

## 44. PÉČE O ZDRAVÉ NOSITELE MUTACÍ SPOJENÝCH SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM NÁDORŮ

Většina malignit není dědičného původu a jejich příčina je multifaktoriální. Nicméně je odhadováno, že část malignit je geneticky podmíněná; jedná se především o nádory prsu a ovarií, nádory tlustého střeva, v menší míře i o jiné malignity. Předpokládá se, že 5–10 % nádorů prsu je asociováno s dědičnou nádorovou predispozicí. U nádorů ovarií je to asi 20 %. **Je popsáno více jak 200 syndromů a není možné veškeré syndromy a doporučení péče o tyto probandy zahrnout do doporučení.** Výskyt nádorů geneticky podmíněných narůstá a není možné veškeré syndromy a doporučení péče o tyto probandy zahrnout do doporučení. Proto jsme vybrali nejčastěji se vyskytující syndromy a onemocnění a část těch, u kterých je jasně dané, jak tyto probandy sledovat. U těch méně častých si dovolíme odkázat na knihu publikovanou v roce 2022 – Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi (Foretová, Macháčková, Gaillyová a kol.), popř. na doporučení NCCN ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)) a ESMO ([www.esmo.org](http://www.esmo.org)).

Hereditární syndrom nádorů prsu a ovarií je definován na základě výskytu vícečetných malignit – nádorů prsu a ovarií v rodině a molekulárně je definován identifikací germinální patogenní mutace v určitých genech – viz tabulka č. 1.

Gen	Karcinom prsu	Tabo-ovariální karcinom	Karcinom pankreatu	Karcinom kolorektální	Jiné nádory
ATM	Ano, 25–30 %	Ano, ≤ 5 %	Ano, < 5 %	ne	Ca prostaty, 30 %
BARD1	Ano, 20 %	Ne	Ne	Ne	Ne
BRCA1	Ano, > 60 %	Ano, 40–60 %	Ano, < 5 %	Ne	
BRCA2	Ano, > 60 %	Ano, 15–30 %	Ano, < 5 %	Ne	Ca prostaty, 33 %
BRIP1	Ne	Ano, 5–10 %	Ne	Ne	Ne
CDH1	Ano (ILC) 40 %	Ne	Ne	Ne	Difuzní ca žaludku 35–45 %
CHEK2	Ano, 25–30 %	ne	Ne	Ano, 15	Ne
PALB2	Ano, 40–60 %	Ano, 3–5 %	Ano, 2–3 %	Ne	Ne
PTEN	Ano, 40 %	Ne	Ne	Ano, 10 %	Štítnice 20 %, ca endometria 20 %
RAD51C	Ano, 20 %	Ano, 10 %	Ne	Ne	Ne
RAD51D	Ano, 10 %	Ano, 10 %	Ne	Ne	Ne
STK11	Ano, 40 %	Ne	Ano, 10–30 %	Ano, 30 %	Ca žaludku 30 %, Sertoli-Leydig 10–20 %
TP53	Ano, 40 %	Ne	nejspíše	nejspíše	Sarkomy, nádory CNS, leukémie, adrenokortikální nádory

Péče o nositele patogenních mutací spojených s vysokým rizikem vzniku nádoru je založena na redukcí tohoto rizika pomocí preventivních operačních výkonů. Další možností je pravidelný screening této rizikové populace, jehož cílem je diagnostikovat malignitu co nejdříve, tzn. v časném klinickém stádiu, kdy je šance na vyléčení nejvyšší.

Následná doporučení se týkají nejčastěji se vyskytujících patogenních mutací a s nimi spojených malignit.

### Syndrom dědičné formy nádorů prsu a ovarií ( HBOC) – screening a riziko redukcující operace

#### Indikace pro testování:

#### SPORADICKÉ FORMY:

- Karcinom ovaria/tuby/primární peritoneální karcinom v jakémkoliv věku.
- Triple negativní/medulární karcinom prsu v jakémkoliv věku.
- Unilaterální karcinom prsu do 45 let (do 50 let, pokud není známa rodinná anamnéza)

- Dva samostatné primární karcinomy prsu, první do 50 let nebo oba do 60 let (bilaterální nebo ipsilaterální synchronní nebo metachronní).
- Duplicita karcinomu prsu a pankreatu v jakémkoliv věku.
- Karcinom prsu u muže v jakémkoliv věku.

