

# Hereditární nádorové syndromy

prim. MUDr. Zdenka Vlčková GHC Genetics

**Souhrn:** Onkologická onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí. V rámci této skupiny existují tzv. hereditární nádorové syndromy, pro které je charakteristický možný přenos mezi generacemi. Přibližně 5–10 % všech nádorových onemocnění vzniká na podkladě zděděné predispozice. Nádory pak vznikají na podkladě zděděné zárodečné mutace tumor supresorového či DNA reparačního genu. V osobní a rodinné anamnéze se obvykle objevuje určitý typ nádorového onemocnění častěji a v mladším věku. **Klíčová slova:** hereditární nádorové syndromy, genetické vyšetření

V současné době se ke genetickému vyšetření používá řada genových panelů, mezi nejznámější patří CZECA (CZEch CAncer paNel for Clinical Application), který vyšetřuje asi 200 genů technikou masivního paralelního sekvenování (NGS). U vybraných genů následuje také CNV analýza a metoda digitalMLPA. Panel CZECA se postupně vyvíjí tak, aby pokrýval maximální diagnostickou část nádorové predispozice a aby reflektoval nové poznatky z onkogenetického výzkumu.

## Nejčastější hereditární nádorové syndromy

### Syndrom hereditárního karcinomu prsu a vaječníku (syndrom HBOC)

Karcinom prsu je dlouhodobě nejčastějším maligním nádorovým onemocněním u žen v ČR. Kromě majoritních predispozičních genů *BRCA1* a *BRCA2* patří mezi další predispoziční geny také *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *TP53*, *CDH1*, *STK11* a *PTEN*. Mutace v uvedených genech, zejména v genech *BRCA1*, *BRCA2* a *PALB2*, způsobují velmi vysoké riziko karcinomu prsu a vaječníku, v menší míře i jiných nádorových onemocnění typických pro syndrom HBOC, zejména pak karcinomu pankreatu (až 10 %). Syndrom HBOC je současně nejčastějším dědičným nádorovým syndromem.

Celoživotní riziko karcinomu prsu u nosiček mutace genu *BRCA1* nebo *BRCA2* dosahuje až 85 %. Pro karcinom ovaria 40–60 %. Muži s mutací genu *BRCA1* mají celoživotní riziko karcinomu prsu 1,2 % a s mutací genu *BRCA2* 2–7 %.

### Hereditární karcinom prostaty

Karcinom prostaty je třetí nejčastější příčinou úmrtí u mužů na nádorové onemocnění v ČR. Přibližně 10 % nádorů prostaty vzniká na podkladě zárodečných mutací v predispozičních genech. Nejčastěji jde o geny *BRCA2*, *BRCA1* a *HOXB13*, zvýšené riziko vykazují také nosiči mutace v genech *CHEK2* a *ATM* – až 30 %.

U nosičů mutace genu *HOXB13* je riziko 22–52 % a jeví se jako nejvyšší u mužů s rodinnou anamnézou rakoviny prostaty. Pro mutaci genu *BRCA1* je celoživotní riziko karcinomu prostaty 10–25 %. Muži s mutací genu *BRCA2* mají celoživotní riziko karcinomu prostaty 20–60 %.

Běžné populační riziko je asi 10 %.

### Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) – Lynchův syndrom

Přibližně 5 % případů kolorektálního karcinomu (CRC) vzniká na dědičném podkladě. Nádory asociované s tímto syndromem se

vyznačují ztrátou exprese některého z DNA reparačních proteinů (MMR proteiny: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*).

Lynchův syndrom je asociován s výskytem zárodečných patogenních mutací postihujících geny *MLH1* (riziko CRC: 46–61 %, riziko karcinomu dělohy: 34–54 %), *MSH2* (riziko CRC: 33–52 %, riziko karcinomu dělohy: 21–57 %), *MSH6* (riziko CRC: 10–44 %, riziko karcinomu dělohy: 16–49 %), *PMS2* (riziko CRC: 8–20 %, riziko karcinomu dělohy: 13–26 %) a dlouhé delece genu *EPCAM* podobně jako u genu *MSH2*.

Ve větší míře se v rámci Lynchova syndromu také vyskytují karcinomy vaječníku (až 38 % pro gen *MSH2*), žaludku, hepatobiliárního traktu, tenkého střeva, ledvinové pánevičky, močového měchýře, mozku a kůže.

### Li-Fraumeniho syndrom

Li-Fraumeniho syndrom (LFS) je vzácný autozomálně dominantně dědičný syndrom s vysokou predispozicí k časným mnohočetným nádorovým onemocněním. Je způsoben zárodečnou mutací v tumor supresorovém genu *TP53*. LFS je jedním z nejzávažnějších dědičných nádorových syndromů s vysokým rizikem onemocnění již v dětském věku. Až 50 % jedinců s LFS onemocní nádorem do 40 let věku a 90 % pak do 60 let věku. Zároveň 77 % všech malignit u osob s LFS tvoří karcinom prsu, sarkomy měkkých tkání, osteosarkomy, mozkové nádory, nádory kůry nadledvinek a leukemie.

