední riziko. Pro jednoznačnost však uvádíme, že při izolovaném reportování variant predisponujících ke vzniku nádorů by se měl upřednostňovat termín penetrance.

Poznámka 1: relativní rizika nejsou klinicky využitelná bez znalosti absolutního rizika vzniku onemocnění – relativní riziko čtyři je v případě vzácného onemocnění stále malé riziko. Vysoké *relativní* riziko nemusí nutně znamenat vysoké *absolutní* riziko, protože závisí na základním populačním riziku. U typů nádorových onemocnění, která jsou v populaci vzácná, je tedy při určování klinické využitelnosti varianty třeba zvážit absolutní riziko a také dostupnost případných klinických intervencí.

Poznámka 2: termín "intermediární" vyžaduje referenční hodnoty pro definování jeho úrovně (pro relativní nebo absolutní riziko), a proto je pro účely reportování variant považován za nespecifický.

Termín **riziková alela** lze použít jako alternativu k popisu varianty identifikované jako asociované s nádorovým onemocněním, obvykle pomocí case-control analýz jako jsou celogenomové asociační studie, ve kterých nemusí nutně existovat mechanistický vztah mezi "hlavní" variantou [tj. variantou s nejsilnější asociací (s onemocněním) v dané oblasti DNA vykazující vazebnou nerovnováhu] a predispozicí k onemocnění.

TABULKY

Tabulka 1[^]. Alternativní termíny používané ke klasifikaci variant v genech asociovaných se vznikem onemocnění pomocí pětistupňového systému klasifikace variant

Schéma klasifikace dle IARC (7) Určení: vysoce penetrantní nádorové predispoziční geny					ACMG/AMP (2) Určení: onemocnění s Mendelovskou dědičností		
Třída (class) číslo	Pojem[‡]	Pravděpodobnost patogenity	Navrhované prediktivní testování příbuzných v riziku	Navržené sledování*	Pojem	Pravděpodobnost patogenity[†]	Popis klinického významu
5	Definitivně patogenní	>0,990	Ano	Plné sledování dle doporučení pro vysoce rizikové jedince (nosiči variant)	Patogenní	>0,990 [#]	Varianta klasifikovaná pomocí navrhovaného klasifikačního schématu jako patogenní splňuje kritéria podložená empirickými údaji tak, že poskytovatel zdravotní péče může informace z molekulárního testování použít při klinickém rozhodování.
4	Pravděpodobně patogenní	0,950-0,990	Ano	Plné sledování dle doporučení pro vysoce rizikové jedince (nosiči variant)	Pravděpodobně patogenní	0,900-0,990 [#]	Dostatek důkazů, takže poskytovatel zdravotní péče může informace z molekulárního testování použít při klinickém rozhodování v kombinaci s dalšími důkazy o daném onemocnění.
3	Nejasného významu	0,050-0,949	Ne (doporučit výzkumné testování rodinných příslušníků)	Na základě rodinné anamnézy a dalších rizikových faktorů	Nejasného významu	0,100-0,899	Neměly by se používat při klinickém rozhodování; mělo by se usilovat o vyřešení klasifikace varianty jako patogenní nebo benigní.

2	Pravděpodobně nepatogenní nebo <i>malého</i> klinického významu	0,001-0,049	Ne (doporučit výzkumné testování rodinných příslušníků)	Řešit stejně jako v případě nenalezení patogenní varianty pro dané onemocnění (tj. na základě rodinné anamnézy a dalších rizikových faktorů)	Pravděpodobně benigní	0,001-0,099 [#]	Dostatek důkazů pro to, aby poskytovatel zdravotní péče mohl v kombinaci s dalšími informacemi dojít k závěru, že varianta není příčinou onemocnění u pacienta.
1	Nepatogenní nebo <i>bez</i> klinického významu	<0,001	Ne	Řešit stejně jako v případě nenalezení patogenní varianty pro dané onemocnění (tj. na základě rodinné anamnézy a dalších rizikových faktorů)	Benigní	<0,001 [#]	Dostatek důkazů pro to, aby poskytovatel zdravotní péče mohl v kombinaci s dalšími informacemi dojít k závěru, že varianta není příčinou onemocnění u pacienta.