**FAMILIÁRNÍ FORMY:** (karcinom ovaria, tuby nebo primární peritoneální karcinom v RA je vždy indikací k testování)

- 3 příbuzní – alespoň 3 příbuzní s karcinomem prsu v jakémkoliv věku.
- 2 příbuzní – 2 příbuzné s karcinomem prsu, alespoň jedna dg. ve věku pod 50 let nebo obě do 60 let.
- Probandka s karcinomem prsu v jakémkoliv věku a přímý příbuzný s:
  - Karcinomem ovaria
  - TNBC/medulárním karcinom prsu
- Karcinom prsu u muže
- Karcinom pankreatu
- High-grade (Gleason skóre  $\geq 7$ ) nebo primárně metastatický karcinom prostaty
- Probandka s lobulárním karcinomem prsu a s osobní anamnézou nebo rodinnou anamnézou difuzního karcinomu žaludku

#### INDIKACE K TESTOVÁNÍ PRO NÁDORY PROSTATY:

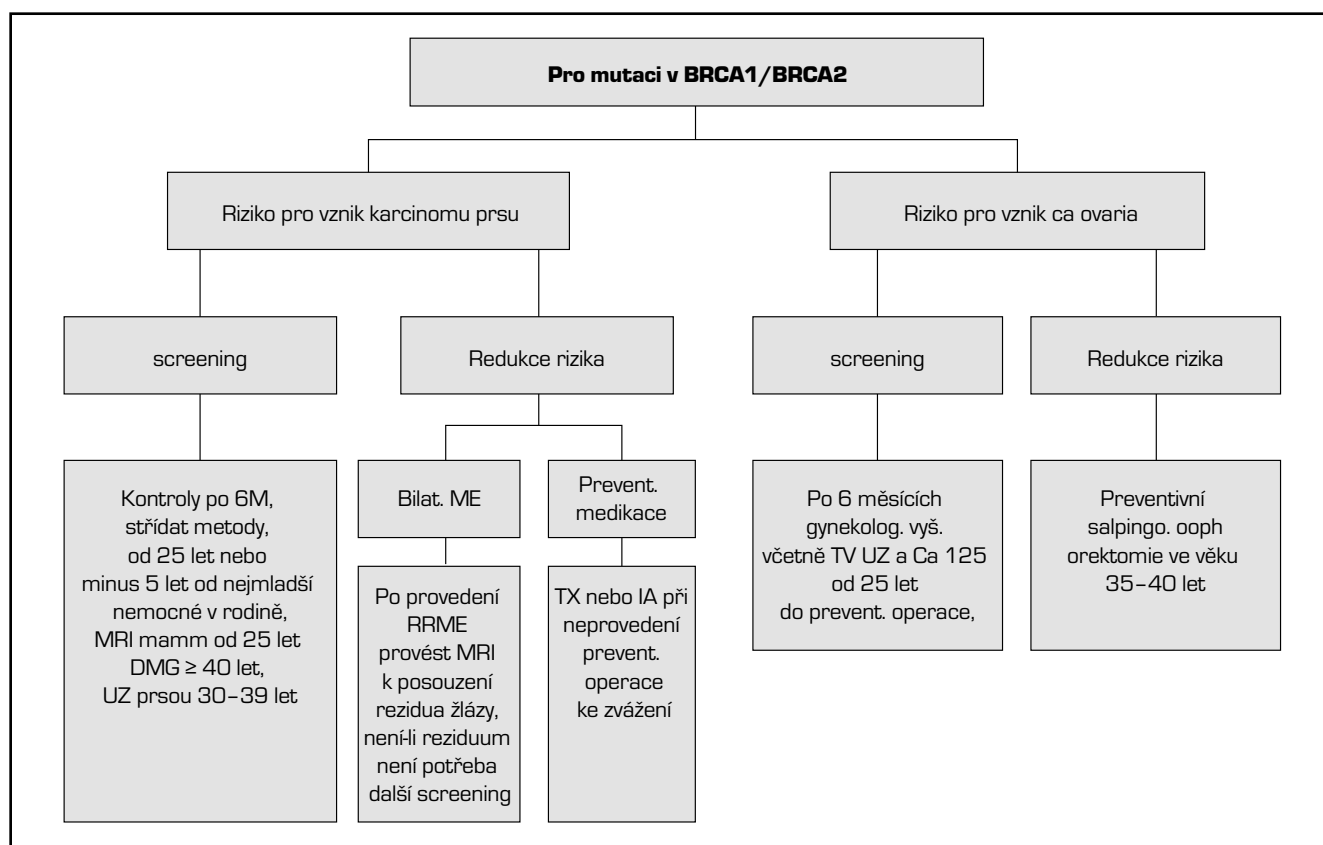
- $\geq 2$  případy karcinomu prsu u blízkých příbuzných, alespoň u jednoho ve věku  $\leq 55$  let
- $\geq 3$  případy karcinomu prsu u blízkých příbuzných v jakémkoliv věku
- Karcinom prostaty (Gleason skóre  $\geq 7$  nebo primárně metastatický karcinom) a  $\geq 1$  případ karcinomu prostaty, prsu, ovaria nebo pankreatu u blízkých příbuzných

