

43. INDIKACE KE GENETICKÉMU VYŠETŘENÍ A PÉČE O ZDRAVÉ OSOBY S DĚDIČNOU DISPOZICÍ KE VZNIKU NÁDORŮ

Zhoubné nádory (ZN) jsou multifaktoriální onemocnění, která vznikají většinou sporadicky a pouze minorita (5–10 %) se vyvine na základě genetické predispozice. Prokázaná dědičná složka je u ZN dospělého věku nejvyšší u karcinomu ovaria (až 25 %), u ZN prsu a pankreatu se pohybuje kolem 10 %, u karcinomu prostaty u ~ 8 % a u ZN tlustého střeva u 3–4 % případů. Tato kapitola obsahuje indikace ke genetickému vyšetření a doporučené postupy klinické péče o osoby s nejčastějšími dědičnými nádorovými syndromy. 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) a ESMO (www.esmo.org).

Indikační kritéria ke komplexnímu genetickému vyšetření mají za cíl zvýšit pravděpodobnost zachytu germinální patogenní varianty (příčinné mutace) ve vyšetřovaném souboru osob nad 10 %. S posunem poznání zlepšující se dostupností vyšetření a poklesem nákladů na vlastní analýzu jsou indikační kritéria s průběhem let rozvolňována tak, aby bylo možno nádorovou predispozici vyšetřit u větší skupiny onkologicky nemocných a jejich příbuzných. Indikační kritéria jsou buď individuální (věk onemocnění, specifické histologické charakteristiky nebo vícečetný výskyt určitých ZN) nebo kombinovaná s údaji z rodinné anamnézy.

Aktuálně jsou pro nejčastější ZN dospělého věku platná indikační kritéria pro komplexní genetické vyšetření schválena výborem SLG ČLS JEP dne 9. 10. 2024 (Tabulka 1). V případě dalších ZN dospělého věku neuvedených v Tabulce 1 je možno je dohledat v knize Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi (Foretová, 2022), případně je vhodné uvážit možnost genetické konzultace v případě neobvykle nízkého věku vzniku ZN nebo nápadně vysoké přítomnosti ZN v rodinné anamnéze u biologicky příbuzných osob.

Indikace genetického vyšetření při zvažování personalizované léčby. Navrhováno je onkologem dle indikací cílené léčby, (karcinom prsu, ovaria, pankreatu a prostaty – viz specifikace u diagnózy v Tabulce 1). **Pro vyšetření je nutná indikace genetikem v rámci urgentní genetické konzultace.** Výsledek genetického testování je zaslán indikujícímu lékaři a předán onkologicky nemocnému v rámci konzultace. Při pozitivním výsledku je předána informace o možnostech testování zdravých příbuzných.

Cílené genetické vyšetření je indikováno genetikem v případě výskytu známé germinální patogenní varianty (mutace) v rodině nebo v rámci ověření nálezu ze somatického testování při podezření na germinální mutaci.

Provedení genetického vyšetření dědičné predispozice nelimituje jakékoliv jiné somatické genetické vyšetření, pokud je potřebné pro terapeutické rozhodování a je indikováno.

Tabulka 1

Diagnóza	Indikační kritéria
C16 ZN žaludku	- difuzní C16 ≤ 50 let - difuzní C16 + lobulární C50 ($\geq 1 \times < 70$ let) - difuzní C16 + rozštěp rtu nebo patra RODINNÁ ANAMNÉZA: pacient(ka) s C16 $+ \geq 1 \times$ C16 ($\geq 1 \times$ difuzní C16) $+ \geq 1 \times$ lobulární C50 ($\geq 1 \times \leq 50$ let)
C18-C20 ZN kolorekta	- C18-20 ≤ 50 let (neplatí pro NET) - prokázaná MSI v tumoru < 60 let - duplicita: C18-20 + C18-20, C16, C54, C17, C65, C66, ca žlučových cest, glioblastom - C18-20 + > 10 synchronních adenomů/polypů - polypóza (> 20 synchronních adenomů/polypů) RODINNÁ ANAMNÉZA: pacient(ka) s C18-20 $+ 1$ příbuzný s dg. spojenou s LS ($1 \times \leq 50$ let) $+ \geq 2 \times$ příbuzní s dg. spojenou s LS <i>Diagnózy spojené s LS: C18-20, C16, C54, C17, C65, C66, ca žlučových cest, glioblastom</i>
C25 ZN pankreatu	- exokrinní C25 (testování příbuzných při úmrtí osoby s C25 ≤ 70 let bez genetického vyšetření)
C50 ZN prsu	- C50 ≤ 60 let - $2 \times$ C50 ($1 \times$ C50 ≤ 65 let nebo oba ≤ 70 let) - TNBC/medulární karcinom - muž s C50 RODINNÁ ANAMNÉZA: pacientka s C50 $+ 1 \times$ C50 ($1 \times$ C50 ≤ 65 let nebo oba ≤ 70 let) u příbuzných 1. stupně $+ \geq 2 \times$ C50 v rodině (navzájem spolu příbuzní) $+ \geq 1 \times$ příbuzný 1. nebo 2. stupně s diagnózou: - C56, C57, C48.2, C25, C50 u muže, TNBC/medulární C50 - C61 GS ≥ 7 nebo primárně metastatický C61 - s lobulárním C50 $+ \geq 1 \times$ příbuzný s lobulárním C50 nebo difúzním C16 (≤ 50 let)
C54 ZN endometria	- C54 ≤ 50 let - prokázaná MSI v tumoru < 60 let - duplicita C54 + C18-20, C16, C54, C56 / (C17, C65, C66, ca žlučových cest, glioblastom) RODINNÁ ANAMNÉZA: pacientka s C54 $+ 1$ příbuzný s dg. spojenou s LS ($1 \times \leq 50$ let) $+ \geq 2 \times$ příbuzní s dg. spojenou s LS
C56, C57, C48.2 ZN ovaria, tuby a primární peritoneální ZN	- každý C56, C57, C48.2 (při úmrtí osoby s C56/C57/C48.2 bez genetického vyšetření každý příbuzný 1. stupně)
C61- ZN prostaty	- C61 ≤ 50 let - klinické stádium IV B a IV A RODINNÁ ANAMNÉZA: pacient s C61 $+ 1 \times$ C61 ($1 \times \leq 55$ let) u příbuzných 1. stupně $+ \geq 2 \times$ C61 v rodině s C61 GS=7 $+ \geq 1$ C50/C56/C25/C57/C48.2

