

Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* a *CHEK2* predisponujících ke vzniku dědičného karcinomu prsu, vaječnicků, prostaty a pankreatu (4.2024)

The guidelines for clinical practice for carriers of germline mutations in hereditary breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancer predisposition genes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, and *CHEK2* (4.2024)

Kleiblová P.^{1,2}, Novotný J.^{2,3}, Cibula D.⁴, Curtisová V.⁵, Dubová O.⁶, Foretová L.⁷, Germanová A.⁴, Janatová M.¹, Havránek O.², Hojsáková M.⁸, Hudcová M.⁹, Koudová M.¹⁰, Krutílková V.¹¹, Palácová M.¹², Paulich S.¹³, Petráková K.¹², Presl J.¹⁴, Puchmajerová A.⁹, Soukupová J.¹, Šenkeříková M.^{15,16}, Šimková Z.¹⁷, Štěpánková H.¹⁷, Šubrt I.¹⁸, Tachecí I.¹⁹, Tesner P.²⁰, Urban O.²¹, Veselá K.², Vilímová Š.²², Vlčková Z.²³, Vočka M.^{2,24}, Weinberger V.²⁵, Zikán M.⁶, Zimovjanová M.²⁴, Kleibl Z.¹

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

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

3 Klinická onkologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

4 Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

5 Ústav lékařské genetiky, LF UP a FN Olomouc

6 Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

7 Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů (člen ERN Genturis), MOÚ, Brno

8 Oddělení lékařské genetiky, Krajská nemocnice Liberec

9 Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

¹⁰ Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny, GENNET, Praha

¹¹ Oddělení lékařské genetiky, Laboratoře AGEL a.s., Nový Jičín

¹² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

¹³ Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec

¹⁴ Gynekologicko-porodnická klinika LF v Plzni UK a FN Plzeň, Plzeň-Lochotín

¹⁵ Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové

¹⁶ Lékařská genetika, Prenet, Pardubice

¹⁷ Ambulance lékařské genetiky, Nemocnice České Budějovice

¹⁸ Ústav lékařské genetiky, LF v Plzni UK a FN Plzeň, Plzeň-Bory

¹⁹ II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²⁰ Ústav biologie a lékařské genetiky (člen ERN Genturis), 2. LF UK a FN Motol, Praha

²¹ II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, LF UP a FN Olomouc

²² Oddělení lékařské genetiky, Pronatal, Praha

²³ Oddělení klinické genetiky, GHC Genetics, Praha

²⁴ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

²⁵ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

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.



MUDr. Petra Kleiblová, Ph.D.
Laboratoř onkogenetiky
Ústav lékařské biochemie
a laboratorní diagnostiky
Na Bojišti 1660/3
128 00 Praha
email: pekleje@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 6. 2024

Přijato/Accepted: 20. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024292

Souhrn

Doporučené postupy klinické péče o nosiče patogenních variant v klinicky relevantních nádorových predispozičních genech definují kroky primární a sekundární prevence, která by měla být těmto osobám ve vysokém riziku vzniku dědičných nádorů v ČR poskytnuta. Tvorba doporučení byla organizována pracovní skupinou onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky a genomiky (SLG ČLS JEP) ve spolupráci se zástupci onkologie a onkogynekologie. Doporučené postupy vycházejí z aktuálních doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Medical Oncology (ESMO) a zohledňují kapacitní možnosti našeho zdravotnictví.

Klíčová slova

BRCA1 – *BRCA2* – *PALB2* – *ATM* – *CHEK2* – konsenzus – doporučené postupy klinické péče – nosiči zárodečné patogenní varianty

Summary

The Guidelines for Clinical Practice for carriers of pathogenic variants in clinically relevant cancer predisposition genes define the steps of primary and secondary prevention that should be provided to these individuals at high risk of developing hereditary cancer in the Czech Republic. The drafting of the guidelines was organized by the Oncogenetics Working Group of the Society for Medical Genetics and Genomics of J. E. Purkyně Czech Medical Society (SLG ČLS JEP) in cooperation with the representatives of oncology and oncogynecology. The guidelines are based on the current recommendations of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Medical Oncology (ESMO) and take into account the capacity of the Czech healthcare system.

