

Doporučené postupy prevence nádorových onemocnění zohledňujících nosičství dědičných patogenních variant nádorových predispozičních genů verze 4.2023

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 2-4x vyšší pro karcinom prsu, 4,2x vyšší pro karcinom slinivky břišní, 3x vyšší pro karcinom žaludku a 2,6x 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. Vzhledem k relativně vysoké frekvenci heterozygotů v populaci (~1%) je v případě plánování reprodukce doporučeno prekoncepční vyšetření partnera/partnerky s ohledem na prevenci autozomálně recesivního (AR) onemocnění u jejich potomků.

ATM doporučení žena:

	Výkon/vyšetření	Četnost	Časování
Prevence karcinomu prsu			
primární	profylaktická mastektomie (RRM) s/bez rekonstrukce	lze uvážit v kontextu s dalšími rizikovými faktory	přísně individuální [§]
sekundární	samovyšetření prsů	1x měsíčně	>18 let
	MMG+UZ / MRI prsů a axil	1x ročně, střídat	40* [§] - 70 let (bez RRM)
	MMG+UZ	1x ročně	>70 let
	MRI – je reziduum prsní žlázy?	1x	rok po RRM
	- ANO: jako bez RRM		
	- NE: MMG/UZ prsů a axil	1x ročně, střídat	< 75 let
Prevence karcinomu ovaria			
	konziliární onkogynekologické vyšetření	vstupní	
	vyšetření OG včetně TVUZ	1 - 2x ročně	>18 + let
Prevence karcinomu slinivky břišní			
	EUS/MRI slinivky břišní	1x ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50* let
Prevence ostatních nádorů			
	UZ břicha	1x ročně	> 40* let
	kolonoskopie	1x za 3-5 let	> 50* let
	gastroskopie	1x za 3-5 let při karcinomu žaludku v RA	> 45* let
	další vyšetření dle výskytu nádorů v RA		

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

Pokud není specifikováno, jedná se o prevenci sekundární určenou k včasnému zachytu případně vzniklých nádorů.

Pozn: [§] *pro nosičky mutace c.7271T>G (extrémně vzácná v ČR) zahájit sledování od 25 let jako u vysoce rizikových genů (viz tabulka níže), preventivní výkon je možný nezávisle na dalších rizikových faktorech*

MMG prsů	jednorázově	25* let (vstupní)
MRI / UZ prsů a axil	2x ročně, střídat	25*- 40 let
MMG+UZ / MRI prsů a axil	2x ročně, střídat	40 - 70 let (bez RRM)
MMG+UZ	1x ročně	>70 let

Seznam zkratk:

RRM - riziko redukující mastektomie; MMG – mamografie; MRI – magnetická rezonance; UZ – ultrazvuk; TVUZ – transvaginální ultrazvuk; EUS – endosonografie; RA – rodinná anamnéza; OG – obvodní gynekolog

ATM doporučení muž:

Výkon/vyšetření	Četnost	Časování
Prevence karcinomu prsu		
samovyšetření prsů	1x ročně	> 30 let
UZ prsů a axil	jednorázově; dále dle nálezu	35 - 40 let
Prevence karcinomu prostaty		
urologické vyšetření + PSA	1x ročně	> 40* let
Prevence karcinomu slinivky břišní		
EUS/MRI slinivky břišní	1x ročně při karcinomu pankreatu v RA	> 50* let
Prevence ostatních nádorů		
UZ břicha	1x ročně	> 40* let
kolonoskopie	1x za 3-5 let	> 50* let
gastroskopie	1x za 3-5 let při karcinomu žaludku v RA	> 45* let
další vyšetření dle výskytu nádorů v RA		

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

Pokud není specifikováno, jedná se o prevenci sekundární určenou k včasnému zachytu případně vzniklých nádorů.

Seznam zkratk:

UZ – ultrazvuk; EUS – endosonografie; MRI – magnetická rezonance; RA – rodinná anamnéza

Literatura:

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 3.2023

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

Terapeutické konsekvence systémové léčby

V případě 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 MRI (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 lze získat na www.onkogenetika.cz