[^]Odpovídá Tabulce 2 v (1) s úpravami, které přesněji odrážejí výroky o pravděpodobnosti a zjednodušují odkaz na starší expertní panely používající klasifikační schéma IARC.

[‡]Určitá variabilita v termínech byla dříve použita pro varianty klasifikované původním externím expertním panelem InSiGHT schváleným Clinical Genome Resource (ClinGen, <https://clinicalgenome.org/>) pro interpretaci variant v mismatch repair (MMR) genech (https://www.insight-group.org/wp-content/uploads/2018/08/2018-06_InSiGHT_VIC_v2.4.pdf) a původním externím expertním panelem ENIGMA schváleným ClinGen pro interpretaci variant v genech *BRCA1* a *BRCA2* (<https://enigmaconsortium.org/enigma-classification-criteria/>, *ENIGMA BRCA1/2 Gene Variant Classification Criteria* v.2.5.1, 29. června 2017). Oba externí expertní panely pro MMR a *BRCA1* a *BRCA2* byly od té doby schváleny jako interní expertní panely ClinGen pro kurátování variant (Variant Curation Expert Panels; VCEP), které se řídí pokyny ACMG/AMP a doporučenými termíny ACMG/AMP (InSiGHT Hereditary Colorectal Cancer/Polypsis VCEP složený z podkomisí pokrývajících genově specifické fenotypy, <https://www.clinicalgenome.org/affiliation/50099/>; ENIGMA *BRCA1* a *BRCA2* VCEP, <https://www.clinicalgenome.org/affiliation/50087/>).

^{*}Navrženo konsorciem ENIGMA, pro přehlednost uvedeno s drobnými úpravami (text v závorkách).

[†]ACMG/AMP doporučení nevyžadují použití kvantitativních metod pro klasifikaci variant, ale přesto navrhují pravděpodobnost, zda varianta způsobuje onemocnění nebo je benigní (2). ClinGen však schválil použití statistických důkazů ke zdůvodnění síly důkazů pro jednotlivá kritéria, pro obecnou nebo genově specifickou klasifikaci variant.

[#]Podle (8).

ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; AMP, Association for Molecular Pathology; ENIGMA, Evidence-Based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles; IARC, International Agency for Research on Cancer; InSiGHT, International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours.

Tabulka 2[^]. Doporučená terminologie a pojmy pro jednotlivé kategorie v pětistupňovém systému klasifikace variant v genech spojených se vznikem onemocnění, se zvažáním patogenity variant v oblasti panelového multigenového testování*, s využitím karcinomu prsu jako příkladu