Keywords

BRCA1 – *BRCA2* – *PALB2* – *ATM* – *CHEK2* – consensus – guidelines for clinical practice – germline mutation carriers

Úvod

Maligní nádory jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí v ČR [1]. V roce 2021 bylo v ČR nově diagnostikováno více než 18 500 případů karcinomu prsu, ovaria, pankreatu a prostaty [2]. Většina všech zhoubných nádorů vzniká sporadicky, pouze jejich minorita (5–10 %) se vyvine na základě dědičné nádorové predispozice, tedy na základě přítomnosti jedné vrozené patogenní varianty (germline pathogenic variant – gPV), obvykle v tumor supresorovém genu. Spektrum nádorových predispozičních genů a četnost identifikovaných patogenních variant se významně liší mezi jednotlivými nádorovými diagnózami. Prokázaná dědičná složka podílejí se na vzniku daného onemocnění je nejvyšší u karcinomu ovaria, kde může dosahovat až 25 % případů [3]. Záchyt patogenních germinálních variant u ~10 % případů je uváděn u karcinomu prsu [4–7] a pankreatu [8], u karcinomu prostaty je popisována záchytnost gPV kolem 8 % [9,10].

Syndrom dědičného karcinomu prsu a ovaria (hereditary breast and ovarian cancer – HBOC) je tedy s ohledem na četnost výskytu obou typů tumorů a indikační kritéria pro genetické vyšetření nejčastěji řešenou diagnostickou jednotkou v rámci onkogenetických konzultací. Některé geny predisponující ke vzniku HBOC zvyšují významně rovněž riziko vzniku karcinomu pankreatu

a prostaty. Nejčastěji jsou v české populaci u karcinomu prsu a ovaria identifikovány gPV (mutace, řazeno od nejčastěji mutovaného) v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* a *ATM*. Mutace v genech *BRCA1*, *BRCA2* a *PALB2* zvyšují relativní riziko (RR) častých asociovaných nádorů více než 4× (vysoce penetrantní), zatímco *CHEK2* a *ATM* řadíme mezi středně penetrantní geny (RR 2–4×). V minulosti byla doporučení pro nosiče/nosičky mutací v těchto genech publikována v rámci supplement v časopise Klinická onkologie, ale poslední aktualizace je z roku 2019 [11]. Aktuálnější doporučení jsou pro HBOC shrnuta i v knize Foretová et al. z roku 2022 [12], ale i ta již byla v mezidobí aktualizována. Z důvodu naší snahy pokrýt co největší počet osob bylo vytvoření aktualizovaných konsenzuálních doporučení klinické péče v první fázi zaměřeno právě na pět nejčastěji postižených klinicky relevantních nádorových predispozičních genů spojených s HBOC syndromem.

Tvorba konsenzu doporučení klinické péče o nosiče germinálních patogenních variant

Konsenzuální doporučení péče o nosiče zárodečných patogenních variant nádorových predispozičních genů v heterozygotním stavu vznikla na základě společného úsilí klinických a lékařských genetiků, onkologů, onkogynekologů

a zástupců dalších odborností, kteří realizují lékařskou péči o vysoce rizikové osoby s nádorovou predispozicí v ČR.

Tvorba doporučených postupů byla organizována pracovní skupinou onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky a genomiky (SLG ČLS JEP) ve spolupráci se zástupci preventivní onkologie a onkogynekologie. Doporučené postupy vycházejí z aktuálních doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [13], European Society of Medical Oncology (ESMO) [14] a zohledňují kapacitní možnosti našeho zdravotnictví.

Návrh doporučení byl vytvořen členy klinického panelu na základě dostupných znalostí a platných mezinárodních doporučení, návrhy byly ve dvou kolech oponovány také zástupci dalších odborností zapojených do péče (schéma 1). Komplexní preventivní péče by měla být dle názoru pracovní skupiny onkogenetiky dostupná v ČR v rámci komplexních onkologických center s možností spolupráce všech odborností a s dostupností multidisciplinárních týmů.

Klinická péče o zdravé nosiče patogenních variant v jednotlivých predispozičních genech

Doporučené postupy klinické péče o nosiče patogenních variant v klinicky relevantních nádorových predispozičních genech definují kroky primární a sekun-

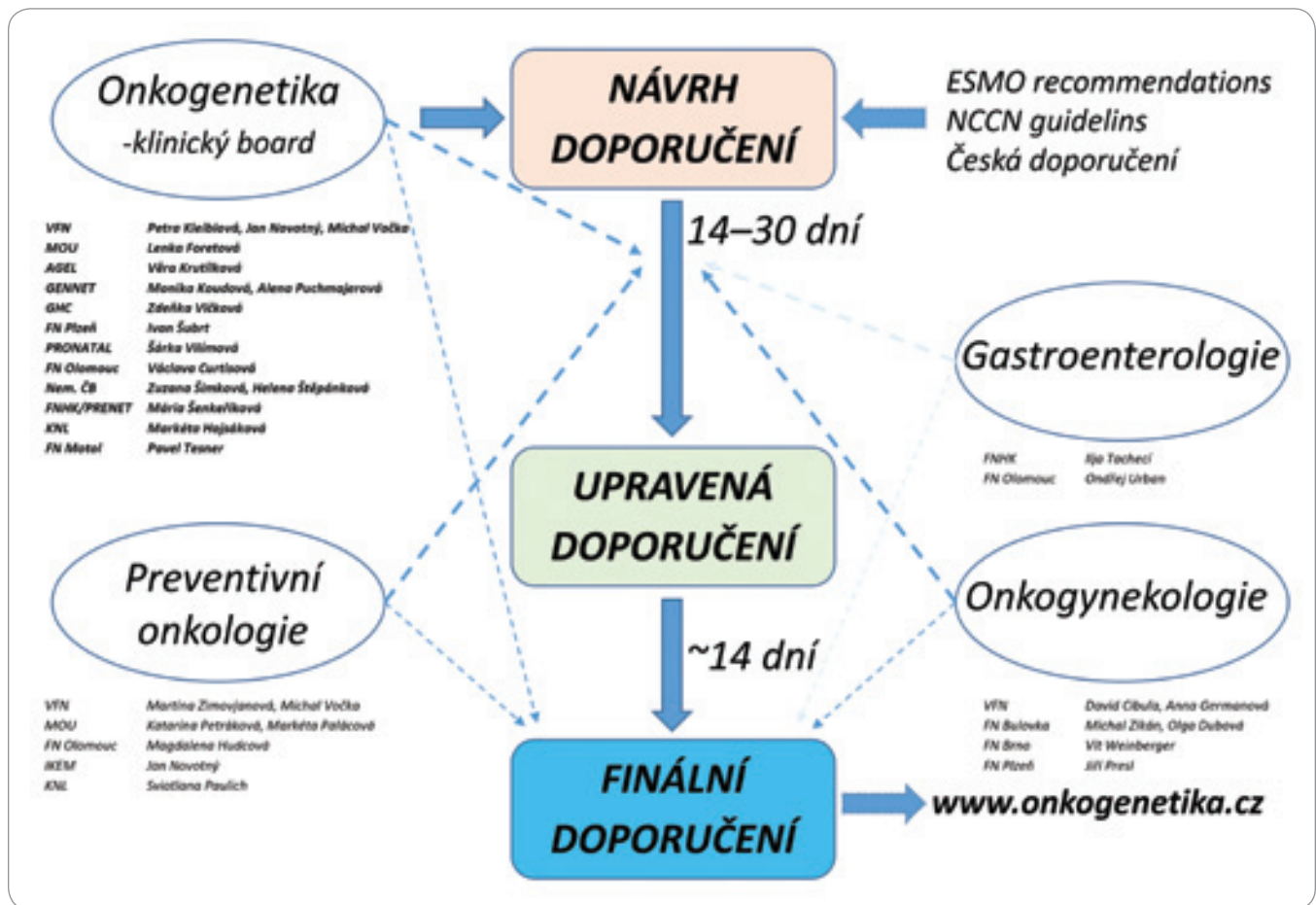


Schéma 1. Proces tvorby konsenzuálních doporučení klinické péče.

dární prevence, která by měla být těmto osobám ve vysokém riziku vzniku dědičných nádorů v ČR poskytnuta.

Doporučení jsou vypracována pro každý nádorový predispoziční gen samostatně a online dostupná jak pečujícím lékařům, tak osobám s danou genetickou predispozicí [15,16]. Doporučení na webových stránkách jsou strukturována tak, aby je bylo možno použít jako součást lékařské zprávy vydávané v rámci genetické konzultace. V první části jsou vyčíslena rizika vzniku jednotlivých typů nádorů u heterozygotních nosičů relativně ve vztahu k běžné populaci a následně jsou uvedena celoživotní kumulativní rizika v procentech pravděpodobnosti, že osoba s danou patogenní variantou během svého života do věku 80 let daným nádorem onemocní. Pokud jsou gPV daného genu spojeny s recesivním syndromem, je toto v komentáři uvedeno, ale pouze jako poznámka s jasnou deklarací, že se nejedná

o situaci testované osoby, protože tato skutečnost může ovlivňovat genetické poradenství. Dále jsou uvedena doporučení ve smyslu vhodnosti prediktivního testování biologicky příbuzných osob, příp. možnosti prekoncepčního vyšetření partnera/partnerky a preimplantačního genetického testování.

Rizika u patogenních variant *BRCA1*

V případě genu *BRCA1* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *BRCA1* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 5–7× vyšší pro karcinom prsu, 30–40× vyšší pro karcinom vaječníků, 3× vyšší pro karcinom slinivky břišní a až 2× vyšší pro karcinom prostaty. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu prsu u žen 60–80 %, u mužů ~1 %, karcinomu vaječníků 40–60 %, kar-

cinomu slinivky břišní do 5 % a karcinomu prostaty 10–25 %. Je popsáno také mírně zvýšené riziko vzniku nádorů hrdla a těla děložního a žlučových cest, ale zatím nebylo jednoznačně vyčísleno. Výskyt jednoho typu nádoru nesnižuje riziko vzniku jiných. Celkové riziko vzniku druhého karcinomu prsu u žen je přibližně 60 %, přičemž dosahuje 20–40 % do 20 let od diagnózy prvního nádoru.

Je doporučeno prediktivní testování zletilých příbuzných. Dvě zárodečné mutace (nefunkční obě alely) *BRCA1* jsou intrauterinně letální a v případě plánování reprodukce není indikováno prekoncepční vyšetření partnera/partnerky. Prekoncepční genetická konzultace a cílené preimplantační genetické testování jsou možné.

Rizika u patogenních variant *BRCA2*

V případě genu *BRCA2* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *BRCA2* je riziko vzniku nádorového onemocnění ve srovnání s běžnou populací 5–7× vyšší pro karcinom prsu, 10–22× vyšší pro karcinom ovaria, 3–5× vyšší pro karcinom pankreatu a 2–5× vyšší pro karcinom prostaty. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu prsu u žen 50–70 %, u mužů 2–7 %, karcinomu ovaria 15–30 %, karcinomu pankreatu 5–10 % a karcinomu prostaty až 20–60 %. Je popsáno také mírně zvýšené riziko vzniku melanomu (vč. uveálního) a karcinomů hrdla a těla děložního a žlučových cest, ale zatím nebylo jednoznačně vyčísleno. Výskyt jednoho typu nádoru nesnižuje riziko vzniku jiných, riziko vzniku druhého karcinomu prsu u žen je přibližně 25–60 %.

Pozn.: Dvě zárodečné mutace v genu BRCA2 (nefunkční obě alely, není případ testované osoby) jsou příčinou velmi vzácného autozomálně recesivního syndromu Fanconioho anemie komplementační skupiny D1, u kterého je popsáno vysoké riziko vzniku nádorových onemocnění v dětském věku.

Je doporučeno prediktivní testování zletilých příbuzných. V případě plánování reprodukce je vzhledem k relativně vysoké frekvenci heterozygotů v populaci (0,2–0,5 %) vhodná prekoncepční genetická konzultace a genetické vyšetření partnera/partnerky, zejména při pozitivní nádorové rodinné anamnéze nebo příbuzenském sňatku. Cílené preimplantační genetické testování je možné.

Rizika u patogenních variant *PALB2*

V případě genu *PALB2* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *PALB2* je riziko nádorového onemocnění ve srovnání s běžnou populací 5–6× vyšší pro karcinom prsu, 2,9× vyšší pro karcinom vaječnicků a 2,4× pro karcinom slinivky břišní. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu prsu u žen 40–60 %, u mužů ~1 %, karcinomu vaječnicků ~5 % a karcinomu slinivky břišní 2–10 %. Zvýšené riziko vzniku dalších tumorů, vč. karcinomu prostaty, nebylo

zatím jednoznačně vyčísleno. Výskyt jednoho typu nádoru nesnižuje riziko vzniku jiných, vč. vzniku druhého karcinomu prsu u žen.

Pozn.: Dvě zárodečné mutace v genu PALB2 (nefunkční obě alely; není případ testované osoby) jsou příčinou vzácného autozomálně recesivního syndromu Fanconioho anemie komplementační skupiny N, u kterého je popsáno vysoké riziko vzniku nádorových onemocnění v dětském věku.

Prediktivní testování zletilých příbuzných je doporučeno. V případě plánování reprodukce je vzhledem k relativně vysoké frekvenci heterozygotů v populaci (0,2–0,5 %) vhodná prekoncepční genetická konzultace a genetické vyšetření partnera/partnerky, zejména při pozitivní nádorové rodinné anamnéze nebo příbuzenském sňatku. Cílené preimplantační genetické testování je možné.

Rizika u patogenních variant *ATM*

V případě genu *ATM* se jedná o **středně penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *ATM* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 2–4× vyšší pro karcinom prsu, 4,2× vyšší pro karcinom slinivky břišní, 3× vyšší pro karcinom žaludku a 2,6× vyšší pro karcinom prostaty. Pouze malé zvýšení rizika (odds ratio – OR < 2) je uváděno pro karcinom vaječnicků, kolorektální karcinom a melanom. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku především duktálního karcinomu prsu u žen 15–40 %, karcinomu slinivky břišní 5–10 %, karcinomu žaludku 3 % a karcinomu prostaty 30 %. Zvýšené riziko vzniku dalších tumorů nebylo zatím jednoznačně vyčísleno. Výskyt jednoho typu nádoru nesnižuje riziko vzniku jiných, vč. vzniku druhého karcinomu prsu u žen. Nosiči jedné zárodečné patogenní varianty mají také 1,7× zvýšené riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění [17,18].

Pozn.: Dvě zárodečné mutace v genu ATM (nefunkční obě alely; není případ testované osoby) jsou příčinou vzácného autozomálně recesivního syndromu ataxia-telangiectasia (AT), u kterého je popsáno

progresivní neurodegenerativní onemocnění charakterizované mozečkovou ataxií, imunodeficitem, hypersenzitivitou k ionizujícímu záření a predispozicí ke vzniku nádorů, zejména lymfomů a leukemií, s mediánem dožití okolo 18–25 let. U dospělých pacientů s AT se často objevují kardiovaskulární onemocnění a inzulínová rezistence.

Prediktivní testování zletilých příbuzných je doporučeno. V případě plánování reprodukce je vzhledem k relativně vysoké frekvenci heterozygotů v populaci (~1 %) doporučena prekoncepční genetická konzultace a genetické vyšetření partnera/partnerky.

Rizika u patogenních variant *CHEK2*

V případě genu *CHEK2* se jedná o **středně penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *CHEK2* je riziko onemocnění nádorem (při pozitivní rodinné anamnéze) ve srovnání s běžnou populací až 2,5–4× vyšší pro karcinom prsu, ~2,5× vyšší pro karcinom prostaty. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu prsu u žen 25–40 %, u mužů ~1 % a vzniku karcinomu prostaty 20–30 % [19,20]. Zvýšené riziko vzniku dalších tumorů, vč. karcinomů ledvin, štítné žlázy, kolorekta, slinivky břišní a vaječnicků, dělohy, varlat, melanomu a hematologických malignit, nebylo zatím jednoznačně prokázáno/vyčísleno. Výskyt jednoho typu nádoru nesnižuje riziko vzniku jiných, vč. vzniku druhého karcinomu prsu u žen.

Dvě zárodečné mutace (nefunkční obě alely) nejsou spojeny s výskytem recesivního syndromu, avšak přibližně dvojnásobně zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu u žen před 50. rokem života (OR ~4–5) v porovnání s heterozygotními nosiči patogenních variant.

Je doporučeno prediktivní testování zletilých příbuzných. V případě plánování reprodukce není prekoncepční vyšetření partnera/partnerky indikováno. Cílené preimplantační genetické testování není rutinně indikováno, prekoncepční genetická konzultace je možná.

Tab. 1. Doporučení pro ženy, nosičky patogenních variant v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* a *ATM*.

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování pro daný gen (roky)				
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>PALB2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>ATM</i>
Prevence karcinomu prsu						
• Primární						
profylaktická mastektomie (RRM) s/bez rekonstrukce		kdykoliv	kdykoliv	kdykoliv	dle dalších rizik	dle dalších rizik
• Sekundární						
samovyšetření prsů	1× měsíčně	> 18	> 18	> 18	> 18	> 18
MMG prsů k zachycení kalcifikací	jednorázově	25* a 30	25* a 30	25* a 30	–	–
MR/UZ prsů a axil	2× ročně, střídát**	25*–40	25*–40	25*–40	–	–
MR/MMG + UZ prsů a axil	2× ročně (pro <i>CHEK2</i> *** a <i>ATM</i> *** pouze 1× ročně), střídát	40*–70 (bez RRM)	40*–70 (bez RRM)	40*–70 (bez RRM)	40*–70 (bez RRM)	40*–70 (bez RRM)
MMG + UZ	1× ročně	> 70	> 70	> 70	> 70	> 70
MR – je reziduum prsní žlázy? • ANO: jako bez RRM • NE: MMG / UZ prsů a axil	1× 1× ročně, střídát	rok po RRM			< 75	
Prevence karcinomu ovarií						
• Primární						
profylaktická salpingooforektomie s/bez HYE se SEE-FIM**** s možností následné HRT do období přirozené menopauzy (pokud nemá žena karcinom prsu v OA)	optimálně ve věku	35–40*	40–45*	> 50*	dle RA	dle RA
chemoprevence (COC, gestageny)	lze uvážit	po reprodukci do RRSO	po reprodukci do RRSO	po reprodukci do RRSO	po reprodukci do RRSO	po reprodukci do RRSO
• Sekundární						
konziliární onkogynologické vyšetření + edukace	1×	vstupně	vstupně	vstupně	vstupně	vstupně
vyšetření OG včetně TVUZ	1–2× ročně	> 18	> 18	> 18	> 18	> 18
konziliární onkogynologické vyšetření včetně UZ + CA-125	2× ročně	> 35* (do RRSO)	> 35* (do RRSO)	> 45* (do RRSO)	dle RA	dle RA

* Případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině); ** MR/UZ prsů a axil střídát každých 6 měsíců nemusí být v případě nosiček *BRCA1* mutací dostatečně výtěžné, při dostatečné přístrojové kapacitě lze v indikovaných případech provádět MR á 6 měsíců až do RRM nebo do 50 let věku; ; *** u žen s oběma inaktivovanými alelami genu *CHEK2* a pro nosičky mutace c.7271T>G v genu *ATM* (extrémně vzácná v ČR) zahájit sledování od 25 let jako u vysoce rizikových genů (např. *BRCA1*), preventivní výkon je možný nezávisle na dalších rizikových faktorech. Pokud není specifikováno, jedná se o prevenci sekundární určenou k včasnému zachytu případně vzniklých nádorů. Výskyt karcinomu v RA zohledňuje příbuzné prvního a druhého stupně. **** před RRSO denzitometrie (dále dle nálezu) a kontrola lipidového spektra (po RRSO kontroly pravidelně) cestou praktického lékaře.

COC – kombinovaná perorální kontracepce, EUS – endosonografie, HRT – hormonální substituční terapie, HYE – hysterektomie, MMG – mamografie, MR – magnetická rezonance, OA – osobní anamnéza, OG – obvodní/registrující gynekolog, RA – rodinná anamnéza, RRM – riziko redukující mastektomie, RRSO – riziko redukující salpingooforektomie, SEE-FIM protokol patologického vyšetření preparátu [14], TVUZ – transvaginální ultrazvuk, UZ – ultrazvuk

Tab. 1 – pokračování. Doporučení pro ženy, nosičky patogenních variant v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* a *ATM*.

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování pro daný gen (roky)				
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>PALB2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>ATM</i>
Prevence karcinomu slinivky břišní						
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50*	> 50*	> 50*	> 50*	> 50*
Prevence ostatních nádorů						
UZ břicha	1× ročně	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*
gastroskopie	1× za 3–5 let při karcinomu žaludku v RA	> 45*	> 45*	> 45*	> 45*	> 45*
kolonoskopie	1× za 3–5 let	> 45*	> 45*	–	> 45*	> 50*
kožní vyšetření	1× ročně	–	> 45*	–	–	–
oční vyšetření (melanom)	1× ročně	–	> 45*	–	–	–
další vyšetření	dle výskytu nádorů v RA					
screening dalších nádorů	dle běžných standardů					

* Případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině). Pokud není specifikováno, jedná se o sekundární prevenci určenou k včasnému zachytu případně vzniklých nádorů. Výskyt karcinomu v RA zohledňuje příbuzné prvního a druhého stupně.

EUS – endosonografie, MR – magnetická rezonance, RA – rodinná anamnéza, UZ – ultrazvuk

Pozn: Riziko karcinomu prsu u nosiček missense varianty c.470T>C (p.I157T) v heterozygotním stavu je nízké (OR 1,3; 95% CI 1,1–1,6) a není důvodem ke klinické intervenci [20]. Rizika homozygotů p.I157T nejsou přesně stanovena, dle současných odhadů odpovídají maximálně rizikům heterozygotních nosičů patogenních mutací (např. c.1100delC).

Doporučení pro péči

Kromě popisu známých rizik jsou součástí informace také tabulky shrnující strukturovaná preventivní doporučení pro jednotlivé typy nádorových onemocnění. Uvedená doporučení je možno modifikovat (ve smyslu rozšíření péče) v závislosti na dalších skutečnostech plynoucích z rodinné anamnézy konkrétní konzultované osoby. Protože se spektrum preventivních opatření mezi jednotlivými postiženými geny částečně překrývá, jsou doporučení v tomto přehledu shrnuta do dvou tabulek pro ženy (tab. 1) a muže (tab. 2).

Pokud z nosičství patogenní varianty v daném genu plynou jasné terapeutické konsekvence, jsou uvedeny. V současnosti se jedná pouze o možnost uvažovat o nasazení inhibitorů poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARP) v případě potřeby systémové léčby u nosičů mutací *BRCA1*, *BRCA2* a *PALB2*.

Doporučení ve stávající podobě jsou primárně určena pro péči o dosud onkologicky zdravé jedince. V situaci, kdy konzultovaná osoba s genetickou predispozicí ke vzniku nádorových onemocnění má již zhoubný tumor ve své osobní anamnéze, je klíčové primárně řešit existující onemocnění, nicméně povědomí o možnosti vzniku dalších nádorů a jejich prevenci je zapotřebí mít na zřeteli i u nich a navrhnout doporučená sledování. Vždy jsou korigována dle možností pacienta a prognózy.

Závěr

Konsenzus je tvořen primárně pro nejčastěji postižené nádorové predispo-

ziční geny tak, aby bylo možno sjednotit péči o co největší počet osob. Doporučení vycházejí z aktuálních doporučení NCCN a ESMO a zohledňují kapacitní možnosti našeho zdravotnictví.

Doporučení nepostihují detaily jednotlivých vyšetření a preventivních opatření, pouze nastavují konsenzuální rámec toho, jaká opatření primární a sekundární prevence by měla být nosičům gPV nabídnuta. Detaily provedení jednotlivých preventivních postupů (např. onkogynekologického konziliárního vyšetření) jsou již regulovány doporučenými postupy jednotlivých odborných společností.

Všechna platná konsenzuální doporučení jsou k dispozici na webových stránkách pracovní skupiny onkogenetiky SLG ČLS JEP ve formátu PDF ke stažení [18]. Předchozí verze doporučení jsou dostupné na stejné adrese ve složce doporučení/archiv. Postupně budou přidávána doporučení týkající se dalších klinicky relevantních nádorových predispozičních genů, jejichž varianty se vyskytují vzácněji. Do-

Tab. 2. Doporučení pro muže, nosiče patogenních variant v genech *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* a *ATM*.

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování pro daný gen (roky)				
		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>PALB2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>ATM</i>
Prevence karcinomu prsu						
samovyšetření prsů	1× ročně	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
UZ prsů a axil (event. MMG)	jednorázově, dále zvážit dle nálezu	35*–40	35*–40	35*–40	35*–40	35*–40
Prevence karcinomu prostaty						
urologické vyšetření + PSA	1× ročně	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*
Prevence karcinomu slinivky břišní						
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50*	> 50*	> 50*	> 50*	> 50*
Prevence ostatních nádorů						
UZ břicha	1× ročně	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*	> 40*
gastroskopie	1× za 3–5 let při karcinomu žaludku v RA	> 45*	> 45*	> 45*	> 45*	> 45*
kolonoskopie	1× za 3–5 let	> 45*	> 45*	–	> 45*	> 50*
kožní vyšetření	1× ročně	–	> 45*	–	–	–
oční vyšetření (melanom)	1× ročně	–	> 45*	–	–	–
další vyšetření	dle výskytu nádorů v RA					
screening dalších nádorů	dle běžných standardů					

* Případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině). Pokud není specifikováno, jedná se o prevenci sekundární určenou k včasnému zachytu případně vzniklých nádorů. Výskyt karcinomu v RA zohledňuje příbuzné prvního a druhého stupně.