C64 ZN ledviny	- C64 ≤ 50 - bilaterální nebo multifokální výskyt C64 - C64 + pneumotorax v osobní anamnéze - duplicita C64 + feochromocytom/hemangioblastom (CNS, mícha, retina)/NET slinivky/ GIST/ melanom/papilární cystadenom/nádor endolymfatického vaku/myomy dělohy ≤ 35 - C64 + neobvyklé kožní příznaky (leiomyomy, fibrofolikulomy, angiofibromy)
	RODINNÁ ANAMNÉZA: pacient(ka) s C64 + ≥1× C64 u přímých příbuzných
LFS	- každý karcinom kůry nadledvin nebo plexus chorioideus - 2× tumor spojený s LFS (≥1 <45 let): (sarkom, C50, ca nadledvin, leukémie, C34 nebo ZN CNS [krom meningeomů])
	RODINNÁ ANAMNÉZA: pacient(ka) s 1× tumorem spojeným s LFS + příbuzný s tumorem LFS (<5 5 let) + příbuzný s mnohočetnými tumory LFS
MEN-1 / MEN-2	- NET pankreatu + adenom příštítných tělísek a/nebo hypofýzy - feochromocytom + medulární C73 a/nebo hyperparathyroidismus

C16 – ZN žaludku; **C17** – ZN tenkého střeva; **C18-20** ZN kolorekta; **C25** – ZN pankreatu; **C50** – ZN prsu; **C54** – ZN nádor těla děložního; **C56, C57, C48.2** – ZN ovaria, tuby a primární peritoneální karcinom; **C61** – ZN prostaty; **C64** – ZN ledviny mimo pánevičku; **C65, C66** – ZN pánvičky ledvinné a ureteru; **C73** – ZN štítné žlázy; **NET** – neuroendokrinní tumor; **GIST** – gastrointestinální stromální tumor **GS** – Gleasonovo skóre; **PSA** – prostatický specifický antigen; **LS** – Lynchův syndrom; **LFS** – Li-Fraumeni syndrom; **MEN** – syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie; **MSI** – mikrosatelitová instabilita; **TNBC** – triple negativní karcinom prsu