Třída (class) číslo	Konsolidovaný pětistupňový systém	Navržená zkratka	Obecný popis rizika vzniku nádorového onemocnění stanoveného pro danou variantu	Obecný popis významu zárodečných variant nádorových predispozičních genů pro klinickou péči	
				Varianty s vysokou penetrancí (>čtyřikrát zvýšené riziko ve srovnání s populací)	Varianty se střední penetrancí (dvakrát až čtyřikrát zvýšené relativní riziko)
5	Patogenní	P	Sekvenční varianta je spojena s $\geq$ dvojnásobným rizikem vzniku nádorového onemocnění a může ovlivnit klinickou péči.	Sekvenční varianta může být použita jako samostatná informace pro úpravu klinické péče. Doporučení klinické péče pro <i>jednotlivce</i> by měla být stanovena v souladu s absolutním rizikem vzniku konkrétních typů nádorového onemocnění, s přihlédnutím ke klinickému obrazu a dalším známým genetickým rizikovým faktorům a rizikovým faktorům prostředí. [‡] Nabídněte prediktivní testování příbuzných.	Doporučení klinické péče pro nosiče varianty by měla zohlednit znalost osobní a rodinné anamnézy onemocnění a dalších známých genetických a vnějších rizikových faktorů, které mohou společně výrazně ovlivnit absolutní riziko pro daného jedince. [‡] Prediktivní genetické testování příbuzných nabídněte pouze v případě, že je podpořeno lokálními (regionálními/národními) doporučeními.
4	Pravděpodobně patogenní	LP	Sekvenční varianta je pravděpodobně spojena s $\geq$ dvojnásobným rizikem vzniku nádorového onemocnění a může ovlivnit klinickou péči. [†]	Stejně jako výše uvedená sekvenční varianta může být použita jako samostatná informace pro úpravu klinické péče. Pro zpřesnění odhadu absolutního rizika pro jednotlivce zvažte i další faktory. [‡] Nabídněte prediktivní testování příbuzných.	Stejně jako výše uvedená sekvenční varianta by měla daná varianta sloužit úpravu klinické péče pouze po zvažení dalších faktorů, které ovlivňují absolutní riziko jedince. [‡] Prediktivní genetické testování příbuzných nabídněte pouze v případě, že je podpořeno lokálními (regionálními/národními) doporučeními.
3	Nejasný (význam)	VUS	Sekvenční varianta byla hodnocena v souvislosti s nádorovým fenotypem/fenotypy, ale souvislost s rizikem zůstává nejasná.	Doporučení klinické péče by měla být stanovena na základě osobní a/nebo rodinné anamnézy onemocnění a dalších známých genetických a vnějších rizikových faktorů. [‡] Přítomnost varianty by neměla ovlivňovat péči o nosiče nebo jeho příbuzné. Pro pomoc při klasifikaci variant lze navrhnout výzkumné testování rodinných příslušníků.	

2	Pravděpodobně malý klinický význam/ Pravděpodobně benigní§	LB	Sekvenční varianta pravděpodobně NENÍ spojena s ≥dvojnásobným rizikem vzniku nádorového onemocnění.†	Varianta sama o sobě pravděpodobně nemá žádný nebo má malý klinický význam. Doporučení klinické péče by měla být stanovena na základě osobní a/nebo rodinné anamnézy onemocnění a dalších známých genetických a vnějších rizikových faktorů.‡ Další výzkum může objasnit případný podíl varianty na výši rizika (pokud vůbec existuje).
1	Malý klinický význam/ Benigní§	B	Sekvenční varianta NENÍ spojena s ≥dvojnásobným rizikem vzniku nádorového onemocnění.	Varianta sama o sobě nemá žádný nebo má malý klinický význam. Doporučení klinické péče by měla být stanovena na základě osobní a/nebo rodinné anamnézy onemocnění a dalších známých genetických a vnějších rizikových faktorů.‡

^Odpovídá Tabulce 3 v (1).

*Popisy jednotlivých tříd byly upraveny tak, aby: pro varianty s vysokým i středně zvýšeným rizikem (bez ohledu na příslušný gen) umožňovaly popsat jejich klinickou využitelnost podle úrovně rizika/rizik, které představují pro jednotlivé nosiče; braly v úvahu, že relativní rizika u relativně častých onemocnění, jako jsou nádory, jsou věkově specifická, kdy se výskyt v obecné populaci zvyšuje s rostoucím věkem, takže relativní riziko spojené s nádorovým predispozičním genem s rostoucím věkem klesá; upřesnily, že doporučení pro klinickou péči by měla brát v úvahu osobní a rodinnou anamnézu onemocnění, stejně jako vnější a další genetické rizikové faktory (zejména informace o polygenním rizikovém skóre, PRS, polygenic risk score). *Terminologie předpokládá, že jako jedinečné varianty s přímo přiřazenou patogenitou budou uváděny pouze varianty spojené s >dvojnásobným relativním rizikem.*

