

Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a velkých delecí *EPCAM* predisponujících ke vzniku Lynchova syndromu (4.2024)

The guidelines for clinical practice for carriers of germline mutations in the Lynch syndrome predisposition genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* and large deletions of *EPCAM* (4.2024)

Novotný J.^{1,2}, Cibula D.³, Curtisová V.⁴, Dubová O.⁵, Foretová L.⁶, Germanová A.³, Janatová M.⁷, 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.⁷, 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.⁵, Zimovjanová M.²⁴, Kleibl Z.⁷, Kleiblová P.^{2,7}

¹ Klinická onkologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

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

³ Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ Ústav lékařské genetiky, FN Olomouc

⁵ Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a FN Bulovka, Praha

⁶ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů (člen ERN Genturis), MOÚ, Brno

⁷ Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze

⁸ Oddělení lékařské genetiky, KN 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, KN Liberec

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

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

¹⁹ II. interní gastroenterologická klinika LF v Hradci Králové 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
e-mail: pekcleje@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 6. 2024

Přijato/Accepted: 27. 6. 2024

doi: 10.48095/ccko2024384

Souhrn

Doporučené postupy klinické péče o nosiče patogenních variant v klinicky relevantních genech predisponujících ke vzniku Lynchova syndromu a karcinomu kolorekta definují kroky primární a sekundární prevence, která by měla být osobám ve vysokém riziku vzniku dědičných nádorů v ČR poskytnuta. Tvorba doporučených postupů byla organizována pracovní skupinou onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky a genomiky při České lékařské společnosti J. E. Purkyně ve spolupráci se zástupci onkologie, onkogynekologie a gastroenterologie. Doporučené postupy vycházejí z aktuálních doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) a zohledňují kapacitní možnosti našeho zdravotnictví.

Klíčová slova

MLH1 – *MSH2/EPCAM* – *MSH6* – *PMS2* – konsenzus – doporučené postupy klinické péče – nosiči zárodečné patogenní varianty

Summary

The guidelines for clinical practice for carriers of pathogenic variants in clinically relevant genes predisposing to Lynch syndrome and colorectal cancer define the steps of primary and secondary prevention that should be provided to the 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, in cooperation with representatives of oncology, oncogynecology, and gastroenterology. 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.

Key words

MLH1 – *MSH2/EPCAM* – *MSH6* – *PMS2* – 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 6 901 karcinomů kolorekta. Většina karcinomů kolorekta vzniká sporadicky, pouze přibližně 3–4 % z celkové incidence tvoří tumory hereditární, které vznikají na podkladě přítomnosti detekované vrozené patogenní varianty (germline pathogenic variant – gPV) v klinicky relevantním nádorovém predispozičním genu [2–4]. Za klinicky relevantní považujeme takové geny, jejichž gPV zvyšují relativní riziko (RR) častých nádorů > 2× oproti běžné populaci (středně penetrantní při RR 2–4×, vysoce penetrantní při RR > 4×) [5]. Nejčastější dědičnou formou kolorektálního karcinomu je Lynchův syndrom (LS) podmíněný přítomností gPV (mutací) v genech *MLH1*, *MSH2* (a/nebo dlouhých delecí genu *EPCAM* vedoucích k umlčení exprese *MSH2*), *MSH6* a *PMS2*. Lynchův syndrom je zodpovědný za cca 2–3 % případů kolorektálního karcinomu a je s ním spojeno signifikantně vyšší riziko vzniku i dalších zhoubných nádorů, zejména karcinomu těla děložního, ovaria, žaludku, slinivky břišní a dále vývodných cest močových a žlučových [6]. Poslední doporučení klinické péče o nosiče/nosičky mutací v genech LS (souhrnně bez stratifikace péče pro jednotlivé postižené

geny) byla publikována v rámci Supplementa v časopise Klinická onkologie v roce 2009, s částečnou aktualizací v roce 2019 [6,7], v aktualizované verzi jako součást knihy Foretová et al. z roku 2022 [8].

S ohledem na četnost genetických příčin vzniku karcinomu kolorekta byla v první fázi aktuálně vypracována jednotlivá konsenzuální doporučení klinické péče o nosiče gPV v genech *MLH1*, *MSH2* a *EPCAM*, *MSH6* a *PMS2*.