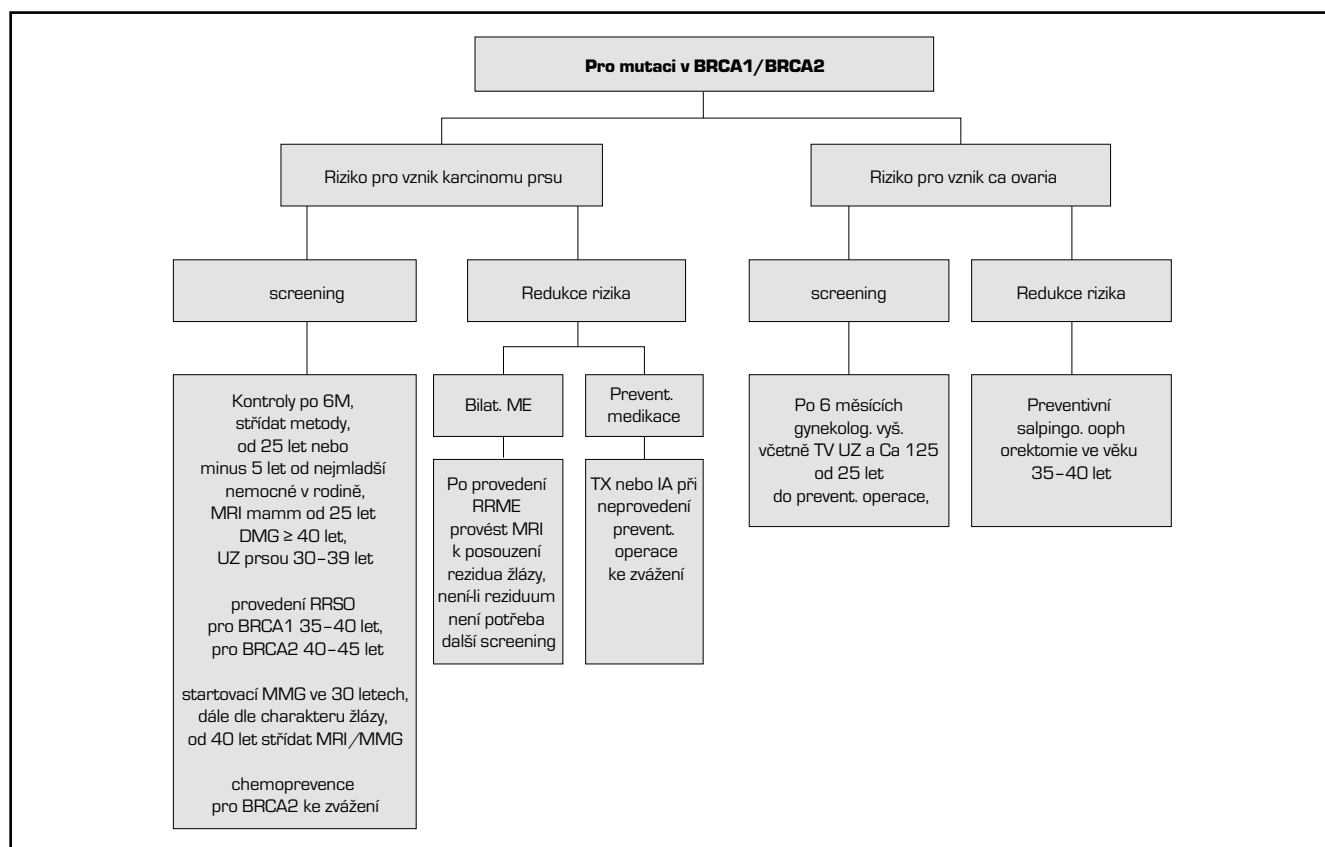
Přítomnost germinálních patogenních variant (mutací) v klinicky relevantních nádorových predispozičních genech zvyšuje riziko vzniku jednotlivých typů ZN. Výše rizika a typy ZN se mohou lišit v závislosti na postiženém genu. Péče o nosiče patogenních mutací spojených s vysokým rizikem vzniku nádoru je založena na redukci tohoto rizika pomocí preventivních operačních výkonů. Další možností je pravidelný intenzifikovaný screening této rizikové populace, jehož cílem je diagnostikovat malignitu co nejdříve, tzn. v časném klinickém stádiu, kdy je šance na vyléčení nejvyšší.

V roce 2024 byla v časopise Klinická onkologie vydána doporučení pro nejčastěji postižené geny predisponující ke vzniku dědičného karcinomu prsu, ovaria a kolorekta – *BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM a CHEK2*: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/535/6356.pdf> a *MLH1, MSH2/EPCAM, MSH6 a PMS2*: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/537/6379.pdf>. Doporučené postupy péče pro jednotlivé uvedené nádorové predispoziční geny jsou dostupné ke stažení na webové stránce pracovní skupiny onkogenetiky SLG ČLS JEP v sekci doporučení <https://www.onkogenetika.cz/doporuceni.html>.

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 %	Nádory štítnice
PALB2	Ano, 40–60 %	Ano, 3–5 %	Ano, 2–3 %	Ne	Ne
PTEN	Ano, 40 %	Ne	Ne	Ano, 10 %	Nádory 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

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 1× ročně od 40 let, popř. MRI, nejsou data pro RRM	Není zvýšené riziko	Nejsou data
BRIP1	UZ prsou ročně, od 40, od 45 l. MG/UZ ročně	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 30 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. Je vhodné minimalizovat vyšetření jako RTG, CT nebo DMG s ohledem na negativní dopad RTG záření na tyto jedince.

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 Bethesda – lze předpokládat rozdílné použití jednotlivých pracovišť.

Pacient s Lynchovým syndromem by měl být pravidelně sledován na preventivní onkologické ambulanci nebo na onkologické ambulanci s již existujícím onkologickým onemocněním. Přístup lze zvolit dvojí:

- Preventivní operace v rozsahu subtotální kolektomie, u žen ještě preventivní gynekologická operace v rozsahu hysterektomie +- bilaterální adnexektomie.
- Intenzivní sledování dle doporučení v tabulce níže.

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 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 , Cyrany 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

1. 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.
2. 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.
3. Genetic/Familial high-risk assessment. Breast, ovarian and pancreatic. NCCN guidelines, version 1.2023.
4. Foretová L, Macháček E, Gaillyová R a kol. Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi.