

Rozsah reportování při vyšetření predispozice k nejčastějším solidním nádorům dospělého věku pomocí sekvenování nové generace

Reporting framework in the testing of predisposition to common adult solid tumors using next-generation sequencing

Soukupová J.¹, Koudová M.², Foretová L.³, Krutílková V.⁴, Curtisová V.⁵, Blaháková I.⁶, Dolinová I.⁷, Dušková P.⁸, Faldynová L.⁹, Fišer M.¹⁰, Friedlová N.^{11,12}, Gančarčíková M.¹³, Chvojka Š.², Janatová M.¹, Janíková M.⁵, Kleiblová P.^{1,12}, Kyselová K.¹⁴, Macháčková E.³, Měch R.¹⁵, Michalovská R.¹⁶, Nečesánková M.¹⁷, Spurná Z.¹⁰, Šedinová M.¹⁸, Šenkeříková M.¹⁹, Šimková Z.²⁰, Šimová J.²¹, Šubrt I.²², Tavandzis S.⁴, Tesner P.²³, Turňová J.²⁴, Vlčková Z.¹⁶, Vočka M.^{12,25}, CZEKANCA konsorcium¹, pracovní skupina Onkogenetika SLG ČLS JEP¹, Kleibl Z.¹

¹ Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

² GENNET a GNTlabs by GENNET, Praha

³ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ Brno

⁴ Oddělení lékařské genetiky, Laboratoře Agel a.s., Nový Jičín

⁵ Ústav lékařské genetiky FN Olomouc

⁶ Centrální laboratoř genomiky, CEITEC MU, Brno

⁷ Oddělení genetiky a molekulární diagnostiky, Krajská nemocnice Liberec

⁸ Laboratoř molekulární biologie a genetiky, Nemocnice České Budějovice, a.s.

⁹ Oddělení lékařské genetiky, Ústav molekulární patologie a lékařské genetiky, FN Ostrava

¹⁰ Lékařská genetika, PRENET, Pardubice

¹¹ Oddělení lékařské genetiky, FTN Praha

¹² Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

¹³ Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

¹⁴ Centrum lékařské genetiky, SPADIA LAB, a.s.

¹⁵ Fertimed, s.r.o., Olomouc

¹⁶ Oddělení klinické genetiky, GHC Genetics, Praha

¹⁷ Genetika Plzeň, s.r.o., Plzeň

¹⁸ Nemocnice Jihlava, p.o., Jihlava

¹⁹ Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové

²⁰ Ambulance lékařské genetiky, Nemocnice České Budějovice, a.s.

²¹ EUC Laboratoře CGB a.s.

²² Ústav lékařské genetiky LF v Plzni UK a FN Plzeň

²³ Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol a Homolka

²⁴ Oddělení lékařské genetiky, PRONATAL, Praha

²⁵ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



RNDr. Jana Soukupová, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie
a laboratorní diagnostiky

Na Bojišti 3

128 08 Praha 2

e-mail: jana.soukupova@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 9. 2025

Přijato/Accepted: 12. 11. 2025

doi: 10.48095/ccko202656

Souhrn

Východiska: Genetické vyšetření dědičné predispozice k solidním nádorům pomocí sekvenování nové generace umožňuje analýzu širokého spektra genů a významně zvyšuje diagnostický výtěžek. Se zvyšujícím se rozsahem analyzovaných oblastí však roste pravděpodobnost zachytu tzv. sekundárních nálezů, tedy patogenních nebo pravděpodobně patogenních variant v genech, které nesouvisí s primární indikací k vyšetření. Tyto nálezy přinášejí řadu praktických, klinických a etických otázek. **Materiál a metody:** V ČR vznikla v rámci konsorcia CZEKANCA a pracovní skupiny Onkogenetika Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP iniciativa s cílem harmonizovat rozsah reportování při vyšetření nádorové predispozice v rozsahu panelu CZEKANCA. **Výsledky:** Výsledkem konsenzu je doporučený rozsah variant a genů, které budou při vyšetření nádorové predispozice rutinně reportovány laboratořemi i bez výslovného požadavku indikujícího lékařského genetika. **Závěr:** Navržený harmonizovaný přístup k reportování sekundárních nálezů představuje praktický nástroj pro sjednocení laboratorní praxe v ČR. Dokument reflektuje současný stav poznání v oblasti onkogenetiky a bude pravidelně aktualizován v návaznosti na nové vědecké poznatky.