Tvorba konsenzuálních doporučených postupů klinické péče o nosiče germinálních patogenních variant

Konsenzuální doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných patogenních variant nádorových predispozičních genů v heterozygotním stavu vznikaly ve stejném rámci, v jakém probíhala tvorba doporučení pro gPV v genech predisponujících k syndromu hereditárního karcinomu prsu a ovarií [9]. Tvorba konsenzuálních doporučených postupů byla organizována pracovní skupinou onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky při České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SLG ČLS JEP) a probíhala ve dvou kolech na základě spolupráce klinických a lékařských genetiků, onkologů zapojených do péče o osoby v riziku dědičných tu-

morů v rámci ambulancí preventivní onkologie, onkogynekologů, gastroenterologů a zástupců dalších odborností, kteří realizují lékařskou péči o vysoce rizikové osoby s nádorovou predispozicí v ČR. Konsenzuální doporučené postupy vycházejí z aktuálních doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [10], Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society For Medical Oncology – ESMO) [11] a zohledňují kapacitní možnosti zdravotního systému v ČR.

Komplexní preventivní péče by dle názoru autorů této publikace měla být v ČR dostupná v rámci komplexních onkologických center s možností spolupráce všech odborností a 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 sekundární prevence, která by měla být těmto osobám ve vysokém riziku vzniku dědičných nádorů v ČR poskytnuta.

Doporučení jsou vypracována pro každý gen samostatně a online dostupná jak pečujícím lékařům, tak oso-

bám s danou genetickou predispozicí [12] a zrcadlena na stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP [13]. Doporučení jsou strukturována tak, aby bylo možno je použít jako součást lékařské zprávy vydávané v rámci genetické konzultace. Pro každý gen jsou nejprve v textu uvedena relativní rizika vzniku jednotlivých typů nádorů ve vztahu k běžné populaci a následně jsou uvedena kumulativní celoživotní rizika v procentech pravděpodobnosti, že osoba s danou patogenní variantou během svého života do věku 80 let daným nádorem onemocní [10–22]. Odkazy na jednotlivé zdroje již nejsou z důvodu přehlednosti rozepisovány v komentářích pro jednotlivé geny uvedených níže v textu. Je rovněž třeba mít na paměti, že průměrný věk v době vzniku nádorů je přibližně o 10–15 let nižší ve srovnání s běžnou populací a výskyt jednoho typu nádoru snižuje rizika vzniku jiných.

Pokud z nosičství patogenní varianty v daném genu plynou jasné terapeutické konsekvence, jsou uvedeny.

Péče o zdravé heterozygotní nosiče patogenních variant spjatých s LS má některé další společné charakteristiky napříč jednotlivými geny. Jde zejména o doporučení prediktivního testování zletilých příbuzných. U dětí je testování možné při rodinném výskytu nádoru v dětském nebo hraničně dospělém věku. V případě plánování reprodukce není rutinně indikováno prekoncepční vyšetření partnera/partnerky. Prekoncepční genetická konzultace a cílené preimplantační genetické testování jsou možné.

Dále považujeme za důležité zmínit, že zárodečné mutace v obou kopiích genů *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* nebo *PMS2* jsou příčinou velmi vzácného autozomálně recesivního konstitučního syndromu deficience mismatch repair mechanismů (CMMRD), u kterého je popsáno vysoké riziko vzniku nádorových onemocnění v dětském věku [23] a který není řešen v rámci tohoto doporučení.

Rizika u patogenních variant *MLH1*

V případě genu *MLH1* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *MLH1* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 10–15× vyšší pro karcinom tlustého střeva a konečníku, 5–7× vyšší pro karcinom žaludku, 11–14× vyšší pro karcinom těla děložního a 3–15× vyšší pro karcinom vaječníků. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu tlustého střeva a konečníku 46–61 %, karcinomu žaludku 5–7 %, karcinomu těla děložního 34–54 % a karcinomu vaječníků 4–20 %. Je popsáno také zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů kalichopánvičkového systému ledvin a močového měchýře (0,2–7 %), tenkého střeva (0,4–11 %), slinivky břišní (6,2 %) a žlučových cest a mozku.

Rizika u patogenních variant *MSH2* a/nebo dlouhých delecí genu *EPCAM*

V případě genu *MSH2* a/nebo dlouhých delecí genu *EPCAM* vedoucích k umlčení exprese *MSH2* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorovou predispozici.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *MSH2* a/nebo dlouhých delecí v genu *EPCAM* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 8–12× vyšší pro karcinom tlustého střeva a konečníku, 1–10× vyšší pro karcinom žaludku, 6–18× vyšší pro karcinom těla děložního a 6–29× vyšší pro karcinom vaječníků. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu tlustého střeva a konečníku 33–52 %, karcinomu žaludku až 9 %, karcinomu těla děložního 21–57 % a karcinomu vaječníků 8–38 %. Je popsáno také zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů kalichopánvičkového systému ledvin a močového měchýře (2,2–28 %), mírně zvýšené je i riziko vzniku zhoubných nádorů mozku a karcinomu prsu u žen.

Rizika u patogenních variant *MSH6*

V případě genu *MSH6* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *MSH6* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 2,5–10× vyšší pro karcinom tlustého

střeva a konečníku, 1–8× vyšší pro karcinom žaludku, 5–16× vyšší pro karcinom těla děložního a 1–10× vyšší pro karcinom vaječníků. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu tlustého střeva a konečníku 10–44 %, karcinomu žaludku až 1–7,9 %, karcinomu těla děložního 16–49 % a karcinomu vaječníků 1–13 %. Je popsáno také zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů kalichopánvičkového systému ledvin a močového měchýře (0,7–8,2 %) a karcinomu tenkého střeva (1–4 %).

Rizika u patogenních variant *PMS2*

V případě genu *PMS2* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorový predispoziční gen.

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *PMS2* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 2–5× vyšší pro karcinom tlustého střeva a konečníku, 4–9× vyšší pro karcinom těla děložního a 1–3× vyšší pro karcinom vaječníků. Těmto hodnotám odpovídá pravděpodobnost celoživotního rizika vzniku karcinomu tlustého střeva a konečníku 8,7–20 %, karcinomu těla děložního 13–26 % a karcinomu vaječníků 1,3–3 %. Je popsáno také zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů kalichopánvičkového systému ledvin a močového měchýře (1–3,7 %).

Doporučení péče

Protože se doporučení péče pro jednotlivé geny do jisté míry překrývají co do jejich rozsahu a liší se často pouze načasováním či frekvencí prováděných vyšetření, uvádíme je zde pro jednotlivé predispoziční geny ve společné tabulce. Samostatně uvádíme strukturovaná preventivní doporučení pro ženy (tab. 1) a muže (tab. 2). Uvedená doporučení vycházejí pouze z rizik daných přítomností jedné gPV v jednotlivých genech. Je tedy vhodné je modifikovat v závislosti na dalších skutečnostech plynoucích z osobní a rodinné anamnézy konkrétní konzultované osoby.

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 onemoc-

Tab. 1. Doporučení pro ženy, nosičky patogenních variant spojených s Lynchovým syndromem.

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování pro daný gen [roky]			
		<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i> / <i>EPCAMdel</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
Prevence karcinomu kolorekta					
Primární					
kyselina acetylsalicylová 500–600 mg/den	denně po dobu 2 let	kdykoliv [#]			
Sekundární					
kolonoskopie	1× za 1–3 roky dle nálezu	> 20–25*	> 20–25*	> 30–35*	> 30–35*
Prevence karcinomu endometria a ovarií					
Primární					
profylaktická HYE		po reprodukci			
profylaktická salpingooforektomie + HYE (pokud již nebyla dříve) se SEE-FIM ⁺⁺ s možností následné HRT do období přirozené menopauzy (pokud nemá žena karcinom prsu v OA)	optimálně ve věku	40–50*	40–50*	45–50*	> 50*
chemoprevence (COC, gestageny)	lze uvážit	po reprodukci do HYE/RRSO			
Sekundární					
konziliární onkogynekologické vyšetření + edukace	1×	vstupně			
vyšetření OG vč. TVUZ	1× ročně	> 18 let			
konziliární onkogynekologické vyšetření vč. UZ, CA-125 a biopsie děložní sliznice (do HYE)	1× za 1–2 roky do HYE + RRSO	> 35*	> 35*	> 40*	> 45*
Prevence ostatních nádorů					
samovyšetření prsů	1× měsíčně	> 18			
MMG/UZ prsů a axil	1× ročně střídát	> 40* při karcinomu prsu v RA [#]			
UZ břicha	1× za dva roky	> 35*			
moč CH + S (hematurie)	1× ročně	> 40–45*			
gastroduodenoskopie (vstupně s detekcí infekce <i>H. pylori</i>)	1× za 3–5 let při výskytu karcinomu žaludku či duodena v RA	> 30–35*			
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50*			
další vyšetření	dle výskytu nádorů v RA				
screening dalších nádorů	dle běžných standardů				

[#] dle studie CAPP2 [24] denní dávka kyseliny acetylsalicylové 600 mg/den po dobu nejméně 2 let významně snižuje pravděpodobnost výskytu karcinomu tlustého střeva a konečníku, * případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině), ⁺⁺ před RRSO denzitometrie (dále dle nálezu) a kontrola lipidového spektra (po RRSO kontroly pravidelně) cestou praktického lékaře, ^{##} v případě vysokého empirického rizika vzniku ca prsu vyplývajícího z rodinné anamnézy upravit doporučení primární/sekundární prevence dle tohoto rizika. 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.

COC – kombinovaná perorální kontracepce, EUS – endosonografie, HRT – hormonální substituční terapie, HYE – hysterektomie, MMG – mamografie, moč CH + S – moč chemicky + sediment, MR – magnetická rezonance, OA – osobní anamnéza, OG – obvodní/registrující gynekolog, PL – praktický lékař, RA – rodinná anamnéza, RRSO – riziko redukující (profylaktická) salpingooforektomie, SE – salpingektomie, SEE-FIM – protokol patologického vyšetření preparátu Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End [25], TVUZ – transvaginální ultrazvuk, UZ – ultrazvuk

Tab. 2. Doporučení pro muže, nosiče patogenních variant spojených s Lynchovým syndromem.

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování pro daný gen [roky]			
		<i>MLH1</i>	<i>MSH2/</i> <i>EPCAMdel</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
Prevence karcinomu kolorekta					
Primární					
kyselina acetylsalicylová 500–600 mg/den	denně po dobu 2 let				kdykoliv [#]
Sekundární					
kolonoskopie	1× za 1–3 roky dle nálezu	> 20–25*	> 20–25*	> 30–35*	> 30–35*
Prevence ostatních nádorů					
UZ břicha	1× za dva roky				> 35*
urologické vyšetření + PSA, moč CH + S (hematurie)	1× ročně				> 40–45*
gastroduodenoskopie (vstupně s detekcí infekce <i>H. pylori</i>)	1× za 3–5 let při výskytu karcinomu žaludku či duodena v RA				> 30–35*
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA				> 50*
další vyšetření	dle výskytu nádorů v RA				
screening dalších nádorů	dle běžných standardů				

[#] dle studie CAPP2 [24] denní dávka kyseliny acetylsalicylové 600 mg/den po dobu nejméně 2 let významně snižuje pravděpodobnost výskytu karcinomu tlustého střeva a konečníku, * případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině). Výskyt karcinomu v RA zohledňuje příbuzné prvního a druhého stupně. Pokud není specifikováno, jedná se o prevenci sekundární určenou k včasnému zachytu případně vzniklých nádorů.

EUS – endosonografie, moč CH + S – moč chemicky + sediment, MR – magnetická rezonance, PSA – prostatický specifický antigen, RA – rodinná anamnéza, UZ – ultrazvuk

Tab. 3. Terapeutické konsekvence u pacientů s malignitou vzniklou jako důsledek patogenních alterací spojených s Lynchovým syndromem*.**Pro všechny zde řešené geny Lynchova syndromu:**

U pacientů s karcinomem rekta stadií I–III zahajovat léčbu imunoterapií a zvážit neprovedení operace (pro její zbytečnost)*.

Ve stadiu II kolorektálního karcinomu s mikrosatelitovou instabilitou není po operaci indikována adjuvantní chemoterapie, a to ani v případě přítomnosti jiných rizikových faktorů.

U žen zvážit provedení profylaktické hysterektomie se salpingektomií +/- adnexektomií (dle věku) v situaci, kdy se plánuje operace kolorektálního karcinomu.

Obecně u kterékoliv malignity v případě potřeby systémové léčby u lokoregionálně pokročilých stadií upřednostnit režimy s imunoterapií.

V případě zjištění metastatického onemocnění kterékoliv malignity vždy uvažovat o prvoliniovém podání imunoterapie.

Pro *MLH1*, *MHS2/EPCAM* navíc platí doporučení:

Především u mladších pacientů s karcinomem zvážit provedení totální kolektomie namísto hemikolektomie.

* Doporučení zaznamenávají v posledních měsících překotný vývoj, proto čtenáři doporučujeme kontrolovat stav úhrady a kategorizace jednotlivých léčiv.

nění, ovšem se zohledněním specifik, která jsou k tomuto syndromu vázána. Jde jak o modifikace rozsahu chirurgických výkonů, tak i systémové léčby, a po

úspěšném zaléčení nakonec i o modifikaci dispenzárního schématu (tab. 3). Podstatné je však nezapomenout na rizika vzniku dalších tumorů (podle posti-

ženého genu), která jsou přítomna i u již onkologicky nemocných osob. Pokud není narušena péče o primární onemocnění a zdravotní stav daného jedince to

umožňuje, měla by i u onkologicky nemocné osoby být prováděna preventivní opatření umožňující prevenci či časný záchyt dalších maligních tumorů.

Doporučení zde shrnutá jsou pro jednotlivé geny dostupná na webové stránce pracovní skupiny onkogenetiky SLG ČLS JEP [12]. Vzhledem k dynamickému vývoji znalostí v této problematice jsou na této stránce dostupná vždy aktuálně platná česká konsenzuální doporučení, starší verze doporučení jsou dostupná v archivu. Aktualizace doporučení bude prováděna periodicky podle potřeby a s ohledem na nové poznatky.

Věříme, že konsenzuální doporučení usnadní a zlepší péči o osoby v riziku vzniku dědičných nádorů napříč 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/res/f/008435/zdr-roccz2021.pdf>.
2. Novotný J, Vítek P, Kleibl Z et al. Onkologie v klinické praxi. Praha: Mladá fronta 2019.
3. Moreira L, Balaquer F, Lindor N et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012; 308(15): 1555–1556. doi: 10.1001/jama.2012.13088.
4. 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/amko201956.
5. Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R et al. Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi. Praha: Grada 2022.
6. NCCN. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 3.2024. [online]. Dostupné z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503>.
7. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(10): 1558–1571. doi: 10.1093/annonc/mdz233.
8. Peltomaki P, Nystrom M, Mecklin JP et al. Lynch syndrome genetics and clinical implications. *Gastroenterology* 2023; 164(5): 783–799. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.058.
9. Ercan AB, Aronson M, Fernandez NR et al. Clinical and biological landscape of constitutional mismatch-repair deficiency syndrome: an International Replication Repair Deficiency Consortium cohort study. *Lancet Oncol* 2024; 25(5): 668–682. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00026-3.
10. Burn J, Gerdes AM, Macrae F et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9809): 2081–2087. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61049-0.
11. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol* 2019; 30(10): 1558–1571. doi: 10.1093/annonc/mdz233.
12. Pracovní skupina Společnosti lékařské genetiky (SLG). Doporučení. [online]. Dostupné z: <https://www.onkogenetika.cz/doporuceni.html>.
13. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Lékař a multidisciplinární tým. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/>.
14. Peltomaki P, Nystrom M, Mecklin JP et al. Lynch syndrome genetics and clinical implications. *Gastroenterology* 2023; 164(5): 783–799. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.058.
15. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S et al. Cancer risks associated with germline mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011; 305(22): 2304–2310. doi: 10.1001/jama.2011.743.
16. Moller P, Seppala T, Bernstein I et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017; 66(3): 464–472. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309675.
17. Moller P, Seppala TT, Bernstein I et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018; 67(7): 1306–1316. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314057.
18. Ryan NAJ, Morris J, Green K et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch syndrome: implications for stratified surveillance strategies. *JAMA Oncol* 2017; 3(12): 1702–1706. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0619.
19. Engel C, Loeffler M, Steinke V et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012; 30(55): 4409–4415. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2278.
20. Dominguez-Valentin M, Joost P, Therkildsen C et al. Frequent mismatch-repair defects link prostate cancer to Lynch syndrome. *BMC Urol* 2016; 16: 15. doi: 10.1186/s12894-016-0130-1.
21. Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M et al. Urinary tract cancer in Lynch syndrome; increased risk in carriers of *MSH2* mutations. *Urology* 2015; 86(6): 1212–1217. doi: 10.1016/j.urology.2015.08.018.
22. Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 2010; 138(2): 487–492. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.051.
23. Ercan AB, Aronson M, Fernandez NR et al. Clinical and biological landscape of constitutional mismatch-repair deficiency syndrome: an International Replication Repair Deficiency Consortium cohort study. *Lancet Oncol* 2024; 25(5): 668–682. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00026-3.
24. Burn J, Gerdes AM, Macrae F et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9809): 2081–2087. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61049-0.
25. 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.