‡Riziko onemocnění mohou snižovat nebo zvyšovat další faktory. Hodnocené rizikové faktory mohou zahrnovat polygenní rizikové skóre, které samo o sobě obsahuje informace o jednotlivých variantách spojených s <dvojnásobným rizikem (mírně zvýšené riziko). *Poznámka:* zahrnutí informací o rodinné anamnéze i polygenním rizikovém skóre pro odhad absolutního rizika by mělo zohlednit podíl rodinného relativního rizika, který je vysvětlen genetickými faktory zahrnutými do výpočtu polygenního rizikového skóre (9). K dispozici jsou uživatelsky přívětivé in silico nástroje, které zdravotnickým pracovníkům pomáhají při odhadu multifaktoriálního rizika (10). Je zapotřebí dalšího výzkumu, abychom pochopili, jak nejlépe zavést testování polygenního rizikového skóre do stratifikace rizik vzniku nádorového onemocnění v různých případech, včetně onkologických pacientů a screeningu běžné populace.

†Definováno jako 90% (ACMG/AMP) nebo 95% (IARC) jistota, že varianta je patogenní nebo benigní. Podle doporučení IARC (7) může být pro lepší určení asociace rizika a klinického významu variant užitečný další výzkum, včetně testování rodinných příslušníků.

§Pro počáteční prezentaci v laboratorních zprávách byl jako vhodnější zvolen kombinovaný slovní popis tak, aby se zdůraznila skutečnost, že některé sekvenční varianty spadající do třídy 1 nebo třídy 2 mohou být kauzálně spojeny s definovaným mírně zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění, např. varianta *BRCA2* c.9976A>T p.(Lys3326Ter) spojená s <1,5násobným zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu nebo vaječníků (11).

Tabulka 3[^]. Navrhovaný postup víceúrovňového reportování variant v nádorových predispozičních genech s vysokým nebo středním rizikem vzniku onkologického onemocnění*, s využitím karcinomu prsu jako příkladu

Demografické informace	
Nádorový fenotyp	<specifikace nádorového fenotypu probanda>
Tkáňový typ	☐ Krev ☐ Sliny ☐ Primární nádor ☐ Vzdálené metastázy ☐ Další (definuj)
Kontext	☐ Diagnostický ☐ Predikce rizika nádoru ☐ Genotypově cílená léčba ☐ Další (definuj)
Identifikovaná varianta	Popis variant by měl být ve shodě se standardizovanou systematickou HUGO (Human Genome Organisation) nomenklaturou a HGVS (Human Genome Variation Society) nomenklaturou. HGVS nomenklatura může být problematická při popisu exonových delecí/duplikací (především v případech nedefinovaných míst zlomu) nebo při expanzi tripletových (trinukleotidových) repetit. Pro lepší srozumitelnost je vhodné tyto případy zároveň popsat slovně.
Úroveň 1: klasifikace variant*	
Klasifikace varianty podle ACMG/AMP nebo IARC	Patogenní <i>nebo</i> Pravděpodobně patogenní <i>nebo</i> Nejasného významu <i>nebo</i> Pravděpodobně malého klinického významu/Pravděpodobně benigní <i>nebo</i> Bez klinického významu/Benigní. Tvrzení je vztaženo k dominantnímu typu dědičnosti nádorového fenotypu. Detailní evidence důkazů podporujících klasifikaci varianty je součástí doplňující dokumentace.
Úroveň 2: klinická validita*	
Přítomnost nádorového fenotypu	Existují přesvědčivé důkazy, že se tato varianta (významně) podílí na vzniku přítomného nádorového fenotypu <vložit reference>. <i>nebo</i> Není dostatek důkazů, že tato varianta se podílí na vzniku přítomného nádorového fenotypu <vložit referenci, pokud je k dispozici>.[†]
Predikce nádorového rizika	Existují přesvědčivé důkazy, že tato varianta přítomná u příbuzného je spojena s <i>vysokým</i> (tj. v případě karcinomu prsu více než čtyřnásobným) rizikem vzniku nádoru <upřesnit typ/typy nádoru, vložit reference uvádějící asociované rizika> <i>nebo</i> Existují přesvědčivé důkazy, že tato varianta přítomná u příbuzného způsobuje <i>střední</i> (tj. v případě karcinomu prsu dvojnásobné až čtyřnásobné) zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu <upřesnit typ/typy nádoru> a lze ji použít ke stratifikaci nádorového rizika. Tato varianta by neměla být posuzována samostatně. Stratifikace rizika by měla vycházet z rodinné anamnézy onkologického onemocnění a dalších známých genetických i vnější faktorů nebo polygenního rizikového skóre, které mohou podstatně ovlivnit celkové odhady rizika vzniku nádorového onemocnění <vložit reference uvádějící asociovaná rizika>. <i>nebo</i> Existují přesvědčivé důkazy z populačních studií prokazující, že tato varianta je spojena s <i>mírným</i> (< dvojnásobným) zvýšením rizika vzniku nádoru <upřesnit typ/typy nádoru>, <vložit reference uvádějící asociovaná rizika>. Tato varianta není klinicky využitelná pro predikci rizika vzniku nádoru. Varianty v této skupině mohou přispívat k polygennímu rizikovému skóre.[†]
Genotypově cílená léčba	Existují důkazy pro zvážení použití <specifikovat lék / typ léku> v rámci léčby <uvést typ nádoru> <vložit reference>. [‡]

V současné době nejsou k dispozici dostatečné důkazy pro zvážení použití <specifikovat lék / typ léku> v rámci léčby <uvést typ nádoru>.

Bialelická dědičnost

Údaje potvrzují, že vrozené bialelické varianty (složení heterozygoti nebo homozygoti) pravděpodobně způsobují recesivní typ dědičného onemocnění <upřesnit syndrom / název choroby>.

Úroveň 3: klinický přínos a využitelnost*	Tato poslední úroveň zahrnuje pohovor mezi lékařem a pacientem. Může mít formu individuálního posouzení rizika na základě výsledku molekulárně genetického vyšetření, nádorového fenotypu, klinického průběhu onemocnění a rodinné anamnézy. Reportující laboratoř by měla jasně uvést, že se jedná o nezbytnou součást hodnocení před stanovením jakýchkoli klinických konsekvencí. Navrhované klinické intervence by měly být přiměřené riziku a měly by zohledňovat individuální klinické okolnosti, stejně jako i jakoukoli nejistotu při predikci rizika vzniku nádoru a s nimi spojenými závažnými nevratnými rozhodnutími, jako jsou profylaktické chirurgické výkony. Je třeba rovněž zvážit možnosti kaskádového genetického testování dalších příbuzných v riziku. Zprávu lze podle potřeby zkrátit a odkázat na platná národní doporučení.
(i) Klinicky využitelné (vysoká penetrance)	Zjednodušená zpráva: V případě nálezu ve vysoce penetrantních predispozičních genech následujte definovaná místní doporučení klinické péče pro vysoce rizikové osoby (dle národních doporučení) nebo Detailní zpráva obsahující národní doporučení – příklad textu uveden níže: 1. Doporučená klinická péče: péče odpovídající vysokému riziku, pokud existují přesvědčivé důkazy o vysokém specifickém riziku pro danou variantu 2. Profylaktické operace: zvažují se pouze v případě vysoce rizikového nádorového fenotypu (viz výše) v závislosti na prognóze vývoje nádoru a možnostech léčby <upřesnit vhodný chirurgický zákrok snižující riziko>. 3. Kaskádové genetické testování: prediktivní genetické vyšetření je indikováno pouze tehdy, pokud přítomnost testované varianty sama o sobě ovlivňuje klinickou péči.
(ii) Klinicky využitelné, ale ne izolovaně (střední penetrance)	Zjednodušená zpráva: opatření založená na komplexním zhodnocení rizika.[§] Je vhodné indikovat doporučenou klinickou péči pro středně rizikové nebo vysoce rizikové osoby (dle národních doporučení). Doporučení pro klinickou péči by měla být stanovena na základě výše absolutních rizik vzniku nádorového onemocnění ovlivněných <identifikovanou variantou> v kombinaci s osobní a / nebo rodinnou anamnézou onemocnění a dalšími známými genetickými a vnějšími rizikovými faktory. nebo Detailní zpráva obsahující místní doporučení péče (v rámci ČR) – příklad textu uveden níže: 1. Opatření založená na komplexním hodnocení rizika[§]: Je vhodné indikovat doporučenou klinickou péči pro středně rizikové nebo vysoce rizikové osoby. Doporučení pro klinickou péči by měla být stanovena na základě výše absolutních rizik vzniku nádorového onemocnění ovlivněných <identifikovanou variantou> v kombinaci s osobní a / nebo rodinnou anamnézou onemocnění a dalšími známými genetickými a vnějšími rizikovými faktory. 