U dětí se nejčastěji vyskytují karcinomy nadledvin, nádory mozku, leukemie, lymfomy a sarkomy. V dospělosti se objevují jakékoliv solidní nádory, nejčastěji nádory prsu, mozku, sarkomy a další.

### Familární adenomatózní polypóza

Familární adenomatózní polypóza (FAP) je autozomálně dominantně dědičná predispozice pro vznik CRC, je příčinou 0,5–1 % CRC. V tomto případě se jedná o mutaci genu *APC*. Onemocnění je charakterizováno výskytem mnohočetných polypů v tlustém střevě a rektu (obvykle více než 100). Klasická forma FAP s fenotypem tisíců polypů začíná již v adolescenci s progresí do CRC až ve 100 % případů.

Recesivně dědičná polypóza podmíněná bialelickou mutací genu *MUTYH* (*MAP*) má méně polypů, začíná kolem 50. roku věku s rizikem CRC až 43 %, a až téměř 100 %, pokud není pacient pravidelně sledován. Recesivně je také dědičná polypóza podmíněná bialelickou mutací genu *NTHL1* (*NAP*) se zvýšeným rizikem CRC a extrakolických malignit (karcinomu prsu, endometria, děložního čípku, duodena a dalších).

Tabulka 1 Aktualizovaná indikační kritéria pro genetické testování dědičných nádorových syndromů schválená výborem SLG ČSL JEP 9. 10. 2024.

| Diagnóza                                                          | Indikační kritéria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Diagnóza                               | Indikační kritéria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C16<br>(ZN žaludku)                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>• Difuzní C16 ≤ 50 let</li><li>• Difuzní C16 + lobulární C50 (≥ 1 x &lt; 70 let)</li><li>• Difuzní C16 + rozštěp rtu nebo patra</li></ul> <div>Rodinná anamnéza: pacient(ka) s C16 + ≥ 1x C16 (≥ 1x difuzní C16) + ≥ 1x lobulární C50 (≥ 1x ≤ 50 let)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | C61<br>(ZN prostaty)                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• C61 ≤ 50 let</li><li>• Pro účely personalizované medicíny:</li><li>• primárně metastatický (M1) nebo lokálně pokročilý (N1) tumor</li><li>• vysoce rizikový tumor (GS ≥ 8 nebo PSA &gt; 20 µg/l nebo stadium ≥ cT3a)</li></ul> <div>Rodinná anamnéza: pacient s C61 + 1x C61 (1x ≤ 55 let) u příbuzných 1. stupně + ≥ 2x C61 v rodině<br/>Pacient s C61 GS = 7 + ≥ 1 C50/C56/C25/C57/C48.2</div>                                                                                                                    |
| C18–C20<br>(ZN kolorekta)                                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• C18–20 ≤ 50 let (neplatí pro NET)</li><li>• Prokázaná MSI v tumoru &lt; 60 let</li><li>• Duplicita C18–20 + C18–20 / C16 / C54 / (C17, C65, C66, karcinom žlučových cest, glioblastom)</li><li>• C18–20 + &gt; 10 synchronních adenomů/polypů</li><li>• Polypóza (&gt; 20 synchronních adenomů/polypů) duplicita v jakémkoli věku</li></ul> <div>Rodinná anamnéza: pacient(ka) s C18–20 + 1 příbuzný s diagnózou spojenou s LS (1x ≤ 50 let) + ≥ 2x příbuzní s diagnózou spojenou s LS</div>                                                                                                                                                                                                                                 | C64<br>(ZN ledviny mimo páničku)       | <ul style="list-style-type: none"><li>• C64 ≤ 50</li><li>• Bilaterální nebo multifokální výskyt C64</li><li>• C64 + pneumotorax v osobní anamnéze</li><li>• Duplicita C64 + feochromocytom / hemangioblastom (CNS, mícha, retina) / NET slinivky/ GIST/ melanom / papilární cystadenom / nádor endolymfatického vaku / myomy dělohy ≤ 35</li><li>• C64 + neobvyklé kožní příznaky (leiomyomy, fibrofolikulomy, angiofibromy)</li></ul> <div>Duplicity v jakémkoli věku</div> <div>Rodinná anamnéza: pacient(ka) s C64 + ≥ 1x C64 u přímých příbuzných</div> |
| C25<br>(ZN slinivky)                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Každý exokrinní C25 (v případě úmrtí bez genetického vyšetření každý prvostupňový příbuzný)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | C34 (ZN plic)                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• C34 ≤ 40 let u nekuřáka</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| C50<br>(ZN prsu)                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• C50 ≤ 60 let</li><li>• 2x C50 (1x C50 ≤ 65 let nebo oba ≤ 70 let)</li><li>• TNBC/medulární karcinom</li><li>• Muž s C50</li></ul> <div>Rodinná anamnéza: pacientka s C50 + 1x C50 (1x C50 ≤ 65 let nebo oba ≤ 70 let) u příbuzných 1. stupně + ≥ 2x C50 v rodině (navzájem spolu příbuzní) + ≥ 1x příbuzný 1. nebo 2. stupně s diagnózou: C56, C57, C48.2, C25, C50 u muže, TNBC/medulární C50</div> <ul style="list-style-type: none"><li>• C61 GS ≥ 7 nebo primárně metastatický C61</li><li>• s lobulárním C50 + ≥ 1x příbuzný s lobulárním C50 nebo difuzním C16 (≤ 50 let)</li></ul> <div>V případě, že nikdo s nádorovým onemocněním již nežije, tak prvostupňový přímý příbuzný, event. druhostupňový přes muže</div> | LFS<br>(Li-Frau-<br>meniho<br>syndrom) | <ul style="list-style-type: none"><li>• Každý karcinom kůry nadledvin nebo plexus chorioideus</li><li>• 2x tumor spojený s LFS (≥ 1 &lt; 45 let): (sarkom, C50, karcinom nadledvin, leukemie, C34 nebo ZN CNS [krom meningeomů])</li></ul> <div>Rodinná anamnéza: pacient(ka) s 1x tumorem spojeným s LFS + příbuzný s tumorem LFS (&lt; 55 let) + příbuzný s mnohočetnými tumory LFS</div>                                                                                                                                                                 |
| C56, C57, C48.2 (ZN ovaria, tuby, primární peritoneální karcinom) | <ul style="list-style-type: none"><li>• Každý C56, C57, C48.2 v jakémkoli věku (v případě úmrtí bez genetického vyšetření každý prvostupňový příbuzný)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | MEN-1/<br>MEN-2                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• NET pankreatu + adenom příštítných tělísek a/nebo hypofýzy</li><li>• Feochromocytom + medulární C73 a/nebo hyperparatyroidismus</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| C54<br>(ZN dělohy)                                                | <ul style="list-style-type: none"><li>• C54 ≤ 50 let</li><li>• Prokázaná MSI v tumoru &lt; 60 let</li><li>• Duplicita C54 + C18–20, C16, C54, C56 / (C17, C65, C66, karcinom žlučových cest, glioblastom)</li><li>• Duplicita v jakémkoli věku</li></ul> <div>Rodinná anamnéza: pacientka s C54 + 1 příbuzný s diagnózou spojenou s LS (1x ≤ 50 let) + ≥ 2x příbuzní s diagnózou spojenou s LS</div> <div>Nádory typické pro Lynchův syndrom (LS): kolorektální karcinom, karcinom tenkého střeva, endometria, ovaria, žaludku, ledviny, ureteru a páničky, močového měchýře, pankreatu, biliárního traktu, mozku (glioblastom)</div>                                                                                                                                | Cílené vyšetření mutace                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ověření nálezu ze somatického testování při podezření na germinální mutaci</li><li>• Výskyt známé kauzální germinální mutace v rodině</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Pozn.: Pokud není uvedeno jinak, jedná se o příbuzné 1. a 2. stupně. Příbuzný 1. stupně – rodič, sourozenec, potomek; příbuzný 2. stupně – prarodič, polosourozenec (společný jeden rodič), sestra/bratr otce/ matky, synovec, neteř, vnouče.

C16 – ZN žaludku; C17 – ZN tenkého střeva; C18–20 ZN kolorekta; C25 – ZN pankreatu; C34 – ZN plic a bronchů; C50 – ZN prsu; C54 – ZN nádor těla děložního; C56, C57, C48.2 – ZN ovaria, tuby a primární peritoneální karcinom; C61 – ZN prostaty; C64 – ZN ledviny mimo páničku; C65, C66 – ZN páničky ledvinné a ureteru; C73 – ZN štítné žlázy; NET – neuroendokrinní tumor; GIST – gastrointestinální stromální tumor; GS – Gleasonovo skóre; PSA – prostatický specifický antigen; LS – Lynchův syndrom; LFS – Li-Fraumeniho syndrom; MEN – syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie

**Personalizovaná léčba:** Testování v jakémkoli věku pro účely personalizované adjuvantní léčby (rozhoduje onkolog, nutná indikace genetikem – urgentní genetická poradna) – dle indikací cílené léčby: pacientky s vysoce rizikovým triple negativním karcinomem prsu nebo SR pozitivním a HER2 negativním karcinomem prsu; osoby s karcinomem pankreatu a pacienti s karcinomem prostaty (viz specifikace u diagnózy v tabulce).

**Výsledky genetického vyšetření** lze předat pro účely terapie urgentně onkologovi do NIS (nebo jinak), následně by měla proběhnout genetická konzultace výsledků s testovanou osobou, jinak hrozí ztráta pozitivního nálezu pro účely prediktivního testování rodinných příslušníků.

### Hereditární difuzní karcinom žaludku

Hereditární difuzní karcinom žaludku (HDGC) je autozomálně dominantně dědičný nádorový syndrom s vysokým celoživotním rizikem karcinomu žaludku difuzního typu, zvýšené je významně také riziko nádorů prsu, především lobulárního typu – u žen celoživotně až 39 %. Odhadované celoživotní riziko rozvoje karcinomu žaludku do 80 let je u mužů 67 %, u žen 83 %. Průměrný věk manifestace HDGC je 38 let. Mnoho rodin s HDGC má prokázanou germinální mutaci v genu *CDH1*. Difuzní karcinom žaludku je charakterizován pozdní diagnózou a špatnou prognózou.

### Syndrom familiárního melanomu (FAMMM)

Jedná se o autozomálně dominantně děděnou predispozici, charakterizovanou mnohočetnými dysplastickými névy a melanomy již v mladém věku. U 20–40 % hereditárních melanomů se nachází zárodečná mutace genu *CDKN2A* nebo *CDK4*. Mutace v genu *CDKN2A* způsobují v evropské populaci celoživotní riziko maligního melanomu asi 60–80 %. Kromě rizika melanomů může být zvýšené také riziko nádorů pankreatu (až 15 %) a také prsu.

### Von Hippelův-Lindauův syndrom

Von Hippelův-Lindauův syndrom (VHL) je hereditární autozomálně dominantní syndrom charakterizovaný tvorbou nádorů a cyst. Nádory mohou být benigní i maligní a nejčastěji se objevují v mladém věku. Jedná se zejména o hemangioblastomy, které se vyvíjejí v mozku a míše, mohou způsobit bolesti hlavy, zvracení, slabost a ztrátu svalové koordinace, a feochromocytomy kůry nadledvin, a renální karcinomy. Příčinou je zárodečná mutace genu *VHL*.

### Genetické poradenství a testování

Rizikovým osobám je doporučena genetická konzultace, během které lékařský genetik provede rozbor osobní a rodinné anamnézy.

Molekulárněgenetické vyšetření indikuje podle své úvahy na základě indikačních kritérií (viz tab. 1) a po podepsání informovaného souhlasu. Vyšetření se většinou provádí po dosažení zletilosti, u genů, které způsobují riziko nádorového onemocnění už v dětském věku, pak kdykoli.

V případech průkazu kauzální mutace doporučujeme pokrevním příbuzným prvního stupně prediktivní genetické testování. A pokud je mutace prokázána, je doporučeno preventivní sledování a genetické vyšetření dalším pokrevním příbuzným v riziku.

Případné nádorové onemocnění je pak díky personalizované prevenci včas odhaleno a snadněji léčeno.

Indikace u nejčastějších hereditárních nádorových syndromů vychází z doporučení Společnosti lékařské genetiky (SLG). U syndromů v tabulce nezahrnutých se postupuje individuálně na základě zhodnocení osobní a rodinné anamnézy. Nejnovější doporučení onkogenetické skupiny SLG jsou zveřejňována na [www.onkogenetika.cz](http://www.onkogenetika.cz).

### Závěr

Včasná diagnostika genetické predispozice umožňuje efektivní preventivní sledování a případnou adekvátní léčbu. Molekulárněgenetické vyšetření panelovým sekvenováním NGS, metodami CNV a digitalMLPA poskytuje komplexní informaci o přítomnosti patogenních variant v rizikových genech.

Identifikace kauzální mutace tak umožňuje doporučit pacientovi i jeho rodině odpovídající preventivní opatření.

Rozvoj molekulárněgenetických metod vedl k rozšíření počtu genů spojených s nádorovými syndromy.

Současná péče o nosiče genetických predispozic má multidisciplinární charakter zahrnující genetické poradenství, pravidelné preventivní sledování a v indikovaných případech i profylaktické chirurgické výkony.

Kontakt: MUDr. Zdenka Vlčková | Oddělení klinické genetiky, GHC Genetics, s. r. o. | V Holešovičkách 1156/29, 182 00 Praha 8 | e-mail: [vlckova@ghcgenetics.cz](mailto:vlckova@ghcgenetics.cz)