Klíčová slova

genetické testování – dědičné nádorové syndromy – vysoce účinné nukleotidové sekvenování – geny – konsenzus

Summary

Background: Genetic testing for hereditary predisposition to solid tumors using next generation sequencing enables the analysis of a broad spectrum of genes and significantly increases diagnostic yield. However, expanding the scope of analyzed genomic regions also increases the likelihood of identifying so-called secondary findings, defined as pathogenic or likely pathogenic variants in genes unrelated to the primary indication for testing. These findings raise multiple practical, clinical, and ethical challenges. **Material and methods:** In the Czech Republic, an initiative was launched within the CZEANCA consortium and the Oncogenetics Working Group of the Society of Medical Genetics and Genomics of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně with the aim of harmonizing the scope of reporting in cancer predisposition testing within the CZEANCA gene panel. **Results:** The consensus resulted in a list of genes and variants that should be routinely reported by laboratories during cancer predisposition testing, even in the absence of an explicit request from the indicating medical geneticist. **Conclusion:** The proposed harmonized approach to reporting secondary findings represents a practical tool for unifying laboratory practice in the Czech Republic. The document reflects the current state of knowledge in oncogenetics and will be regularly updated in response to emerging scientific evidence.

Key words

genetic testing – hereditary neoplastic syndromes – high-throughput nucleotide sequencing – genes – consensus

Úvod

Testování hereditární nádorové predispozice k solidním nádorům typicky dospělého věku prošlo v posledních letech významnou transformací. Současným standardem je panelové sekvenování různého rozsahu, které poskytuje vyšší diagnostický výtěžek a představuje výhodnější technologické řešení z hlediska finančního i časového. Vyšetřovány jsou typicky desítky genů až celý exom (whole exome sequencing – WES).

Zachycené varianty ve vyšetřovaných oblastech genomu jsou prioritizovány a následně v první úrovni klasifikovány na základě pravděpodobnosti patogenity do pěti tříd: 1) patogenní; 2) pravděpodobně patogenní; 3) varianty nejasného významu (variants of uncertain significance – VUS); 4) pravděpodobně benigní; 5) benigní. Za klinicky relevantní jsou považovány varianty klasifikované jako pravděpodobně patogenní či patogenní (P/LP), u nichž pravděpodobnost patogenity přesahuje 90 %. U klasifikovaných variant je následně ve druhé úrovni, které probíhá rovněž v laboratořích, zvažován vztah nalezených variant k fenotypu probanda. Za klinicky relevantní jsou považovány geny se střední až vysokou penetrancí (poměr šancí (OR) ≥ 2). Ve třetí úrovni hodnocení variant provádí lékařský genetik klinickou interpretaci genetického nálezu, v rámci které jsou zpřesňována rizika asociovaná s identifikovaným genotypem v kontextu osobní a rodinné

anamnézy probanda, a dle výše absolutních rizik je doporučena odpovídající péče o nosiče/nosičky variant a jejich rodiny [1].

Mimo primární nálezy, které jsou spojeny s fenotypem testovaného probanda, nás větší rozsah testovaných oblastí staví před problém neočekávaných nálezů, jež nejsou spojeny s primárním důvodem testace, avšak mohou být pro testovaného a jeho rodinu klinicky relevantní. **Neočekávané nálezy někdy bývají rozdělovány na nálezy sekundární a incidentální. Sekundární nálezy při vyšetření nádorové predispozice jsou spojeny s predispozicí k jinému nádorovému fenotypu,** incidentální nálezy jsou spojeny s jinými, nenádorovými diagnózami. V posledních letech je však pro neočekávané nálezy preferován jednotný termín sekundární nálezy.

Vyšetření nádorové predispozice ve světě a v ČR

Problematika sekundárních nálezů přináší řadu praktických, etických a klinických dilemat. Rozsah vyšetření a reportování související s problematikou sekundárních nálezů je ve světě řešen různě v závislosti na zdravotním systému a organizaci genetického testování dědičné nádorové predispozice.

Na jedné straně narůstá pro nejčastější diagnózy, typicky karcinom prsu a ovaria, socioekonomicky výhodné „mainstream“ vyšetření malého počtu genů

u všech nemocných [2]. Ve specifické izraelské populaci s vysokou prevalencí P/LP variant ve vysoce penetrantních genech *BRCA1* a *BRCA2* je dokonce pro zdravé ženy dostupný populační screening founder mutací v těchto genech [3]. Nicméně ve světě stále převládá testace více genů u podskupiny pacientů splňujících indikační kritéria, u kterých je pravděpodobnost zachytu P/LP variant vyšší, přičemž s rozvolňujícími se kritérii se rozšiřuje skupina testovaných pacientů. Nejčastěji jsou využívány panely genů specifické pro jednotlivé diagnózy, jejichž rozsah se liší mezi státy i mezi poskytovateli v rámci jednoho státu [2], a v závislosti na rostoucích znalostech se rozsah vyšetřovaných genů v čase dynamicky mění. V rámci racionalizace jsou někdy používány tzv. **virtuální panely**, což znamená, že bioinformaticky je hodnocena jen část reálné sekvenovaných genů, která je relevantní pro určitou nádorovou diagnózu [4]. Tyto přístupy **eliminují sekundární nálezy, avšak v době testace nepodávají komplexní obraz o možné nádorové predispozici**, která je komplikována typicky neúplnou penetrancí, případně variabilní expresivitou.