EUS – endosonografie, MMG – mamografie, MR – magnetická rezonance, PSA – prostatický specifický antigen, RA – rodinná anamnéza, UZ – ultrazvuk

poručení již vydaná budou aktualizována na základě poznatků vyplývajících z výsledků klinického výzkumu a mezinárodních doporučení. Věříme, že konsenzuální doporučení budou užitečným nástrojem a usnadní a zlepší péči o osoby v riziku vzniku dědičných nádorů v ČR.

Grantová podpora

Práce byla podpořena granty MZ ČR (NU20-03-00283 a NU20-03-00285 a RVO-VFN 64165), výzkumným projektem Univerzity Karlovy Cooperatio a grantem MŠMT ČR (Program EXCELES, projekt číslo LX22NPO5102).

Literatura

1. ÚZIS. Zdravotnická ročenka České republiky 2021. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy-knihovna&id=275>.
2. ÚZIS. Národní onkologický registr. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber>

dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr.

3. Lhotova K, Stolarova L, Zemankova P et al. Multigene panel germline testing of 1333 Czech patients with ovarian cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12(4): 956. doi: 10.3390/cancers12040956.
4. Pohlreich P, Stribrna J, Kleibl Z et al. Mutations of the *BRCA1* gene in hereditary breast and ovarian cancer in the Czech Republic. *Med Princ Pract* 2003; 12(1): 23–29. doi: 10.1159/000068163.
5. Machackova E, Claes K, Mikova M et al. Twenty years of *BRCA1* and *BRCA2* molecular analysis at MMCI – current developments for the classification of variants. *Klin Onkol* 2019; 32(Suppl 2): 51–71. doi: 10.14735/amko2019S51.
6. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384(5): 440–451. doi: 10.1056/NEJMoa2005936.
7. Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med* 2021; 384(5): 428–439. doi: 10.1056/NEJMoa1913948.
8. Wieme G, Kral J, Rosseel T et al. Prevalence of germline pathogenic variants in cancer predisposing genes in

Czech and Belgian pancreatic cancer patients. *Cancers (Basel)* 2021; 13(17): 4430. doi: 10.3390/cancers13174430.

9. Shore N, Gazi M, Pieczonka C et al. Efficacy of National Comprehensive Cancer Network Guidelines in identifying pathogenic germline variants among unselected patients with prostate cancer: the PROCLAIM trial. *Eur Urol Oncol* 2023; 6(5): 477–483. doi: 10.1016/j.euo.2023.07.008.
10. Shore N, Scott TA, Srivastava A et al. Influencing best practices for genomic and germline testing in urology. *Urol Pract* 2023; 10(6): 648–654. doi: 10.1097/UPJ.0000000000000454.
11. Foretová L, Navrátilová M, Svoboda M et al. Recommendations for preventive care for women with rare genetic cause of breast and ovarian cancer. *Klin Onkol* 2019; 32(Suppl 2): 6–13. doi: 10.14735/amko2019S6.
12. Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R et al. Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi. Praha: Grada 2022.
13. NCCN. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. [online]. Dostupné z: https://www.nccn.org/guidelines/category_2.

14. Sessa C, Balmana J, Bober SL et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023; 34(1): 33–47. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.004.
15. Pracovní skupina Společnosti lékařské genetiky (SLG). Doporučení. [online]. Dostupné z: <https://www.onkogenetika.cz/doporuceni.html>.
16. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Lékař a multidisciplinární tým. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/>.
17. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E et al. Germline pathogenic variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) gene are associated with high and moderate risks for multiple cancers. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021; 14(4): 433–440. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0448.
18. Marabelli M, Cheng SC, Parmigiani G. Penetrance of ATM gene mutations in breast cancer: a meta-analysis of different measures of risk. *Genet Epidemiol* 2016; 40(5): 425–431. doi: 10.1002/gepi.21971.
19. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M et al. CHEK2 germline variants in cancer predisposition: stalemate rather than checkmate. *Cells* 2020; 9(12): 2675. doi: 10.3390/cells9122675.
20. Stolarova L, Kleiblova P, Zemankova P et al. ENIGMA CHEK2gether project: a comprehensive study identifies functionally impaired CHEK2 germline missense variants associated with increased breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2023; 29(16): 3037–3050. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0212.