

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 několik desítek hereditárních nádorových syndromů. Některé z nich jsou velmi vzácné, proto tato publikace obsahuje doporučení ke klinické péči o osoby s nejčastějšími dědičnými nádorovými syndromy. 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) a ESMO (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	Nádory štítnice
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 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.

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 redukující 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 ≥ 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:

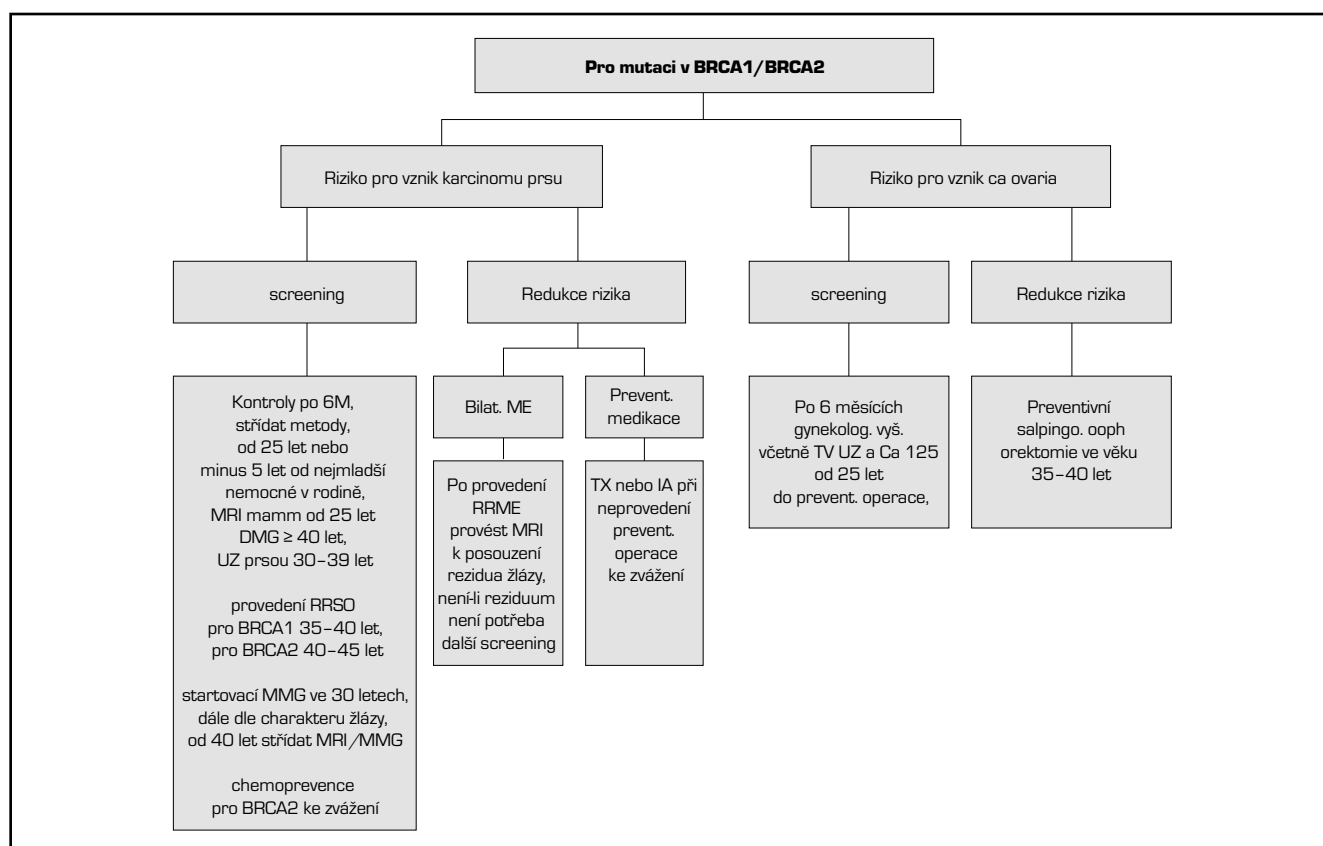
- ≥ 2 případy karcinomu prsu u blízkých příbuzných, alespoň u jednoho ve věku ≤ 55 let
- ≥ 3 případy karcinomu prsu u blízkých příbuzných v jakémkoliv věku
- Karcinom prostaty (Gleason skóre ≥ 7 nebo primárně metastatický karcinom) a ≥ 1 případ karcinomu prostaty, prsu, ovaria nebo pankreatu u blízkých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

Lee-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 Bethesda – lze předpokládat 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 Bethesda:

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.

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 dvojitě:

- 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, Macháčková E, Gaillyová R a kol. *Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi.*