V ČR jsou používány velké **multicancer panely až WES**. Důvodem jsou racionalizace testování, které je decentralizováno mezi mnoho laboratoří s různým objemem testace, a způsob úhrady. V současné době plátcí hradí vyšetření hereditární nádorové predispozice

jedincům splňujícím indikační kritéria pro **genetické testování 1× za život** na konkrétní nádorovou diagnózu (dle klasifikace MKN-10 diagnózy C00-C97, Z80, Z85). Minimální požadovaný rozsah vyšetření aktuálně zahrnuje 22 genů (*ATM*, *APC*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*).

Existující doporučení pro sekundární nálezy

S rozšiřující se dostupností WES prováděného z řady indikací se objevily snahy o konsenzuální reportování, které vedly American College of Medical Genetics (ACMG) k publikování seznamu genů, jejichž **neočekávané zachycené P/LP varianty** (všechny či pouze definované varianty, u autozomálně recesivních (AR) onemocnění jen v případě bialelických P/LP variant) by měly být reportovány vždy, bez ohledu na primární důvod testování, pokud si pacient přeje být o takovém nálezu informován. V současné době (ACMG SF v3.3.; [5]) se jedná o **84 genů** (box 1), které zahrnují i **vysoce penetrantní nádorové predispoziční geny**, dále např. geny spojené s maligními arytmii či geny zodpovědné za maligní hypertermii vyvolanou některými anestetiky. Seznam genů je pravidelně aktualizován a je odbornou komunitou široce přijímán [6].

Z pohledu prevence závažných AR onemocnění v populaci existují doporučení pro reportování přenašečství P/LP variant pro carrier testy, dle kterých je **doporučeno reportovat P/LP varianty v genech spojených s AR onemocněním** v případě frekvence heterozygotů v **populaci převyšující 1/200** [7]. Při této populační frekvenci je riziko AR onemocnění u potomka > 1/800. Problémem je v případě některých genů velmi rozdílná frekvence P/LP variant v jednotlivých populacích [8]. V mezinárodní databázi GnomAD je zastoupení slovanské populace mizivé a pro určení frekvence heterozygotů v naší populaci je její využití pro řadu genů omezené.

Tvorba konsenzu

V ČR bylo vyšetření nádorové predispozice v roce 2024 provedeno u přibližně 12 000 jedinců a počet vyšetření meziročně narůstá. **Klinicky relevantní nádorové predispoziční geny pro jednotlivé nádorové diagnózy nejsou jednoznačně definovány.** Rozsah reportování se mezi laboratořemi liší, a vytváří tak velmi nepřehledné prostředí jak pro indikující a pečující lékaře, tak pro testované osoby.

Na jedné straně existuje **snaha některých pracovišť reportovat všechny nálezy VUS/LP/P variant** v celém rozsahu vyšetřovaných genů. Primárním důvodem je, s ohledem na absenci doporučení, **zajištění právní ochrany v případě forenzního sporu.** Dalším relevantním argumentem může být skutečnost, že **fenotyp probanda asociovaný s nalezenou genetickou variantou** v určitém nádorovém predispozičním genu **nemusí být jednoznačně vyjádřen, a proto na něj při indikaci genetického vyšetření nebylo původně pomýšleno.** Tento přístup „overreportování“ může vést k nadhodnocování asociovaných rizik a k nepřiměřeným preventivním opatřením, která ve svém důsledku představují minimálně psychickou zátěž pro pacienta a jeho rodinu, ale mohou vést k neadekvátním a nevratným preventivním výkonům a v neposlední řadě představují zbytečnou finanční zátěž pro zdravotní systém s omezenou kapacitou péče o rizikové jedince.

V rámci CZEKANCA konsorcia a pracovní skupiny Onkogenetika SLG ČLS JEP vznikla v roce 2022 iniciativa definovat, které varianty a v jakých **genech budou rutinně reportovány laboratoři směrem ke lékařskému genetikovi nad rámec požadovaných genů.** Cílem je harmonizovat přístup k reportování výsledků genetických vyšetření a jejich následné interpretaci. **Problematika rozsahu reportovaných variant** byla pravidelně diskutována na společných setkáních konsorcia CZEKANCA a pracovní skupiny Onkogenetika od roku 2022. Na 12. setkání (16. 5. 2024) jsme došli ke konsenzu, který shrnuje box 2.

Box 1. Seznam 84 genů (ACMG SF v3.3.), ve kterých je doporučeno reportování sekundárně zachycených P/LP variant (nádorové predispoziční geny jsou vyznačeny tučně).

*ABCD1, ACTA2, ACTC1, ACVRL1, **APC**, APOB, ATP7B, BAG3, **BMPR1A**, **BRCA1**, **BRCA2**, BTBD, CACNA1S, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, COL3A1, CYP27A1, DES, DSC2, DSG2, DSP, ENG, FBN1, FLNC, GAA, GLA, HFE, HNF1A, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, **MAX**, **MEN1**, **MLH1**, **MSH2**, **MSH6**, **MUTYH**, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, **NF2**, OTC, **PALB2**, PCSK9, PKP2, PLN, **PMS2**, PRKAG2, **PTEN**, **RB1**, RBM20, **RET**, RPE65, RYR1, RYR2, SCN5A, **SDHAF2**, **SDHB**, **SDHC**, **SDHD**, SMAD3, **SMAD4**, **STK11**, TGFBR1, TGFBR2, **TMEM127**, **TMEM43**, TNNC1, TNNI3, TNNT2, **TP53**, TPM1, TRDN, **TSC1**, **TSC2**, TTN, TTR, **VHL**, **WT1***

P/LP – patogenní / pravděpodobně patogenní

Box 2. Konsenzuální stanovisko konsorcia CZEKANCA a Pracovní skupiny onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP.

Laboratoř bude indikujícímu lékařskému genetikovi reportovat:

- 1) v požadovaných genech varianty v rozsahu VUS/LP/P (**s případným upozorněním, zda se jedná o „hot“ VUS**, tj. variantu s vyšší možností reklasifikace směrem k pravděpodobně patogenní);
- 2) **mimo požadované geny pouze LP/P varianty.**

Lékařský genetik pak bude pacientovi reportovat varianty v rozsahu LP/P. VUS bude reportován probandovi pouze v případě doporučení provedení doplňujících vyšetření, např. analýza **RNA u potenciálně sestřihových variant, segregace analýza v rodině.** Ostatní VUS vyšetřovanému jedinci reportovány nebudou.

Laboratoř má povinnost pravidelně přehodnocovat klasifikaci identifikovaných variant a v případě klinicky významné změny klasifikace varianty informuje bez vyžádání indikujícího lékaře.

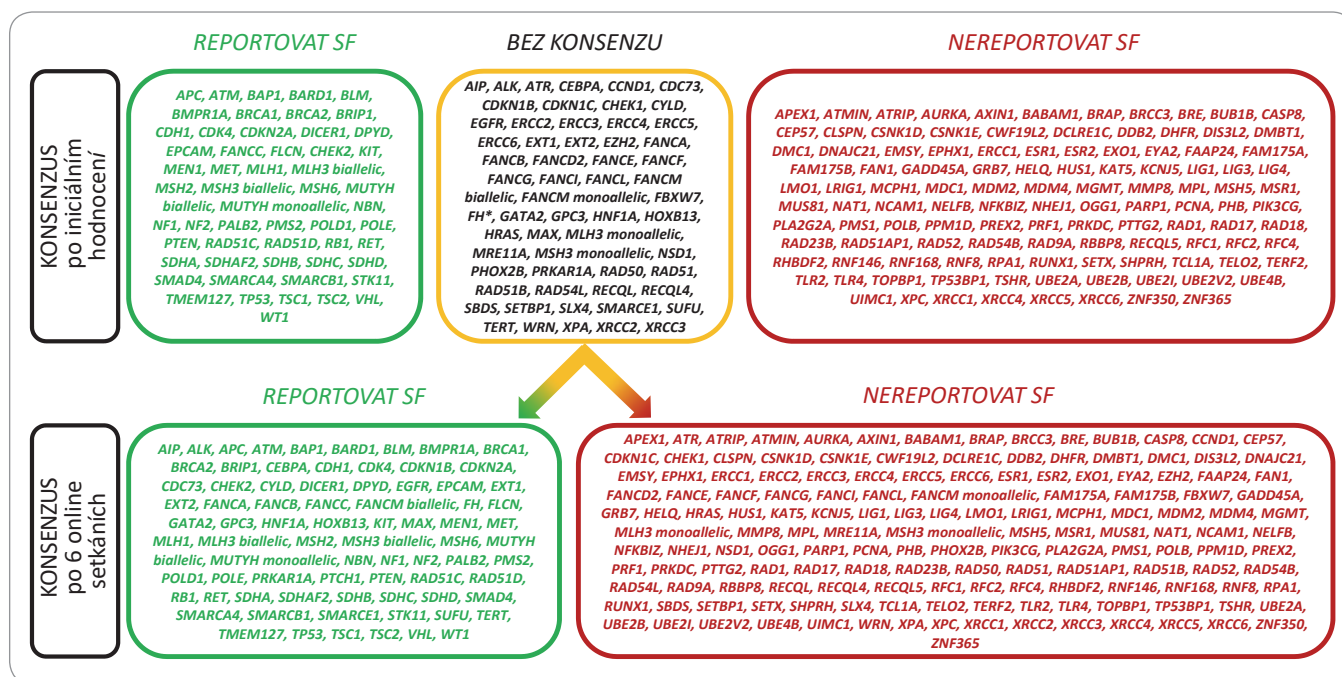
LP/P – pravděpodobně patogenní / patogenní, VUS – varianty nejasného významu

Tab. 1. Seznam pracovišť zapojených do tvorby konsenzu týkajícího se reportování sekundárních nálezů při vyšetření nádorové predispozice.

Pracoviště	Datum zapojení
1. LF UK a VFN v Praze	05/2024 (iniciální hodnocení)
Masarykův onkologický ústav	05/2024 (iniciální hodnocení)
Laboratoře Agel a.s.	05/2024 (iniciální hodnocení)
GENNET a GNTlabs by GENNET	05/2024 (iniciální hodnocení)
GHC Genetics	05/2024 (iniciální hodnocení)
FN Plzeň	05/2024 (iniciální hodnocení)
PRONATAL	05/2024 (iniciální hodnocení)
FN Olomouc	05/2024 (iniciální hodnocení)
Nemocnice České Budějovice	05/2024 (iniciální hodnocení)
PRENET	05/2024 (iniciální hodnocení)
FN Ostrava	05/2024 (iniciální hodnocení)
Genetika Plzeň, s.r.o.	05/2024 (iniciální hodnocení)
Fakultní Thomayerova nemocnice	05/2024 (iniciální hodnocení)
FN v Hradci Králové	05/2024 (iniciální hodnocení)
Krajská nemocnice Liberec	01/2025 (1. setkání)
EUC Laboratoře CGB a.s.	01/2025 (1. setkání)
FN Motol	02/2025 (2. setkání)
SPADIA	03/2025 (3. setkání)
Fertimed, s.r.o.	04/2025 (5. setkání)
Nemocnice Jihlava	04/2025 (5. setkání)
CEITEC	05/2025 (6. setkání)

V roce 2022 byla rovněž zahájena komplikovanější diskuze týkající se **problematicky rozsahu reportovaných genů**. **Konsenzus** byl tvořen online, a sice v rozsahu genů CZECA NCA panelu v1.22 pro 226 genů [9]. Od června do listopadu 2024 se v iniciální fázi vyjádřili pracovníci ze 14 pracovišť (tab. 1) ke vhodnosti a důvodům rutinního reportování P/LP variant zachycených jako sekundární nálezy v uvedených genech. V případě AR dědičnosti bylo reportování monoalelických a bialelických variant diskutováno zvlášť. Výsledkem byla shoda na **rutinním reportování P/LP variant v 54 genech**, na **nereportování ve 115 genech a u 59 genů nebyla shoda nalezena** (schéma 1).

Následně od ledna do května 2025 bylo reportování P/LP variant v 59 sporých genech jednotlivě diskutováno v průběhu šesti online 90minutových setkání. Schůzek se zpočátku účastnilo 14 pracovišť, počet zapojených pracovišť postupně narostl až na 21 (tab. 1). Zvažována byla především **míra penetrance a způsob jejího stanovení** (zda data vychází z case-control analýz či z vysoce rizikových rodin se specifickým fenotypem), morbidita a mortalita asociovaného fenotypu, dostupnost a závažnost

**Schéma 1. Tvorba konsenzu týkajícího se reportování sekundárních nálezů při vyšetření nádorové predispozice.**

SF – sekundární nálezy

preventivních opatření či technické aspekty vlastního sekvenování (např. přítomnost pseudogenů) [10]. Diskutována byla rovněž specifika jednotlivých genů (typ dědičnosti, typy variant spojených

s nádorovou predispozicí, případný imprinting apod.).

Výsledkem online setkání bylo **stanovení konsenzu na rutinní reportování (tj. bez vyžádání indikujícím lé-**

kařem) sekundárně zachycených P/LP variant v 77 genech a nereportování ve 152 genech z laboratoře směrem k indikujícímu lékařskému genetikovi (tab. 2), který provádí následnou inter-

Tab. 2. Konsenzus týkající se rutinního reportování sekundárních nálezů P/LP variant při vyšetření nádorové predispozice (hodnoceny geny v rozsahu panelu CZECA v1.22) [9].

