

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

Pracovní skupina onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP

PMS2 rizika:

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 %).

*Pozn: Dvě zárodečné mutace v genu PMS2 (nefunkční obě alely; **není případ testované osoby**) jsou příčinou velmi vzácného autozomálně recesivního syndromu CMMRD (konstitučního syndromu deficience 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.

PMS2 doporučení žena:

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování
Prevence karcinomu kolorekta		
- primární: kyselina acetylsalicylová 500-600 mg/d	denně po dobu dvou let	kdykoliv [#]
- sekundární: kolonoskopie	1× za 1–3 roky dle nálezu	>30–35* let
Prevence karcinomu endometria a ovarií		
- primární: profylaktická HYE 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) chemoprevence (COC, gestageny)	optimálně ve věku lze uvážit	po reprodukci >50* let po reprodukci do HYE + RRSO
- sekundární: konziliární onkogynekologické vyšetření + edukace vyšetření OG včetně TVUZ konziliární onkogynekologické 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 >45* let
Prevence ostatních nádorů		
samovyšetření prsů	1× měsíčně	>18 let
MMG / UZ prsů a axil	1× ročně střídát	>40* let při karcinomu prsu v RA ^{##}
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

PMS2 doporučení muž:

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování
Prevence karcinomu kolorekta		
-primární		
kyselina acetylsalicylová 500-600 mg/d	denně po dobu dvou let	kdykoliv [#]
-sekundární		
kolonoskopie	1× za 1–3 roky dle nálezu	>30–35* let
Prevence ostatních nádorů		
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.

Literatura:

Novotný J. et al., *Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 a velkých deleci EPCAM predisponujících ke vzniku Lynchova syndromu* (4.2024). *Klin Onkol* 2024; 37(5). doi: 10.48095/ccko20241

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., Gaillyová R. a kolektiv, *Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi*, Grada 2022, ISBN: 978-80-271-1293-7