#### INDIKACE K TESTOVÁNÍ KARCINOMU PANKREATU:

Exokrinní karcinom pankreatu v jakémkoliv věku, pro účely personalizované léčby i pro včasnou diagnostiku dědičného syndromu v rodině.

Pokud pacient nežije, testování u příbuzného prvního stupně.

#### Screening a riziko redukující operace HBOC – schéma: vychází z doporučení v ČR a ESMO guidelines



Pro ostatní mutace: vychází z doručení v ČR a ESMO + NCNN

mutace	Riziko karcinomu prsu	Riziko karcinomu ovaria	Riziko karcinomu pankreatu a jiných
ATM	DMG 1× ročně od 40 let, event MRI Nejsou data pro RRM (dle RA)	Nejsou stanovená doporučení, nejsou data pro RRSO – dle RA	Karcinom pankreatu – sledování dle výskytu nádorů v RA*
BARD1	DMG 1x ročně od 40 let, popř. MRI, nejsou data pro RRM	Není zvýšené riziko	Nejsou data
BRIP1	<b>UZ prsou ročně, od 40, od 45 l. MG/UZ ročně</b>	RRSO ve věku 45–50 let	Nejsou data
CDH1	DMG a MRI od 30 let 1× ročně, lze diskutovat RRM	Není zvýšené riziko	Hereditární difuzní karcinom žaludku – 1× ročně GFS <20 let nebo profylaktická gastrektomie ve 20–30 letech
CHEK2	DMG od 40 let, MRI od 30–35 let, 1× ročně vyšetření	Není zvýšené riziko	CRC – sledování od 45 let – kolonoskopie po 3–5 letech
PALB2	MRI střídat s DMG od 25 let 1× za 6 M Lze diskutovat RRM	Pravidelné gynekolog. vyšetření včetně TV UZ, lze zvažovat RRSO ve věku >45 let	Karcinom pankreatu – sledování dle výskytu nádorů v RA - *
PTEN	Střídat DMG a MRI od 30 let 1× ročně	Není vyšší riziko	Nádory CRC, endometria, renální
RAD51C	DMG střídat s MRI 1× ročně od 40 let	Pravidelné gynekolog. vyšetření včetně TV UZ, lze zvažovat RRSO ve věku 45–50 let	Nejsou data
RAD51D	DMG střídat s MRI 1× ročně od 40 let	Pravidelné gynekolog. vyšetření včetně TV UZ, lze zvažovat RRSO ve věku 45–50 let	Nejsou data
STK11	DMG střídat s MRI 1× ročně od 30 let, lze diskutovat RRM	Není zvýšené riziko	Ca pankreatu – screening*, non-epiteliální ovariální ca – viz sledování Peutz-Jeghers sy

\* sledování u probandů s výskytem nádorů pankreatu v rodině – zahájení sledování od 50 let nebo minus 10 let od nejmladšího nemocného s tumorem pankreatu v rodině, každoroční vyšetření – EUS pankreatu a /nebo MRI – lze střídat EUS a MRI. Sledování u těch probandů, kdy lze provést operační výkon v případě nálezu patologie.

