

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

Pracovní skupina onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP

CHEK2 rizika

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

Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *CHEK2* je riziko onemocnění nádorem ve srovnání s běžnou populací 2,5–4× (při pozitivní RA) 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 %. Zvýšené riziko vzniku dalších tumorů, včetně karcinomů ledvin, štítné žlázy, kolorekta, slinivky břišní a vaječníků, dělohy, varlat, melanomu a hematologických malignit, nebylo zatím jednoznačně prokázáno/vyčísleno. Výskyt jednoho typu nádoru nesnižuje rizika vzniku jiných, včetně vzniku druhého karcinomu prsu u žen.

Dvě zárodečné mutace v genu *CHEK2* (nejčastěji se jedné o c.1100delC homozygoty, méně často o složené heterozygoty, kteří mají nefunkční obě alely, není případ testované osoby) jsou spojeny s rizikem vzniku karcinomu prsu u žen před 50. rokem života a s přibližně dvojnásobným rizikem (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.

CHEK2 doporučení žena:

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování
Prevence karcinomu prsu		
- 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
Prevence karcinomu ovaria		
- 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	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
Prevence karcinomu slinivky břišní		
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50* let
Prevence ostatních nádorů		
UZ břicha	1× ročně	> 40* let (po RRSO)
gastroskopie	1× za 3–5 let při karcinomu žaludku v RA	> 45* let
kolonoskopie	1× za 3–5 let	> 45* 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; před RRSO denzitometrie (dále dle nálezu) a kontrola lipidového spektra (po RRSO kontroly pravidelně) cestou PL.

Pozn. 2: U žen s oběma inaktivovanými alelami genu CHEK2 zahájit sledování od 25 let jako u vysoce rizikových genů (např. BRCA1), preventivní výkon je možný nezávisle na dalších rizikových faktorech. Riziko karcinomu prsu u nosiček missense varianty p.I157T v heterozygotním stavu je nízké (OR 1,3; 95%CI 1,1-1,6) a není důvodem ke klinické intervenci. Rizika homozygotů p.I157T nejsou přesně stanovena, dle současných odhadů odpovídají maximálně rizikům heterozygotních nosičů patogenních mutací (např. c.1100delC).

* 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

CHEK2 doporučení muž:

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování
Prevence karcinomu prsu		
samovyšetření prsů	1 × ročně	> 30 let
UZ prsů a axil	jednorázově; dále zvážit dle nálezu	35*–40 let
Prevence karcinomu prostaty		
urologické vyšetření + PSA	1 × ročně	> 40* let
Prevence karcinomu slinivky břišní		
EUS nebo MR slinivky břišní	1 × ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50* let
Prevence ostatních nádorů		
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	> 45* 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.

Aktuální informace o dalších specifikách léčby lze získat na 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., Macháčková E., Gaillyová R. a kolektiv, *Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi*, Grada 2022, ISBN: 978-80-271-1293-7