2. Profylaktické operace: klinický přínos profylaktických operací nebyl v případě izolovaně se vyskytujících mutací ve středně penetrantních genech prokázán. 3. Kaskádové genetické testování: prediktivní genetické vyšetření u má samo o sobě v případě izolovaných středně penetrantních mutací omezenou klinickou využitelnost
(iii) Klinicky nevyužitelné (nízká penetrance)	Doporučení klinické péče na základě rodinné anamnézy: Nedostatečná prediktivní hodnota pro stanovení rizika vzniku nádorového onemocnění, nelze je klinicky využít. Doporučení pro klinickou péči v případě <přítomný nádorový fenotyp> by měla být stanovena na základě osobní a rodinné anamnézy onemocnění a ve vztahu s dalšími známými genetickými a vnějšími rizikovými faktory. Varianty v této kategorii mohou přispívat k polygennímu rizikovému skóre.

[^]Odpovídá tabulce 4 v (1) s některými modifikacemi.

*Domníváme se, že toto by se mělo opakovat pro každou reportovanou variantu, která byla nalezena ve vyšetřovaném vzorku (obvykle probanda – definován jako jedinec, u kterého bylo provedeno první vyšetření v rodině; může nebo nemusí to být onkologický pacient). U vysoce rizikových nádorových predispozičních genů je práh pravděpodobnosti pro klasifikaci varianty jako pravděpodobně patogenní 0,95 pro klasifikační schéma IARC (7) a 0,90 pro ACMG/AMP doporučení (2). Pro středně penetrantní varianty, u kterých doporučená péče vylučuje nevratné profylaktické chirurgické přístupy, je vhodnější volit práh 0,90. Navrhujeme, aby ke stanovení klinické využitelnosti byly použity pouze silné (přesvědčivé) důkazy potvrzující asociované riziko u reportovaných variant. Silné důkazy definujeme dle doporučení publikovaných ve studii Easton *et al* (6), konkrétně: považujeme za pravděpodobné, že riziko nádoru bude nad (nebo pod) určitou prahovou hodnotu, pokud 90% hranice spolehlivosti odhadu rizika je vyšší (nebo je nižší) než prahová hodnota.

[†]Navrhujeme, aby jednotlivé alely asociované s nízkým onkologickým rizikem (stanoveno ve statisticky významných studiích) nebyly zahrnuty do klinických genetických zpráv jednotlivě, ale aby byly prezentovány ve formě kombinovaného polygenního rizikového skóre.

[‡]Upozorňujeme, že nelze předpokládat, že všechny varianty, které jsou asociovány se zvýšeným rizikem onemocnění, budou předpovídat (shodnou) odpověď na cílenou terapii a naopak. Proto se doporučuje, aby budoucí verze víceúrovňových schémat umožňovaly odlišnou anotaci zárodečných variant ve vztahu k riziku onemocnění a významu pro cílenou terapii.

[§]Podle doporučení NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>) je navrženo sledování odpovídající vysokému riziku v případě, kdy je na základě komplexního posouzení rizika vzniku nádoru absolutní celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu >30 %, sledování se středním rizikem, pokud je absolutní celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu 17-30 %, a populační screening, pokud je absolutní celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu <17 %.

ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; AMP, Association for Molecular Pathology; IARC, International Agency for Research on Cancer.

Literatura

1. Spurdle AB, Greville-Heygate S, Antoniou AC, Brown M, Burke L, de la Hoya M, Domchek S, Dörk T, Firth HV, Monteiro AN, Mensenkamp A, Parsons MT, Radice P, Robson M, Tischkowitz M, Tudini E, Turnbull C, Vreeswijk MP, Walker LC, Tavtigian S, Eccles DM. Towards controlled terminology for reporting germline cancer susceptibility variants: an ENIGMA report. *J Med Genet* 2019;56:347-57.
2. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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;17:405-24.
3. *HVP Guideline HVP/GL/003-01/EN* 2016.
4. Coffee B, Cox HC, Kidd J, Sizemore S, Brown K, Manley S, Mancini-DiNardo D. Detection of somatic variants in peripheral blood lymphocytes using a next generation sequencing multigene pan cancer panel. *Cancer Genet* 2017;211:5-8.
5. Weitzel JN, Chao EC, Nehoray B, Van Tongeren LR, LaDuca H, Blazer KR, Slavin T, Facmg DABMD, Pesaran T, Rybak C, Solomon I, Niell-Swiller M, Dolinsky JS, Castillo D, Elliott A, Gau CL, Speare V, Jasperson K. Somatic TP53 variants frequently confound germ-line testing results. *Genet Med* 2018;20:809-16.
6. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, Devilee P, Meindl A, Couch FJ, Southey M, Goldgar DE, Evans DG, Chenevix-Trench G, Rahman N, Robson M, Domchek SM, Foulkes WD. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015;372:2243-57.
7. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, Hogervorst FB, Hoogerbrugge N, Spurdle AB, Tavtigian SV; IARC Unclassified Genetic Variants Working Group. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 2008;29:1282-91.
8. Tavtigian SV, Greenblatt MS, Harrison SM, Nussbaum RL, Prabhu SA, Boucher KM, Biesecker LG; ClinGen Sequence Variant Interpretation Working Group (ClinGen SVI). Modeling the ACMG/AMP variant classification guidelines as a Bayesian classification framework. *Genet Med* 2018;20:1054-60.
9. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, Babb de Villiers C, Izquierdo A, Simard J, Schmidt MK, Walter FM, Chatterjee N, Garcia-Closas M, Tischkowitz M, Pharoah P, Easton DF, Antoniou AC. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and non-genetic risk factors. *Genet Med* 2019;21:1708-18.
10. Carver T, Hartley S, Lee A, Cunningham AP, Archer S, Babb de Villiers C, Roberts J, Ruston R, Walter FM, Tischkowitz M, Easton DF, Antoniou AC. CanRisk Tool-A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30:469-73.
11. Meeks HD, Song H, Michailidou K, Bolla MK, Dennis J, Wang Q, Barrowdale D, Frost D; EMBRACE; McGuffog L, Ellis S, Feng B, Buys SS, Hopper JL, Southey MC, Tesoriero A; kConFab Investigators; James PA, Bruinsma F, Campbell IG; Australia Ovarian Cancer Study Group; Broeks A, Schmidt MK, Hogervorst FB; HEBON; Beckman MW, Fasching PA, Fletcher O, Johnson N, Sawyer EJ, Riboli E, Banerjee S, Menon U, Tomlinson I, Burwinkel B, Hamann U, Marme F, Rudolph A, Janavicius R, Tihomirova L, Tung N, Garber J, Cramer D, Terry KL, Poole EM, Tworoger SS,

Dorfling CM, van Rensburg EJ, Godwin AK, Guénel P, Truong T; GEMO Study Collaborators; Stoppa-Lyonnet D, Damiola F, Mazoyer S, Sinilnikova OM, Isaacs C, Maugard C, Bojesen SE, Flyger H, Gerdes AM, Hansen TV, Jensen A, Kjaer SK, Hogdall C, Hogdall E, Pedersen IS, Thomassen M, Benitez J, González-Neira A, Osorio A, Hoya Mde L, Segura PP, Diez O, Lazaro C, Brunet J, Anton-Culver H, Eunjung L, John EM, Neuhausen SL, Ding YC, Castillo D, Weitzel JN, Ganz PA, Nussbaum RL, Chan SB, Karlan BY, Lester J, Wu A, Gayther S, Ramus SJ, Sieh W, Whittermore AS, Monteiro AN, Phelan CM, Terry MB, Piedmonte M, Offit K, Robson M, Levine D, Moysich KB, Cannioto R, Olson SH, Daly MB, Nathanson KL, Domchek SM, Lu KH, Liang D, Hildebrandt MA, Ness R, Modugno F, Pearce L, Goodman MT, Thompson PJ, Brenner H, Butterbach K, Meindl A, Hahnen E, Wappenschmidt B, Brauch H, Brüning T, Blomqvist C, Khan S, Nevanlinna H, Pelttari LM, Aittomäki K, Butzow R, Bogdanova NV, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Rantala J, Kosma VM, Mannermaa A, Lambrechts D, Neven P, Claes KB, Maerken TV, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Heitz F, Varon-Mateeva R, Peterlongo P, Radice P, Viel A, Barile M, Peissel B, Manoukian S, Montagna M, Olini C, Peixoto A, Teixeira MR, Collavoli A, Hallberg E, Olson JE, Goode EL, Hart SN, Shimelis H, Cunningham JM, Giles GG, Milne RL, Healey S, Tucker K, Haiman CA, Henderson BE, Goldberg MS, Tischkowitz M, Simard J, Soucy P, Eccles DM, Le N, Borresen-Dale AL, Kristensen V, Salvesen HB, Bjorge L, Bandera EV, Risch H, Zheng W, Beeghly-Fadiel A, Cai H, Pylkäs K, Tollenaar RA, Ouweland AM, Andrulis IL, Knight JA; OCGN; Narod S, Devilee P, Winqvist R, Figueroa J, Greene MH, Mai PL, Loud JT, García-Closas M, Schoemaker MJ, Czene K, Darabi H, McNeish I, Siddiqui N, Glasspool R, Kwong A, Park SK, Teo SH, Yoon SY, Matsuo K, Hosono S, Woo YL, Gao YT, Foretova L, Singer CF, Rappaport-Feurhauser C, Friedman E, Laitman Y, Rennert G, Ilyanov EN, Hulick PJ, Olopade OI, Senter L, Olah E, Doherty JA, Schildkraut J, Koppert LB, Kiemenev LA, Massuger LF, Cook LS, Pejovic T, Li J, Borg A, Öfverholm A, Rossing MA, Wentzensen N, Henriksson K, Cox A, Cross SS, Pasini BJ, Shah M, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Gronwald J, Agnarsson BA, Kupryjanczyk J, Moes-Sosnowska J, Fostira F, Konstantopoulou I, Slager S, Jones M; PRostate cancer AssoCiation group To Investigate Cancer Associated aLterations in the genome; Antoniou AC, Berchuck A, Swerdlow A, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Pharoah PD, Hall P, Easton DF, Couch FJ, Spurdle AB, Goldgar DE. BRCA2 Polymorphic Stop Codon K3326X and the Risk of Breast, Prostate, and Ovarian Cancers. *J Natl Cancer Inst* 2015;108:djv315.