### Peutz-Jehgersův syndrom – mutace v genu STK11

Je spojen s výskytem gastrointestinálních polypů, mukokutánních pigmentací a predispozicí k nádorovým onemocněním GIT i extraintestinálním malignitám.

Sledování se u mužů doporučuje od 18 let s frekvencí 1× za 2–3 roky nebo podle přítomnosti symptomů. U mladších nemocných od 8 let nebo jakmile se objeví symptomy. Od 30 let se doporučuje MR nebo MR-cholangiopankreatografie nebo EUS pankreatu s frekvencí 1× za 1–2 roky.

U žen od 8 let každoroční vyšetření k detekci event. předčasné puberty, od 18–20 let každoročně gynekologické vyšetření včetně TVUZ, cervikální cytologie a Ca 125, ostatní viz tabulka.

## **Liův - Fraumeniho syndrom – mutace v genu TP 53**

Vzácná autozomálně dominantně dědičná predispozice spojená s výskytem mnohočetných malignit již od dětského věku. K nejčastěji se vyskytujícím nádorům patří sarkomy z měkkých tkání, mozkové nádory, karcinomy nadledvin, osteosarkomy, leukémie, plicní bronchoalveolární nádory, karcinom prsu.

Doporučený screening u dospělých pacientů:

- fyzikální vyšetření po 6 měsících,
- 1× ročně MRI mozku,
- 1× ročně celotělová MRI,
- 1× ročně UZ pánve a břicha,
- od 25 let 1× za 2–5 let GFS a kolonoskopie,
- od 18 let 1× ročně kožní vyšetření,
- od 18 let samovyšetření prsů,
- od 20 let fyzikální vyšetření prsů,
- od 20 let 1× ročně MRI prsů,
- k diskuzi bilaterální preventivní mastektomie.

## **Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) – Lynchův syndrom**

Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění, které je charakterizováno vyšším rizikem vzniku kolorektálního karcinomu (30–73 %), nádorů endometria (30–51 %), ovaria (4–15 %), žaludku (do 18 %), tenkého střeva (3–5 %), urinárního traktu – ledviny, ureteru a pánvičky, prostaty (2–20 %), pankreatu (4 %) a další. Prokázána je mutace jednoho z mismatch repair (MMR) genů – MLH1, MSH2, MSH6 nebo PMS2, popř. EPCAM. Více jak 70 % mutací je v genech MLH1, MSH2 nebo EPCAM v nádorech s mikrosatelitní instabilitou (MSI-high).

Indikace ke genetickému vyšetření: Původně byla využita Amsterodamská kritéria II, II a poté revidovaná kritéria z Bethesdy – uvádíme dvoje – předpokládáme rozdílné použití jednotlivých pracovišť.

U pacienta se zhoubným nádorem – s podezřením na možný Lynchův syndrom – nejčastěji s CRC je nejprve vyšetřena nádorová tkáň IHC a/nebo molekulárně geneticky. Je-li prokázána ztráta MMR, je vhodné doplnit genetickou konzultaci, po ní je doplněno molekulárně-genetické vyšetření zárodečných patogenních variant v genech MMR (dle RA). Podrobněji viz schéma včetně zařazení vyšetření BRAF mutace do algoritmu – u pacientů, kdy je k dispozici nádorová tkáň.

Amsterdamská kritéria II:

1. V rodině jsou minimálně 3 příbuzní s karcinomem sdruženým s HNPCC (kolorektální karcinom, karcinom endometria, tenkého střeva, ureteru a ledvinové pánvičky), jeden z nich je příbuzný prvního stupně ostatních dvou.
2. Jsou postiženy alespoň 2 generace.
3. Alespoň jeden nemocný je mladší 50 let v době diagnózy.
4. Nádor byl verifikován patologem.
5. Je vyloučena familiární adenomatózní polypóza.

Revidovaná kritéria z Bethesdy:

1. Kolorektální karcinom (CRC) verifikovaný u pacienta mladšího 50 let.
2. Přítomnost synchronních nebo metachronních karcinomů střeva nebo jiných malignit sdružených s HNPCC (karcinom endometria, žaludku, tenkého střeva, ovaria, pankreatu, ureteru a pánvičky, biliárního traktu, mozku-glioblastom, kůže – nádory se sebaceózní diferenciací a keratoakantomy) bez ohledu na věk.
3. CRC s histologií odpovídající MSI-high diagnostikovaný u pacienta mladšího 60 let.
4. CRC diagnostikovaný u jednoho nebo více příbuzných prvního stupně s nádorem charakteristickým pro HNPCC, jeden z nádorů je diagnostikován před 50. rokem života.
5. CRC diagnostikovaný u dvou nebo více příbuzných prvního nebo druhého stupně s nádory sdruženými s HNPCC bez ohledu na věk.

Sledování pacientů s prokázaným Lynchovým syndromem:

Typ nádoru	vyšetření	frekvence
Kolorektální karcinom	kolonoskopie	Každé 2 roky od 25 do 75 let u nosičů mutace MLH1 a MSH2, od 35 let u nosičů mutace MSH6 a PMS2
Karcinom endometria	Transvaginální UZ, zvážit endometriální biopsii	1× ročně od 30–35 let
Karcinom ovaria	TV UZ n+ Ca 125	1× ročně od 30–35 let
Karcinom žaludku a duodena	Horní endoskopie u probandů s výskytem ca žaludku v RA a u osob asijského původu, vyšetřit H.Pylori	Každých 3–5 let od 30–35 let věku
Nádory ledvinové pánvičky, ureteru a moč. měchýře	Moč na cytologii pro zjištění mikroskopické hematurie v rodinách s výskytem urotel. ca	1× ročně od 30–35 let
Karcinom pankreatu	Zvážit screening u osob s výskytem ca pankreatu v rodině – EUS nebo MRI	1× ročně (lze střídat MRI a EUS), věk – není stanoven
Jiné karcinomy	Žádné specifické doporučení není	
Karcinom prsu	Mírně zvýšené riziko	Střídat UZ/DMG od 40 let 1× ročně

(upraveno dle knihy *Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi*, Foretová, 2022).

### Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění spojené s germinální mutací v APC genu. Pro onemocnění je charakteristický výskyt mnohočetných kolorektálních adenomů. U klasické formy je téměř 100% riziko rozvoje CRC, pokud není provedena profylaktická totální kolektomie.

Doporučení pro sledování u klasické FAP: podle ESMO, Cyraný Jiří (*Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi*)

Výskyt nádoru	Metoda vyšetření	věk	frekvence
Kolorektální karcinom	Kolonoskopie	10–15 let	1× ročně od dg. Polypózy, u pahýlu rekta a ileo-pouch-anální anastomózy, každé 2 roky u ileostomie
Duodenum, žaludek	GFS s boční optikou	Od 25 let nebo od dg. polypózy	1–5 let podle Spigelman klasifikace
Štítná žláza	Palpace nebo UZ štítnice	25–30 let	1× ročně
Intraabdomin. desmoid	Palpace, popř. zvážit MRI	Od dg. polypózy	1× ročně

#### Literatura

- Sessa C, Balmana J, Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO clinical Practice Guideline. *Annals of Oncol.* 2022.
- Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol* 30:1558-1571, 2019.
- Genetic/Familial high-risk assessment. Breast, ovarian and pancreatic. NCCN guidelines, version 1.2023.
- Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R a kol. *Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi*.