Geny s konsenzem REPORTOVAT P/LP varianty jako sekundární nálezy

Gen	Typ reportovaných variant (P/LP) podle mechanismu patogenicity*	Nádorová predispozice	Prekoncepční testování partnera (prevence AR/XR onemocnění, jiné)	Gen	Typ reportovaných variant (P/LP) podle mechanismu patogenicity*	Nádorová predispozice	Prekoncepční testování partnera (prevence AR/XR onemocnění, jiné)
<i>AIP</i>	LoF	ano	ne	<i>EGFR</i>	pouze p.T790M (GoF, TK doména)	ano	ne
<i>ALK</i>	GoF (TK doména)	ano	ne	<i>EPCAM</i>	pouze varianty (CNV), postihující expresi <i>MSH2</i>	ano	ne
<i>APC</i>	LoF včetně promotoru; p.I1307K, reportovat pouze jako „rizikovou alelu“**	ano	ne	<i>EXT1</i>	LoF	ano	ne
<i>ATM</i>	LoF	ano	ano	<i>EXT2</i>	LoF	ano	ne
<i>BAP1</i>	LoF	ano	ne	<i>FANCA</i>	LoF	ne	ano
<i>BARD1</i>	LoF	ano	ne	<i>FANCB</i>	LoF, pouze u žen přenašeček prevence X-vázaného sy u synů	ne	ne
<i>BLM</i>	LoF	ne	ano	<i>FANCC</i>	LoF	ano	ne
<i>BMPR1A</i>	LoF	ano	ne	<i>FANCM</i> biálněcky	LoF	ano	ne (infertilita)
<i>BRCA1</i>	LoF	ano	ne	<i>FH</i>	LoF, Cave: nejčastější mutace spojené pouze s FH deficiencí	ano	ne
<i>BRCA2</i>	LoF	ano	ano při pozitivní OA/RA partnera	<i>FLCN</i>	LoF	ano	ne
<i>BRIP1</i>	LoF	ano	ne	<i>GATA2</i>	LoF	ano	ne
<i>CDC73</i>	LoF	ano	ne	<i>GPC3</i>	LoF, pouze u žen přenašeček prevence X-vázaného sy u synů	ne	ne
<i>CDH1</i>	LoF	ano	ne	<i>HNF1A</i>	LoF	ano	ne
<i>CDK4</i>	LoF	ano	ne	<i>HOXB13</i>	pouze p.G84E	ano	ne
<i>CDKN1B</i>	LoF	ano	ne				
<i>CDKN2A</i>	LoF	ano	ne				
<i>CEBPA</i>	LoF	ano	ne				
<i>CYLD</i>	LoF	ano	ne				
<i>DICER1</i>	LoF	ano	ne				
<i>DPYD</i>	LoF	ano	ne				

* v případě pseudogenních oblastí musí být potvrzeno, že se P/LP varianta nachází v genu, a nikoliv v pseudogenu; ** riziková alela – označení pro variantu s prokázaným, ale klinicky málo významným rizikem (OR < 2); *** klinický dopad P/LP variant (zvýšené riziko nádorů) závisí na parentálním původu variantní alely, doporučeno vyšetření rodičů probanda

AR – autozomálně recesivní, GoF – gain-of-function, LoF – loss-of-function, OA – osobní anamnéza, P/LP – patogenní / pravděpodobně patogenní, RA – rodinná anamnéza

Tab. 2 – pokračování. Konsenzus týkající se rutinního reportování sekundárních nálezů P/LP variant při vyšetření nádorové predispozice (hodnoceny geny v rozsahu panelu CZECAVCA v1.22) [9].

Geny s konsenzem REPORTOVAT P/LP varianty jako sekundární nálezy

Gen	Typ reportovaných variant (P/LP) podle mechanismu patogenicity*	Nádorová predispozice	Prekoncepční testování partnera (prevence AR/XR onemocnění, jiné)	Gen	Typ reportovaných variant (P/LP) podle mechanismu patogenicity*	Nádorová predispozice	Prekoncepční testování partnera (prevence AR/XR onemocnění, jiné)
CHEK2	LoF	ano	ne	PRKAR1A	LoF	ano	ne
KIT	GoF	ano	ne	PTEN	LoF	ano	ne
MAX	LoF, parent-of-origin effect***	ano	ne	PTCH1	LoF	ano	ne
MEN1	LoF	ano	ne	RAD51C	LoF	ano	ne
MET	GoF	ano	ne	RAD51D	LoF	ano	ne
MLH1	LoF	ano	ne	RB1	LoF	ano	ne
MLH3	LoF	ano	ne	RET	GoF	ano	ne
bialelicky				SDHA	LoF	ano	ne
MSH2	LoF	ano	ne	SDHAF2	LoF, parent-of-origin effect***	ano	ne
MSH3	LoF	ano	ne	SDHB	LoF	ano	ne
bialelicky				SDHC	LoF	ano	ne
MSH6	LoF	ano	ne	SDHD	LoF, parent-of-origin effect***	ano	ne
MUTYH	LoF	ano	ne	SMAD4	LoF	ano	ne
bialelicky				SMARCA4	LoF	ano	ne
MUTYH	LoF	ano	ne	SMARCB1	LoF	ano	ne
mono-alelicky				SMARCE1	LoF	ano	ne
NBN	LoF	ano	ano	STK11	LoF	ano	ne
NF1	LoF	ano	ne	SUFU	LoF	ano	ne
NF2	LoF	ano	ne	TERT	pouze promotorové P/LP varianty	ano	ne
PALB2	LoF	ano	ano při pozitivní OA/RA partnera	TMEM127	LoF	ano	ne
PMS2	LoF	ano	ne	TP53	LoF	ano	ne
POLD1	„GoF“, missense v exonukleázové doméně → loss of proofreading × nereportovat LoF mutace	ano	ne	TSC1	LoF	ano	ne
POLE	„GoF“, missense v exonukleázové doméně → loss of proofreading × nereportovat LoF mutace	ano	ne	TSC2	LoF	ano	ne
				VHL	LoF	ano	ne
				WT1	LoF	ano	ne

* v případě pseudogenních oblastí musí být potvrzeno, že se P/LP varianta nachází v genu, a nikoliv v pseudogenu; ** riziková alela – označení pro variantu s prokázaným, ale klinicky málo významným rizikem (OR << 2); *** klinický dopad P/LP variant (zvýšené riziko nádorů) závisí na parentálním původu variantní alely, doporučeno vyšetření rodičů probanda

AR – autozomálně recesivní, GoF – gain-of-function, LoF – loss-of-function, OA – osobní anamnéza, P/LP – patogenní / pravděpodobně patogenní, RA – rodinná anamnéza, XR – X recesivní

Tab. 2 – pokračování. Konsenzus týkající se rutinního reportování sekundárních nálezů P/LP variant při vyšetření nádorové predispozice (hodnoceny geny v rozsahu panelu CZEKANCA v1.22) [9].**Geny s konsenzem NEREPORTOVAT P/LP varianty jako sekundární nálezy**

APEX1, ATMIN, ATR, ATRIP, AURKA, AXIN1, BABAM1, BRAP, BRCC3, BRE, BUB1B, CASP8, CCND1, CDKN1C, CEP57, CLSPN, CSNK1D, CSNK1E, CWF19L2, DCLRE1C, DDB2, DHFR, DIS3L2, DMBT1, DMC1, DNAJC21, EMSY, EPHX1, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ESR1, ESR2, EXO1, EYA2, EZH2, FAAP24, FAM175A (ABRAXAS1), FAM175B, FAN1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM monoalelicky, FBXW7, GADD45A, GRB7, HELQ, HRAS, HUS1, CHEK1, KAT5, KCNJ5, LIG1, LIG3, LIG4, LMO1, LRIG1, MCPH1, MDC1, MDM2, MDM4, MGMT, MLH3 monoalelicky, MMP8, MPL, MRE11A, MSH3 monoalelicky, MSH5, MSR1, MUS81, NAT1, NCAM1, NELFB, NFKB1, NHEJ1, NSD1, OGG1, PARP1, PCNA, PHB, PHOX2B, PIK3CG, PLA2G2A, PMS1, POLB, PPM1D, PREX2, PRF1, PRKDC, PTTG2, RAD1, RAD17, RAD18, RAD23B, RAD50, RAD51, RAD51AP1, RAD51B, RAD52, RAD54B, RAD54L, RAD9A, RBBP8, RECQL, RECQL4, RECQL5, RFC1, RFC2, RFC4, RHBDF2, RNF146, RNF168, RNF8, RPA1, RUNX1, SBDS, SETBP1, SETX, SHPRH, SLX4, TCL1A, TEO2, TERF2, TLR2, TLR4, TOPBP1, TP53BP1, TSHR, UBE2A, UBE2B, UBE2I, UBE2V2, UBE4B, UIMC1, WRN, XPA, XPC, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4, XRCC5, XRCC6, ZNF350, ZNF365

* v případě pseudogenních oblastí musí být potvrzeno, že se P/LP varianta nachází v genu, a nikoliv v pseudogenu; ** riziková alela – označení pro variantu s prokázaným, ale klinicky málo významným rizikem ($OR < 2$); *** klinický dopad P/LP variant (zvýšené riziko nádorů) závisí na parentálním původu variantní alely, doporučeno vyšetření rodičů probanda

AR – autozomálně recesivní, GoF – gain-of-function, LoF – loss-of-function, OA – osobní anamnéza, P/LP – patologní / pravděpodobně patologní, RA – rodinná anamnéza

pretaci nálezu v kontextu osobní a rodinné anamnézy. Tento konsenzuální rozsah reportování se týká vyšetření predispozice k nádorovým onemocněním primárně dospělého věku. **V případech potřeby vyšetření některého ze 152 rutinně nereportovaných genů musí indikující lékařský genetik požadavek vyšetření tohoto genu jmenovitě uvést na žádance.**

V případě reportování **extrémně vzácných P/LP variant spojených s mimořádně vzácnými syndromy (např. CDC73, PRKAR1A, PTCH1, SUFU apod.)**, které jsou asociovány mimo jiné s nádorovou manifestací a tradovanou vysokou penetrancí stanovenou na velmi omezeném počtu velmi vysoce rizikových rodin, panuje shoda na nutnosti postupovat při interpretaci nálezu mimořádně opatrně a ideálně nálezu individuálně diskutovat v rámci odborné komunity, protože penetrance těchto variant je spojena se značnou mírou nejistoty. Neexistuje navíc dostatek dat o penetranci těchto variant zachycených jako sekundární nálezy a **hrozí zde vysoké riziko neadekvátních preventivních opatření jak u probanda, tak u jeho pozitivně testovaných, dosud onkologicky zdravých příbuzných.** Lze předpokládat, že penetrance variant zachycených jako sekundární nálezy bude nižší. Tento fenomén je popsán v řadě

genů s dostatkem dat [11]. V některých případech (např. SDHA) již dokonce byla navržena rozdílná doporučení péče pro nosiče variant konkordantních s fenotypem probanda a pro nosiče variant zachycených jako sekundární nálezy [12].

Při tvorbě konsenzu bylo rovněž diskutováno **reportování monoalelických P/LP variant spojených s AR syndromy a s X-vázanými onemocněními u žen-přenašeček.** Panovala shoda na rutinním reportování sekundárně zachycených P/LP variant v genech, v nichž **frekvence heterozygotů v naší populaci přesahuje frekvenci 1/200** z důvodu prevence AR onemocnění. Frekvence heterozygotů v naší populaci byla stanovena na souboru 6 879 neselektovaných kontrol (1. LF UK a VFN v Praze) a 12 421 jedinců vyšetřených především z důvodů infertility, abortu či jiných než onkologických příčin (Gennet, Praha). V 95% konfidenčním intervalu zahrnujícím frekvenci heterozygotů v naší populaci 1/200 se v obou souborech pohybovaly následující geny spojené se závažnými AR syndromy: **ATM, BLM, FANCA a NBN.** U nosičů P/LP variant v těchto genech je **doporučeno prekoncepční testování partnerů.** Při záchytu P/LP varianty v genech **FANCB a GPC3** spojených s X-vázanými onemocněními je u žen-přenašeček doporučeno genetické poradenství s cílem **prevence**

X-vázaného onemocnění u mužských potomků.**Závěr**

Problematika sekundárních nálezů a rozsahu reportování při genetickém vyšetření nádorové predispozice je velmi **aktuálním** tématem současné lékařské genetiky i **preventivní onkologie.** Technologický rozvoj přinesl vedle masivního nárůstu testování nádorové predispozice, jasného diagnostického zisku a rychlé odpovědní doby i výzvy spojené s interpretací a komunikací sekundárních nálezů. Absence jednotného postupu vedla v ČR k vytvoření odborného konsenzu v rámci konsorcia CZEKANCA a pracovní skupiny Onkogenetika SLG JEP, který představuje důležitý krok směrem ke standardizaci péče o osoby s genetickou predispozicí k nádorovým onemocněním v ČR. Protože se jedná o rychle se rozvíjející problematiku, lze předpokládat, že s rostoucím množstvím znalostí se bude vyvíjet i rozsah reportovaných genů. Aktuálně platná doporučení vytvářená na základě diskuze široké odborné veřejnosti jsou dostupná na webových stránkách pracovní skupiny Společnosti lékařské genetiky [13].

Dedikace

Práce byla podpořena granty MZ ČR (RVO-VFN-64165 a NU22-03-00276) a MŠMT ČR (Program EXCELES, projekt číslo LX22NPO5102).

Literatura

1. Spurdle AB, Greville-Heygate S, Antoniou AC et al. Towards controlled terminology for reporting germline cancer susceptibility variants: an ENIGMA report. *J Med Genet* 2019; 56(6): 347–357. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105872.
2. Turnbull C, Achatz M, Balmaña J et al. Breast cancer germline multigene panel testing in mainstream oncology based on clinical-public health utility: ESMO Precision Oncology Working Group recommendations. *Ann Oncol* 2025; 36(8): 853865. doi: 10.1016/j.annonc.2025.04.012.
3. Michaan N, Leshno M, Safra T et al. Cost effectiveness of whole population BRCA genetic screening for cancer prevention in Israel. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021; 14(4): 455–462. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0411.
4. Witt D, Sturm M, Stäbler A et al. Clinical genome sequencing in patients with hereditary breast and ovarian cancer: concept, implementation and benefits. *Breast* 2025; 82: 104505. doi: 10.1016/j.breast.2025.
5. Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM et al. ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2025; 27(8): 101454. doi: 10.1016/j.gim.2025.101454.
6. ACMG secondary finding genes and diseases. [online]. Available from: <https://search.clinicalgenome.org/kb/genes/acmgf>.
7. Gregg AR, Aarabi M, Klugman S et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021; 23(10): 1793–1806. doi: 10.1038/s41436-021-01203-z.
8. Schmitz MJ, Bashar A, Soman V et al. Leveraging diverse genomic data to guide equitable carrier screening: insights from gnomAD v4.1.0. *Am J Hum Genet* 2025; 112(1): 181–195. doi: 10.1016/j.ajhg.2024.11.004.
9. Czech Cancer Panel for Clinical Application. [online]. Available from: www.czecanca.cz
10. Gordon AS, Lee K, Abul-Husn NS et al. Consideration of disease penetrance in the selection of secondary findings gene-disease pairs: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2024; 26(7): 101142. doi: 10.1016/j.gim.2024.101142.
11. Jackson L, Weedon MN, Green HD et al. Influence of family history on penetrance of hereditary cancers in a population setting. *EClinicalMedicine* 2023; 64: 102159. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102159.
12. Skefos CM, Brock PL, Blouch E et al. SDHA secondary findings in germline testing: counseling and surveillance considerations. *Endocr Oncol* 2024; 4(1): e230043. doi: 10.1530/EO-23-0043.
13. Onkogenetika. Pracovní skupina Společnosti lékařské genetiky (SLG). [online]. Dostupné z: www.onkogenetika.cz.