

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

Pracovní skupina onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP

### **MSH2 a/nebo dlouhé delece genu EPCAM** (vedoucí k umlčení exprese *MSH2*) **rizika:**

V případě genu *MSH2* nebo dlouhých delecí genu *EPCAM* se jedná o **vysoce penetrantní** nádorovou predispozici.

**Pro nosiče jedné zárodečné mutace v genu *MSH2* / *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.

*Pozn: Dvě zárodečné mutace v genu *MSH2* (nefunkční obě alely; není případ testované osoby) jsou příčinou velmi vzácného autozomálně recesivního syndromu CMMRD (konstitučního syndromu deficeince mismatch repair mechanismů), u kterého je popsáno vysoké riziko vzniku nádorových onemocnění v dětském věku.*

Je doporučeno prediktivní testování zletilých příbuzných. U dětí je testování možné pouze 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.

### **MSH2 a/nebo dlouhé delece EPCAM doporučení žena:**

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

**Pozn.:** 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.

# dle studie CAPP2 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 PL

## v případě vysokého empirického rizika vzniku ca prsu vyplývajícího z rodinné anamnézy upravit doporučení primární/sekundární prevence dle tohoto rizika

**Seznam zkratk:** 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 – Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End protokol patologického vyšetření preparátu; TVUZ – transvaginální ultrazvuk; UZ – ultrazvuk

### **MSH2 a/nebo dlouhé delece EPCAM doporučení muž:**

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování
<b>Prevence karcinomu kolorekta</b>		
-primární		
kyselina acetylsalicylová 500-600 mg/d	denně po dobu dvou let	kdykoliv#
-sekundární		
kolonoskopie	1× za 1–3 roky dle nálezu	>20–25* let
<b>Prevence ostatních nádorů</b>		
UZ břicha	1× za dva roky	> 35* let
urologické vyšetření + PSA, moč CH + S (hematurie)	1× ročně	>40–45* let
gastroduodenoskopie	1× za 3–5 let při výskytu karcinomu žaludku či duodena v RA	>30–35* let
(vstupně s detekcí infekce <i>H. pylori</i> )		
EUS nebo MR slinivky břišní	1× ročně při karcinomu pankreatu v RA	>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 zachytu případně vzniklých nádorů. Výskyt karcinomu v RA zohledňuje příbuzné prvního a druhého stupně.

# dle studie CAPP2 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)

**Seznam zkratk:** EUS – endosonografie; moč CH + S – moč chemicky + sediment; MR – magnetická rezonance; PSA – prostatický specifický antigen; RA – rodinná anamnéza; UZ – ultrazvuk.

### **Terapeutické konsekvence** (s ohledem na rychlý vývoj je třeba v případě léčby konzultovat postup s ošetřujícím onkologem)

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 HYE+ SE/RRSO (dle věku) v situaci, kdy se plánuje operace kolorektálního karcinomu.
Obecně u kterékoliv malignity v případě potřeby systémové léčby u lokoregionálně pokročilých stádií upřednostnit režimy s imunoterapií.
V případě zjištění metastatického onemocnění kterékoliv malignity vždy uvažovat o prvoliniovém podání imunoterapie.
Především u mladších pacientů s karcinomem zvážit provedení totální kolektomie namísto hemikolektomie.

### **Literatura:**

Novotný J. et al., *Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 a velkých delecích EPCAM predisponujících ke vzniku Lynchova syndromu (4.2024)*. Klin Onkol 2024; 37(5). doi: 10.48095/ccoko20241

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.

Burn J. 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: 2081-2087.

*Lynch Syndrome*. NCCN Guidelines Version 1.2024

Foretová L., Macháčková E., Gailliová R. a kolektiv, *Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi*, Grada 2022, ISBN: 978-80-271-1293-7