

## Doporučené postupy prevence nádorových onemocnění zohledňujících nosičství dědičných patogenních variant nádorových predispozičních genů verze 4.2024

Pracovní skupina onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP

### ATM rizika

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 (OR <2) je uváděno pro karcinom vaječníků, 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 rizika vzniku jiných, včetně vzniku druhého karcinomu prsu u žen.

Nosiči jedné zárodečné mutace mají také 1,7x zvýšené riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění.

*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.*

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

### ATM doporučení žena:

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování
<b>Prevence karcinomu prsu</b>		
- primární:		
profylaktická mastektomie s/bez rekonstrukce		dle dalších rizik
- sekundární:		
samovyšetření prsů	1× měsíčně	>18 let
MMG+UZ / MR prsů a axil	1× ročně, střídát	40*–70 let (bez RRM)
MMG+UZ	1× ročně	>70 let
MR – je reziduum prsní žlázy?	1×	rok po RRM
- ANO: jako bez RRM		
- NE: MMG / UZ prsů a axil	1× ročně, střídát	< 75 let
<b>Prevence karcinomu ovaria</b>		
- primární:		
profylaktická salpingooforektomie s/bez HYE se SEE–FIM <sup>++</sup> s možností následné HRT do období přirozené menopauzy (pokud nemá žena karcinom prsu v OA)	optimálně ve věku	dle RA
chemoprevence (COC, gestageny)	lze uvážit	po reprodukci do RRSO
- sekundární:		
konziliární onkogynekologické vyšetření + edukace	1×	vstupně
vyšetření OG včetně TVUZ	1–2× ročně	>18 let
konziliární onkogynekologické vyšetření včetně UZ + CA-125	2× ročně	dle RA
<b>Prevence karcinomu slinivky břišní</b>		
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50* let
<b>Prevence ostatních nádorů</b>		
UZ břicha	1× ročně	> 40* let (po RRSO)

gastroskopie	1× za 3–5 let při karcinomu žaludku v RA	> 45* let
kolonoskopie další vyšetření screening další nádorů	1× za 3–5 let dle výskytu nádorů v RA dle běžných standardů	> 50* let

**Pozn.:** Pokud není specifikováno, jedná se o prevenci sekundární určenou k včasnému záchytu 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 PL.

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.

\* případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině).

**Seznam zkratk:** COC – kombinovaná perorální kontracepce; EUS – endosonografie; HRT – hormonální substituční terapie; HYE – hysterektomie; MMG – mamografie; MR – magnetická rezonance; OA – osobní anamnéza; OG – obvodní (registrující) gynekolog; PL – praktický lékař; RA – rodinná anamnéza; RRM – riziko redukující (profylaktická) mastektomie; RRSO – riziko redukující (profylaktická) salpingooforektomie; SEE-FIM – Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End protokol patologického vyšetření preparátu; TVUZ – transvaginální ultrazvuk; UZ – ultrazvuk

#### **ATM doporučení muž:**

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování
<b>Prevence karcinomu prsu</b>		
samovyšetření prsů	1× ročně	> 30 let
UZ prsů a axil	jednorázově; dále zvážit dle nálezu	35*–40 let
<b>Prevence karcinomu prostaty</b>		
urologické vyšetření + PSA	1× ročně	> 40* let
<b>Prevence karcinomu slinivky břišní</b>		
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50* let
<b>Prevence ostatních nádorů</b>		
UZ břicha	1× ročně	> 40* let
gastroskopie	1× za 3–5 let při karcinomu žaludku v RA	> 45* let
kolonoskopie	1× za 3–5 let	> 50* let
další vyšetření	dle výskytu nádorů v RA	
screening další nádorů	dle běžných standardů	

**Pozn.:** Pokud není specifikováno, jedná se o prevenci sekundární určenou k včasnému záchytu případně vzniklých nádorů. Výskyt karcinomu v RA zohledňuje příbuzné prvního a druhého stupně.

\* případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem daného onemocnění v rodině)

**Seznam zkratk:** EUS – endosonografie; MR – magnetická rezonance; PSA – prostatický specifický antigen; RA – rodinná anamnéza; UZ – ultrazvuk;

#### **Terapeutické konsekvence systémové léčby**

V případech potřeby systémové léčby je možné uvažovat o nasazení PARP inhibitorů.

Řada nepřímých důkazů naznačuje zvýšenou citlivost k ionizujícímu záření u nosičů mutací v ATM. Nicméně je nepravděpodobné, že by dávka záření získaná z MMG zahájené ve 40 letech významně zvýšila riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček ATM mutací. Rovněž je potřeba vzít v úvahu vyšší senzitivitu kombinovaného skríníngu MMG/MRI (0,94; 95%CI, 0,9-1,0) v porovnání s modalitou samotného MR (0,80; 95%CI 0,7-0,9) (Jerzak et al. 2018; Warner, 2008). U pacientek s ATM mutací léčených radioterapií nebyl prokázán zvýšený výskyt toxicity v souvislosti s touto léčbou (Broeks et al. 2000; McDuff et al. 2021; van Os et al. 2016), naopak některé studie naznačují u nosiček mutací ATM vyšší účinnost radioterapie (Pitter et al. 2020; Reiner et al. 2020). Riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu není pro nosičky patogenních mutací v genu ATM léčené radioterapií významně zvýšeno (Reiner et al. 2020; Su & Swift, 2001). Aktuální informace o dalších specifikách léčby lze získat na [www.onkogenetika.cz](http://www.onkogenetika.cz)

#### **Literatura:**

- Kleiblová P. et al., *Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM a CHEK2 predisponujících ke vzniku dědičného karcinomu prsu, vaječníků, prostaty a pankreatu (4.2024)*. *Klin Onkol* 2024; 37(4): 292-299
- Sessa, C. et al., *Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline*. *Ann Oncol*, 2023. 34(1): p. 33-47.
- Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic*. NCCN Guidelines Version 3.2024
- Foretová L., Macháčkova E., Gaillyová R. a kolektiv, *Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi*, Grada 2022, ISBN: 978-80-271-1293-7