

KLINICKÁ ONKOLOGIE

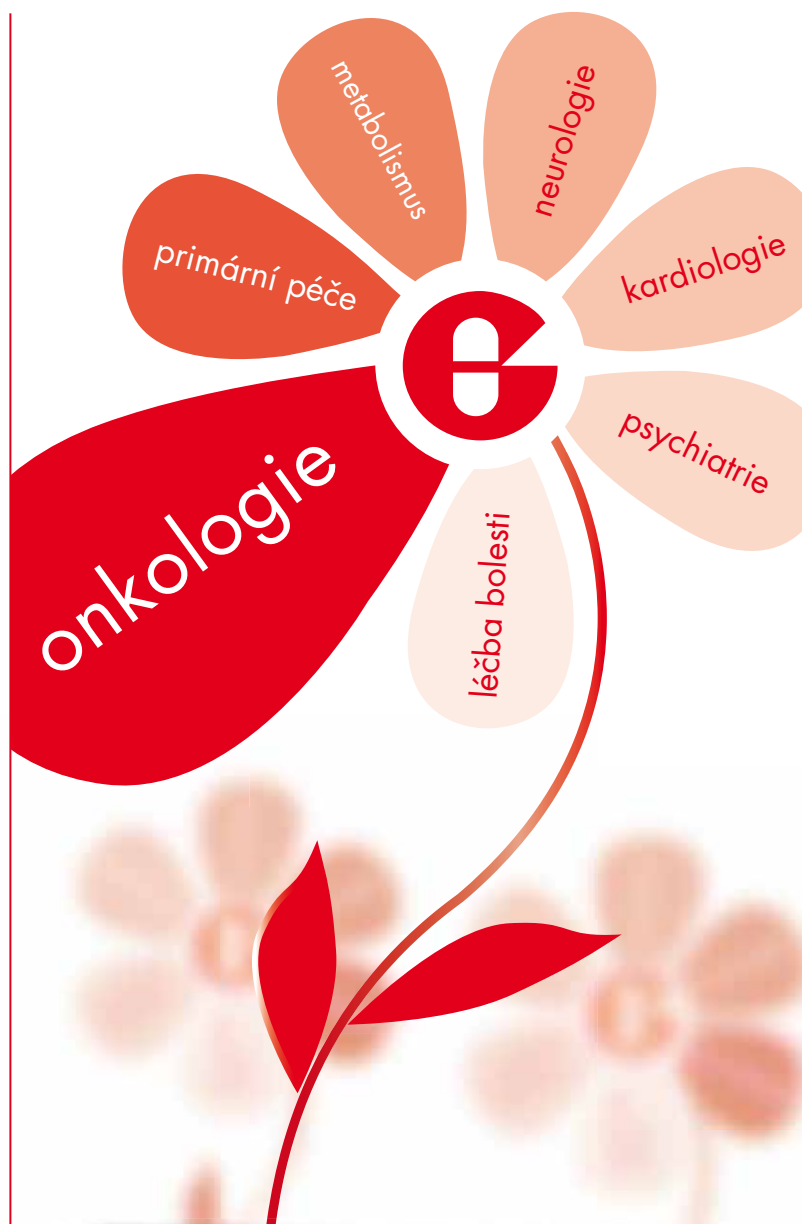
Hereditární nádorová onemocnění III
Hereditary Cancer Diseases III

Foretová L.



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 25 | 2012 | Supplementum



Název a složení přípravku: Trozel 2,5 mg potahované tablety. Jedna potahovaná tableta obsahuje letrozol 2,5 mg.
Indikace: Adjuvantní léčba primárního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s pozitivním nálezem hormonálních receptorů. Prodloužená adjuvantní léčba hormonálně dependentního primárního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen, které podstoupily standardní adjuvantní léčbu tamoxifenem po dobu 5 let. Léčba první linie u pokročilého stádia hormonálně dependentního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen. Léčba pokročilého stádia karcinomu prsu po recidivě nebo dalším růstu nádoru u žen v přirozené nebo umělé vyvolané postmenopauze, kterým byly předtím podávány antiestrogeny. U pacientek s karcinomem prsu s negativním nálezem hormonálních receptorů nebyl účinek prokázán.
Dávkování a způsob podání: Perorální podání. Doporučená dávka je 1 potahovaná tableta (2,5 mg) denně. Používá-li se k adjuvantní terapii, má se podávat po dobu 5 let, nebo dokud nedojde k recidivě nádoru. Podle dosavadních klinických zkušeností s adjuvantní léčbou by se lék měl podávat přibližně po dobu 2 let. Prodloužená adjuvantní léčba by měla trvat podle klinických zkušeností přibližně 4 roky. Léčba pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu přípravkem Trozel 2,5 mg by měla pokračovat, dokud se neprokáže progresse nádoru.
Kontraindikace: Přecitlivělost na složky přípravku, premenopauzální endokrinní stav. **Zvláštní upozornění:** Při nejasném postmenopauzální stavu nutno před zahájením léčby stanovit hladiny LH, FSH a/nebo estradiolu. Porucha funkce ledvin: nebylo klinicky zkoumáno na dostatečném počtu pacientek s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min. Je třeba pečlivě odhadnout potenciální poměr rizika a prospěchu léčby. Porucha funkce jater: je proto třeba takovým pacientkám podávat opatrně a po pečlivém zvážení možného vztahu mezi rizikem a prospěchem léčby. Vliv na kostní tkáň: účinné snižuje hladinu estrogenu. U žen s osteoporózou a/nebo frakturami v anamnéze nebo u kterých existuje zvýšené riziko osteoporózy, se před zahájením adjuvantní a prodloužené adjuvantní terapie doporučuje stanovit hustotu minerální kostní hmoty densitometrií a během léčby přípravkem i po ní sledovat vývoj osteoporózy. Tam, kde je to vhodné, je třeba zahájit a pečlivě monitorovat terapii nebo profylaxi osteoporózy. **Interakce:** Inhibuje in vitro isoenzym 2A6 cytochromu P450 a středně silně také isoenzym 2C19. Proto je třeba podávat s opatrností kombinaci takových léčivých přípravků, jejichž dispozice je na těchto isoenzymech závislá převažující měrou a jejichž terapeutický index je úzký. **Těhotenství a kojení:** Kontraindikováno. Před zahájením léčby je třeba, aby si ošetřující lékař promluvil se ženami, které by mohly otěhotnět o nutnosti provedení těhotenského testu a o adekvátní kontracepci, kterou musejí používat až do doby, než bude u nich zcela potvrzen postmenopauzální stav. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vzhledem k tomu, že při podávání byl pozorován výskyt únavy a závratí a méně často také ospalosti, doporučuje se opatrnost při řízení vozidel a obsluze strojů. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Artralgie; Časté: Anorexie, zvýšená chuť k jídlu, hypercholesterolemie, deprese, bolest hlavy, závratě, nauzea, zvracení, dyspepsie, konstipace, průjem, alopecie, kožní vyrážka (včetně erytematózní, makulopapulární, psoriaformní a vesikulární), myalgie, bolest kostí, osteoporóza, fraktury kostí, nevolnost, periferní otok, přírůstek hmotnosti; Méně časté: Bolest v nadřezí (netýká se adjuvantního ani prodlouženého adjuvantního léčebného režimu), leukopenie, celkový otok, úzkost, včetně nervozity, podrážděnost, somnolence, insomnie, poruchy paměti, dysestezie včetně parestázie a hypoestezie, poruchy vnímání chuti, cerebrovaskulární příhoda, palpitace, tachykardie, tromboflebitida (povrchová i hloubková), hypertenze, ischemické srdeční příhody, dušnost, kašel, bolest břicha, stomatitida, sucho v ústech, zvýšené hladiny jaterních enzymů, pruritus, suchost kůže, urtikárie, artritida, zvýšená frekvence močení, vaginální krvácení, suchost pochvy, bolest na prsou, pyrexie, suchost sliznic, žízeň, úbytek hmotnosti. Úplný seznam viz SPC. **Doba použitelnosti:** 36 měsíců **Uchovávání:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Blistr z PVC/PVDC s tvrzenou hliníkovou fólií. Krabíčky s 10, 14, 28, 30 a 100 tabletami. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká Republika. **Registrační číslo:** 44/646/09-C Datum revize textu: 13.10.2011. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku (SPC).**

Název a složení přípravku: Alozex 1 mg potahované tablety. Jedna potahovaná tableta obsahuje anastrozol 1 mg.
Indikace: Léčba pokročilého karcinomu prsu u žen po menopauze. Účinnost Alozexu nebyla prokázána u pacientek s negativními estrogenovými receptory, pokud u nich nedošlo k předchozí pozitivní klinické reakci na tamoxifen. **Dávkování a způsob podání:** Pro dospělou a starší pacientku 1 potahovaná tableta podaná per os jednou denně. Neexistuje žádná relevantní indikace pro použití Alozexu u dětí. V případě časného stádia karcinomu prsu se doporučuje trvání léčby 5 let. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na složky přípravku, premenopauzální období, těhotenství a kojení, těžké poškození ledvin, středně těžké až těžké choroby jater, léčba tamoxifenem, léčba přípravky obsahujícími estrogeny. **Zvláštní upozornění:** Začátek menopauzy musí být potvrzen biochemicky, pokud hormonální stav pacienta není možné určit klinickými metodami. Nejsou k dispozici údaje podporující bezpečné použití u pacientů se středním nebo těžkým poškozením jater nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 20 ml/min). Může snižovat densitu kostního minerálu a může být doprovázeno zvýšeným rizikem vzniku zlomenin. U pacientů s osteoporózou nebo s rizikem této choroby jsou nutné kontroly kostní density na začátku léčby a poté v pravidelných intervalech. Je doporučena preventivní a adjuvantní léčba. Nejsou k dispozici žádné údaje o současném podávání s LHRH analogy. Osahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými hereditárními problémy, jako jsou intolerance galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorbce, by neměli tento lék užívat. **Interakce:** Nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce mezi anastrozolem a jinými léčivými přípravky. Tamoxifen anebo jiná léčiva obsahující estrogeny by se neměly podávat současně s Alozezem, protože by mohly snížit farmakologický a terapeutický účinek anastrozolu. **Těhotenství a kojení:** Kontraindikováno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Není pravděpodobné, že by byla narušena schopnost pacienta rychle reagovat. Nicméně, pokud se při užití vyvinou astenie nebo somnolence, pacienti nesmí řídit vozidla nebo provádět nebezpečnou práci, dokud tyto příznaky přetrvávají. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Návaly horka mírného až středního charakteru; Časté: Astenie, bolesti nebo ztuhlost kloubů, suchost pochvy, řídnutí vlasů, vyrážka, nauzea, průjem, bolesti hlavy. Úplný seznam viz SPC. **Doba použitelnosti:** 3 roky **Uchovávání:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** PVC/Al blistry. **Velikost balení:** 20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 a 300 potahovaných tablet. Ne všechny velikosti balení musí být dostupné na trhu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká Republika. **Registrační číslo:** 44/440/08-C Datum revize textu: 19.10.2011. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku (SPC).**

Název a složení přípravku: Exemestane Glenmark 25 mg potahované tablety. Exemestanum 25 mg v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Přípravek je indikován k adjuvantní léčbě invazivního časného estrogen receptor pozitivního karcinomu prsu u žen po menopauze, kterým byl po dobu 2 – 3 let podáván tamoxifen jako počáteční adjuvantní terapie. Přípravek je dále indikován k léčbě pokročilého karcinomu prsu u žen v přirozené nebo umělé navozené menopauze, jejichž onemocnění progrezovalo po absolvování antiestrogenové terapie. Účinnost léčby nebyla u pacientek s estrogenem negativním statutem prokázána. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku je jedna potahovaná tableta (25 mg) denně podávaná perorálně jednou denně po jídle. U pacientek s časným karcinomem prsu by měla léčba přípravkem pokračovat až do dosažení celkové doby pěti let kombinované následně adjuvantní hormonální léčby (nejprve tamoxifenem, poté přípravkem Exemestane Glenmark 25 mg), příp. po kratší době, pokud dojde k recidivě nádorového onemocnění. U pacientek s pokročilým karcinomem prsu by léčba přípravkem měla pokračovat do doby zjevné progresse tumoru. **Kontraindikace:** Přípravek je kontraindikován u žen v premenopauzálním období, u těhotných a kojících, u pacientek předtíživých na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Přípravek nesmí být podáván pacientkám s premenopauzálním endokrinním statutem. Proto by měl být postmenopauzální stav potvrzen stanovením hladin LH, FSH a estradiolu. Je třeba užívat s opatrností u pacientek s poškozením jater nebo ledvin. Značně snižuje hladinu estrogenu a po jeho podávání byl pozorován úbytek kostní hmoty a zvýšený výskyt fraktur. Ženy trpící osteoporózou a ty, u nichž je riziko tohoto onemocnění, by měly při zahájení a rovněž v průběhu adjuvantní léčby přípravkem podstoupit densitometrické vyšetření kostní hmoty. U rizikových pacientek by měla být zahájena příslušná léčba osteoporózy. Pacientky léčené přípravkem Exemestane Glenmark 25 mg je třeba pečlivě sledovat. **Interakce:** ketokonazol, rifampicin, antikonvulziva (např. fenytoin a karbamazepin) a bylinné směsi obsahující Hypericum perforatum (třízalku tekovanoú); nutné používat s opatrností společně s látkami, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 a mají nízký terapeutický index; nemá se podávat současně s přípravky obsahujícími estrogen. **Těhotenství a kojení:** Kontraindikováno. Lékaři by měli diskutovat o nutnosti adekvátní antikoncepce se ženami, které mohou potenciálně otěhotnět včetně žen v premenopauzálním období nebo žen, které právě vstupují do období menopauzy, a to do doby, než je jejich postmenopauzální status plně potvrzen. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Byla pozorována ospalost, spavost, slabost, závratě při podávání. Proto mají být pacientky poučeny, že pokud se tyto příznaky projeví, mohou zhoršit jejich fyzické nebo psychické schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolest hlavy, nespavost, návaly horka, nauzea, zvýšené pocení, bolest kloubů a kosterního svalstva, únavy; Časté: Anorexie, deprese, závratě, syndrom karpálního tunelu, bolest břicha, zvracení, konstipace, dyspepsie, průjem, kožní vyrážka, alopecie, osteoporóza, fraktura, bolest, periferní edém; Méně časté: spavost, astenie. Úplný seznam viz SPC. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchovávání:** Nevýžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Blistr PVC-PVDC/Al. **Velikost balení:** 14, 30 a 90 potahovaných tablet (v blistrech po 10 nebo 14). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká Republika. **Registrační číslo:** 44/277/10-C Datum revize textu: 31.03.2010. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku (SPC).**



Obsah | Contents

Editorial	S6
Seznam onkologických pracovišť a onkologů zajišťujících prevence pro osoby (i zdravé) s dědičným rizikem nádorů	S7
Centra plastické chirurgie v ČR provádějící profylaktické operace prsů s rekonstrukcí u žen s vysokým (dědičným) rizikem nádorů prsu	S10
CLAUSův model k odhadu celoživotního kumulativního rizika vzniku nádorů prsu u žen s pozitivní rodinnou anamnézou	S11
Juvenilní polypózní syndróm Juvenile Polyposis Syndrome Vasovčák P., Foretová L., Puchmajerová A., Křepelová A.	S16
Syndrom Birt-Hogg-Dubé Birt-Hogg-Dubé Syndrome Křepelová A., Puchmajerová A., Vasovčák P., Chocholatý M.	S18
Hereditární feochromocytom a paragangliom Hereditary Pheochromocytoma and Paraganglioma Musil Z., Vícha A., Zelinka T., Turková H., Labudová T., Kohoutová M., Pacák K.	S21
Rhabdoidné nádory Rhabdoid Tumours Vasovčák P., Puchmajerová A., Křepelová A.	S27
Hereditární difuzní karcinom žaludku Hereditary Diffuse Gastric Cancer Puchmajerová A., Vasovčák P., Macháčková E., Foretová L., Křepelová A.	S30
Syndróm konstitučního deficitu mismeč opravného systému (CMMR-D) – kazuistika rodiny s bialelickou <i>MSH6</i> mutáciou Constitutional Mismatch Repair-Deficiency Syndrome (CMMR-D) – a Case Report of a Family with Biallelic <i>MSH6</i> Mutation Ilenčíková D.	S34
Klinické dysmorfické syndrómy s tumorigenézou Clinical Dysmorphic Syndromes with Tumorigenesis Ilenčíková D., Čížmárová M., Krajčiová A., Požgayová S., Rybářová A., Kovács L.	S39
Li-Fraumeni syndrom – návrh komplexní preventivní péče o nosiče <i>TP53</i> mutace s použitím celotělové magnetické rezonance Li-Fraumeni Syndrome – a Proposal of Complex Prevention Care for Carriers of <i>TP53</i> Mutation with Total-Body MRI Foretová L., Štěrbá J., Opletal P., Mach V., Lisý J., Petráková K., Palácová M., Navrátilová M., Gaillyová R., Puchmajerová A., Křepelová A., Macháčková E.	S49

Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom – HLRCC / Mnohočetná kožní a děložní leiomyomatóza – MCUL	S55
Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer – HLRCC / Multiple Cutaneous and Uterine Leiomyomatosis – MCUL Plevová P., Hladíková A., Tesařová M.	
Klinický význam analýz genů středního rizika pro hodnocení rizika vzniku karcinomu prsu a dalších nádorů v České republice	S59
The Clinical Importance of a Genetic Analysis of Moderate-Risk Cancer Susceptibility Genes in Breast and Other Cancer Patients from the Czech Republic Pohlreich P., Kleibl Z., Kleiblová P., Janatová M., Soukupová J., Macháčková E., Házová J., Vašíčková P., Stáhlová Hrabincová E., Navrátilová M., Svoboda M., Foretová L.	
Genetické poradenství u mužů nosičů mutací v genech <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i>	S67
Genetic Counselling in Male Carriers of <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> Gene Mutations Plevová P., Hladíková A.	
Vliv profylaktické mastektomie s rekonstrukcí na kvalitu života žen s <i>BRCA</i> pozitivitou	S74
The Effect of Prophylactic Mastectomy with Reconstruction on Quality of Life in <i>BRCA</i> Positive Women Spurná Z., Dražan L., Foretová L., Dvorská L.	
Chirurgická prevence karcinomu prsu u pacientek s dědičným rizikem	S78
Surgical Prevention of Breast Carcinoma in Patients with Hereditary Risk Dražan L., Veselý J., Hýža P., Kubek T., Foretová L., Coufal O.	
Preimplantační genetická diagnostika (PGD) hereditárních nádorových syndromů	S84
Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) of Hereditary Cancer Syndromes Raszyková L., Hořínová V., Texl P.	
Hodnocení variant nejasného významu v genu <i>BRCA2</i>	S87
Evaluation of Variants of Unknown Significance in the <i>BRCA2</i> gene Heczková M., Macháčková E., Jirsa M., Špičák J., Foretová L., Hucl T.	
Diagnostika nádorů prsu ve skupině rizikových žen – vlastní zkušenosti	S96
Diagnostics of Breast Cancer in High-Risk Women – Our Own Experience Palácová M., Krásenská M., Ondračková A., Petráková K., Schneiderová M., Foretová L., Navrátilová M., Hanousková D.	

Publikace byla podpořena z daru společnosti GlaxoSmithKline, s. r. o., který byl určen na zkvalitnění lékařské péče zvýšením odbornosti a rozšířením vědeckého poznání. Editoři děkují za podporu společnosti GlaxoSmithKline, s. r. o., a dále i Masarykově onkologické nadaci v Brně.

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

- **původní práce**
- **přehled**
- **kazuistika**

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce přijaté do redakce v období od 1. 4. do 30. 11. 2012.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise Klinická onkologie 1/2013.

Nejlepší práce z každé kategorie bude oceněna částkou 10 000 Kč.

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP www.linkos.cz nebo na stránkách www.klinickaonkologie.cz.
Dotazy a příspěvky můžete zasílat na adresu klinickaonkologie@mou.cz.

Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica chechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habitační a profesorské řízení.

Vaše práce budou čteny. Časopis Klinická onkologie patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

Partner:



Editorial

Předkládáme vám již třetí supplementum věnované hereditárním nádorovým onemocněním. První bylo sepsáno v roce 2006. V roce 2009 jsme vydali přehledné články o testování a preventivních opatřeních, která je potřeba dodržovat u nejčastějších nádorových syndromů, se kterými se setkáváme v ambulancích. Tyto návrhy preventivní péče byly schváleny jak výborem ČOS, tak recenzenty především z řad onkologů. Preventivní péče u nádorových syndromů není jednoduchou záležitostí, neboť se většinou jedná o multiorgánová rizika, která ohrožují na životě již mladé osoby. Proto je důležité pozitivně testovaným osobám nabídnout co nejlepší komplexní prevenci s využitím především magnetické rezonance, která by mohla zajistit časnější detekci nádorů s delším přežitím.

Genetické testování se neustále zlepšuje. Máme mnohem lepší vyšetřovací metody, které jsou citlivější pro záchyt patogenních mutací, a nalézáme příčinu dědičných syndromů u většího počtu testovaných. Známe také nové geny, které nám umožňují klasifikovat hereditární onemocnění. V novém supplementu bude uvedeno testování pro další typ dědičné polypózy, juvenilní polypózu (JP), která zůstávala dříve neobjasněna. Pomocí přesnější patologické klasifikace polypů a pomocí spektra nových genů, které je možné testovat u polypóz, bude zařazeno více nejasných obrazů do přesnější diagnózy s možností předvídat další specifická rizika. U nejasných případů je možné kombinovat testování *APC* genu s dalším testováním genu *MYH*, genů *SMAD4* a *BMPR1* pro juvenilní polypózu, genu *PTEN* pro Cowdenův syndrom, event. genu *STK11* pro Peutz-Jeghersův syndrom.

V supplementu jsou uvedeny i další hereditární syndromy, které jsou sice vzácné, ale je vhodné o nich vědět a diagnostikovat je. Jedná se o Birt-Hogg-Dubé syndrom, hereditární rhabdoidní tumory a hereditární paragangliom a feochromocytom, syndrom hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu i syndrom konstitučního deficitu v MMR genech se závažnou predispozicí k nádorům v dětském věku.

Rozvoj nových diagnostických metod, především magnetické rezonance, umožňuje mnohem efektivnější prevenci u rizikových osob. Běžně se používá u všech nosiček mutace v genech *BRCA1/2* nebo v jiných vysoce rizikových genech pro karcinom prsu. Nově uvádíme návrh preventivních opatření s použitím celotělové MR u Li-Fraumeni syndromu nebo u maligního paragangliomu, kde je časná diagnostika nádorů velkým problémem. Díky celotělovému MR by bylo možné zavedení i prediktivního testování *TP53* mutace již v dětském věku. Prevence by byla mnohem efektivnější než dosud.

Profylaktické mastektomie s rekonstrukcí prsou se provádí u vysoce rizikových žen již více než deset let. Hodnocení výsledků těchto operací z hlediska úspěšnosti, pooperačních komplikací, ale i následného rizika malignity a spokojenosti žen je důležité pro objektivní hodnocení těchto operací a jejich úlohy v prevenci nádorů prsu u rizikových žen. Přestože je magnetická rezonance velmi citlivá vyšetřovací metoda, ne ve všech případech rychle rostoucích nádorů umožní dostatečně časný záchyt onemocnění karcinomem prsu. Profylaktická mastektomie zdravých žen s *BRCA1/2* mutací skutečně snižuje riziko onemocnění téměř na minimum.

Preimplantační diagnostika embryí je rutinně používána při plánování gravidit tam, kde je zájem zabránit přenesení rizikové alely do další generace. Provádí se i u hereditárních nádorových syndromů.

Doufáme, že supplementum přinese nové poznatky z oblasti hereditárních malignit a bude sloužit v praxi všem onkologům i dalším specialistům.

doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

Seznam onkologických pracovišť a onkologů zajišťujících prevence pro osoby (i zdravé) s dědičným rizikem nádorů

Komplexní onkologická centra

Komplexní onkologické centrum FN HK a Radiologické centrum společnosti Multiscan, s.r.o.

Vedoucí: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

Klinická onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Onkologická ambulance: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.,
petera@fnhk.cz, tel.: 495 832 176.

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Tel. k objednání: 495 833 175.

Oddělení radiační a klinické onkologie

Onkologická ambulance: doc. MUDr. J. Vaňásek, CSc.,
vanasek@nem.pce.cz, tel.: 466 016 401.

Multiscan, radiologické centrum Pardubice

Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Tel. k objednání: 466 016 414.

Komplexní onkologické centrum, KN Liberec

Vedoucí: MUDr. Jiří Bartoš

jiri.bartos@nemlib.cz, tel.: 485 312 639.

Onkologická ambulance: MUDr. Lucie Barsová

lucie.barsova@nemlib.cz.

Oddělení klinické onkologie

Husova 10, 460 63 Liberec

Tel. k objednání: 485 312 909, 485 312 267.

Komplexní onkologické centrum, FN Ostrava

Vedoucí: MUDr. David Feltl, Ph.D.,

david.feltl@fno.cz, tel.: 597 373 493.

Onkologická ambulance: MUDr. Pavlína Plevová Ph.D.,

pavlina.plevova@fnspo.cz, tel.: 59 737 2212.

Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava

Tel. k objednání: 597 372 212.

Onkologická ambulance: MUDr. Zlata Bravencová,

bravencova@email.cz, tel.: 597 373 492.

Onkologická klinika FN Ostrava

Tel. k objednání: sestry 597 374 327, lékař 597 373 492

(pondělí až pátek 8.00–15.00 hod).

Komplexní onkologické centrum Nemocnice Na Bulovce, VFN a Thomayerovy nemocnice, Praha

Vedoucí: prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.,

jitka.abrahamova@ftn.cz, tel.: 261 083 492.

Onkologická ambulance: MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D.,
zimov@seznam.cz, tel.: 723 839 556.

Karlovo náměstí 32, 128 08 Praha

Tel. k objednání: 224 966 768.

Ambulance poliklinika 2. patro Budova B, každý pátek 8–13 hod.

Thomayerova nemocnice

Onkologická ambulance: MUDr. Petra Kubánková,

petra.kubankova@ftn.cz, tel.: 261 083 514.

Vídeňská 800, 140 59 Praha 4-Krč

Tel. k objednání: 261 083 514.

Komplexní onkologické centrum FN Motol

Vedoucí: MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA,

jana.prausova@fnmotol.cz, tel.: 224 434 720.

Onkologická ambulance: MUDr. Vlastimila Čmejlová,

vlastimila.cmejlova@fnmotol.cz, tel.: 224 434 761.

Radioterapeuticko-onkologické oddělení, FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Tel. k objednání: tel. 224 434 760, 761.

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie FN Motol,

Centrum pro tyreoidální onkologii

Vedoucí a ambulance: doc. MUDr. Petr Vlček, CSc.,

petr.vlcek@fnmotol.cz, tel.: 224 434 600.

V Úvalu 84, 15006 Praha 5

Tel. k objednání: 224 434 602.

FN Královské Vinohrady Praha

Radioterapeutická a onkologická klinika

Vedoucí: doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.,

kubecova@fnkv.cz, tel.: 267 162 333.

Onkologická ambulance: MUDr. Marie Bendová, CSc.,

Bendova.Marie@seznam.cz, tel.: 267 163 020.

Radioterapeutická a onkologická klinika, FNKV Praha

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Tel. k objednání: 267 163 020, 267 163 293, 267 162 815.

Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a. s.

Vedoucí: doc. MUDr. Renáta Soumarová, Ph.D.,

tel.: 556 794 180.

Ambulance: MUDr. Kateřina Kyselová,

katerina.kyselova@onkologickecentrum.cz, tel.: 606 658 637.

Poliklinika Agel

Revoluční 2214/35, 741 01 Nový Jičín

Tel. k objednání: 556 416 142 (602 632 736).

Komplexní onkologické centrum KN T. Bati, a. s., Zlín

Vedoucí: MUDr. Milan Kohoutek,
kohoutek@bnzlin.cz, tel.: 577 552 344.

Onkologická ambulance: MUDr. Pavel Veselý, Ph.D.,
pavel.vesely@bnzlin.cz, tel.: 577 552 812.
Onkologické centrum, KNTB, a. s., Zlín
Havlíčkovy nábřeží 600, 762 75 Zlín
Tel. k objednání: 577 552 812.

Komplexní onkologické centrum Nemocnice Jihlava

Vedoucí: MUDr. Lubomír Slavíček,
slavicekl@nemji.cz, tel.: 567 157 151, 731 628 882.

Onkologická ambulance: MUDr. Zuzana Vaculínová,
zuzana.vaculinova@gmail.com, tel.: 567 157 377.
Onkologické oddělení, Nemocnice Jihlava
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava
Tel. k objednání: 567 157 377.

Komplexní onkologické centrum FN Plzeň

Vedoucí: doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.,
finek@fnplzen.cz, tel.: 377 105 500.

Onkologická ambulance: doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.,
finek@fnplzen.cz;

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D., holubec@fnplzen.cz
RTO FN Plzeň
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
Tel. k objednání: 377 105 514, 377 105 511.

Komplexní onkologické centrum

Nemocnice České Budějovice, a. s.

Vedoucí: MUDr. Václav Janovský

Onkologická ambulance: MUDr. Ivona Mrázová,
mrazova@nemcb.cz, tel.: 387 875 114;
MUDr. Petr Vítek, vitek@nemcb.cz, tel.: 387 875 114.
Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.
B. Němcové 585/54, 370 87 České Budějovice
Tel. k objednání: 387 875 114.

Komplexní onkologické centrum

MN v Ústí nad Labem, o. z.

Vedoucí: MUDr. Milan Lysý,
milan.lysy@kzcr.eu, tel.: 475 683 260.

Onkologická ambulance: MUDr. Denisa Musilová,
denisa.musilova@mnul.cz, tel.: 475 683 281.
Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice, o. z. – KOC –
RTO MN
V Podhájí 21, 401 13 Ústí nad Labem
Tel. k objednání: 477 113 281 nebo klapka 3291.

Komplexní onkologické centrum FN Olomouc

Vedoucí a onkologická ambulance:
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.,
bohuslav.melichar@fnol.cz, tel.: 588 444 288.
Onkologická klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
Tel. k objednání: 588 444 295.

Komplexní onkologické centrum Brno, MOÚ, FN u Svaté Anny, FN Brno

Vedoucí: prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Onkologická ambulance: MUDr. Katarína Petraková,
petrakova@mou.cz, tel.: 543 134 000; **MUDr. Markéta Palácová,**
palacova@mou.cz, tel.: 543 136 812;
MUDr. Marta Krásenská, krasenska@mou.cz, tel.: 543 13 6111.
Klinika komplexní onkologické péče, MOU
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno.

Tel. k objednání: 543 136 911.

Onkologická ambulance: MUDr. Anna Ondračková,
ondrackova@mou.cz, tel.: 541 552 372, 541 552 476.

Ambulance obecné onkologie, MOU
Poliklinika Zahradníková 2/8, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
Tel. k objednání: 541 552 476.

Onkologická ambulance: MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.,
msvoboda@mou.cz, tel.: 543 136 902.

MOU, Brno a Onkologická ambulance FN u Svaté Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
Tel. k objednání: 543 136 911.

Onkologická ambulance: MUDr. Dagmar Brancíková,
dagmar.brancikova@fnbrno.cz, tel.: 532 232 384.

Interní hematoonkologická klinika
Onkologická ambulance pro solidní nádory, FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
Tel. k objednání: 532 233 976.

Dětské onkologické centrum FN Motol

Vedoucí: prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

Onkologická ambulance: MUDr. Jarmila Kruseová,
Jarmila.Kruseova@fnmotol.cz, tel.: 224 436 444.
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
Tel. k objednání: 224 436 444.

Dětské onkologické centrum FN Brno

Vedoucí: prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.,
jsterb@fnbrno.cz, tel.: 532 234 755.

Onkologická ambulance: prim. MUDr. Viera Bajčiová, CSc.,
vbajciova@fnbrno.cz, tel.: 532 234 270.
Černopolní 9, 625 00 Brno
Tel. k objednání: 532 234 605.

Další onkologická pracoviště**Avicennus, s. r. o.**

doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.,
onkologie@seznam.cz.
Boleslavská 425, 288 02 Nymburk
Tel. k objednání: 325 505 222.

Centrum klinické onkologie Přerov

MUDr. Lubomír Skopal,
lubskopal@volny.cz, tel.: 581 701 351.
Poliklinika MENS
Náměstí Přerovského povstání 1, 750 02 Přerov
Tel. k objednání: 581 701 352 (sestry), 581 701 351 (lékař).

Oddělení radiační a klinické onkologie Nemocnice Znojmo**Vedoucí: MUDr. Renata Neumanová, Ph.D., MBA,**

renata.neumanova@nemzn.cz, tel.: 515 215 141.

Lékaři Onkologické ambulance: MUDr. Jindra Číberová,

MUDr. Jan Holoubek, MUDr. Marie Špalková.

MUDr. Jana Jánského 11, 669 02 Znojmo

Tel. k objednání: 515 215 150 (sestry), 515 215 141 (primář).

Interní oddělení SN Opava**prim. MUDr. Tomáš Mareš****Vedoucí lékařka onkol. ambulance SN Opava: MUDr. Margita Nováčiková,** Mnovacikova@seznam.cz, tel.: 553 766 552.**Lékař onkologické ambulance: MUDr. Petr Štěpánek,**

p.stepanek@atlas.cz, tel.: 553 766 551.

Olomoucká 86, 746 01 Opava

Tel. k objednání: 553 766 550 (požadováno doporučení praktického lékaře ke sledování a výsledek genetického testování).

Seznam všech onkologických pracovišť: www.onconet.cz/index.php?s=koc&f=komplexni-onkologicka-centra

Centra plastické chirurgie v ČR provádějící profylaktické operace prsů s rekonstrukcí u žen s vysokým (dědičným) rizikem nádorů prsu

Oddělení plastické chirurgie, Nemocnice České Budějovice prim. MUDr. Vladimír Mařík

Ambulance plastické chirurgie Nemocnice České Budějovice
pavilon CH, B. Němcové 584/54, 370 01 České Budějovice
Ambulance každé pondělí 12.00–14.30 bez objednání.
Tel. k objednání: 387 874 701.

Lékaři: prim. MUDr. Vladimír Mařík; marik.vl@quick.cz,
MUDr. Pavel Kurial; info@kurial.cz

Provádíme rekonstrukci bilat. implantáty. Provádíme jedno-
stranně TRAM/DIEP. Čekací doba na operaci 2–5 měsíců.

Centrum plastické a estetické chirurgie, FN Olomouc

Vedoucí: prim. MUDr. Bohumil Zálešák, Ph.D.

Modrá budova chirurgických oborů – Budova A, I. P. Pavlova 6,
779 00 Olomouc

Tel. k objednání: 588 443 608.

Lékaři: MUDr. Bohumil Zálešák, Ph.D., MUDr. Ivo Menšík, Ph.D.,
MUDr. Daniel Stehlík.

Povádíme bilat. implantáty. Provádíme bilat. DIEP/TRAM. Če-
kací doba na mastektomie + impl: 6 měsíců. Čekací doba na
mastektomie + diep: 6 měsíců.

Klinika plastické a estetické chirurgie, FN u sv. Anny Brno Přednosta: prof. MUDr. Jiří Veselý, CSc.

Berkova 34, 612 00 Brno-Královo Pole

Tel. k objednání: 541 582 171.

Operace provádí: prof. MUDr. Jiří Veselý, CSc., doc. MUDr. Luboš
Dražan, Ph.D., MUDr. Petr Hýža, Ph.D.

Provádíme DIEP bilat. Čekací doba 9–15 měsíců. Čekací doba
na implantáty bilat.: 6–9 měsíců.

Centrum plastické chirurgie a chirurgie ruky, FN Ostrava

Vedoucí lékař: prim. MUDr. Bronislav Vřeský

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba

Tel. k objednání: 597 373 033.

Operace provádí: prim. MUDr. Bronislav Vřeský.

Rekonstrukce prováděny implantáty (často doplněno o zmen-
šovací modelační mammoplastiku s rekonstrukcí implantátem),
TRAM u prsů po mastektomii. Čekací doba na operaci 4–5 měsíců.

Oddělení plastické chirurgie, FN Plzeň

Vedoucí pracoviště: prim. MUDr. Vlastimil Bursa

Alej Svobody 80, 323 00 Plzeň

Tel. k objednání: 377 103 616 kromě úterý každý den v dopo-
ledních hodinách.

Lékaři: MUDr. Tomáš Kydlíček, MUDr. Miroslava Průchová.

Provádíme oboustrannou profylaktickou mastektomii s okam-
žitou rekonstrukcí implantáty. Čekací doba na tuto operaci je
cca 3 měsíce. Máme již první zkušenosti i s rekonstrukcí prsu
volným lalokem a chceme dále mikrochirurgické výkony roz-
víjet. Vedením je pověřen MUDr. Patrik Richt. Zatím nemáme
zkušenost s oboustranným volným lalokem u bezprostřední
rekonstrukce prsů.

Klinika plastické chirurgie 3. LF UK a FNKV Praha

Přednosta: doc. MUDr. Miroslav Tvrdek

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Ambulance v pátek 9–12 hod.

Tel. k objednání: 267 163 307, 267 163 313, 267 162 488, v uve-
dených ordinačních hodinách.

Lékaři: doc. MUDr. M. Tvrdek, doc. MUDr. A. Nejedlý,
as. MUDr. J. Kletenský.

Tito lékaři se svými týmy provádí oboustranné profylak-
tické mastektomie s okamžitou rekonstrukcí, a to jak im-
plantáty, tak laloky z břicha. Čekací doby v rozmezí 2–6 mě-
síců.

Klinika plastické chirurgie, Nemocnice Na Bulovce

**Centrum komplexní chirurgické péče o ženy
s onemocněním prsu**

Přednosta: doc. MUDr. Jan Měšťák, CSc.

Primář: MUDr. Martin Molitor, Ph.D.

Budínova 2, 180 01 Praha 8

Ambulance: po–pá bez objednání.

Tel. k objednání: 266 083 227.

Profylaktické bilat. mastektomie s okamžitou rekonstrukcí prsů
implantáty a laloky z břicha. Čekací doby v rozmezí: 12–24 mě-
síců u rekonstrukcí implantátem a 3–6 měsíců u rekonstrukcí
laloky z břicha.

CLAUSův model k odhadu celoživotního kumulativního rizika vzniku nádorů prsu u žen s pozitivní rodinnou anamnézou

Tyto tabulky slouží k jednoduchému zhodnocení celoživotního rizika ženy pro vznik karcinomu prsu podle závažnosti její rodinné anamnézy. Clausovy tabulky neberou v úvahu další faktory, které mohou riziko malignity ovlivnit, například již preexistující benigní onemocnění prsu. Celoživotní kumulativní rizika jsou vyjádřena v procentech. Nalezenou hodnotu je nutné považovat za orientační a srovnat ji s udávaným rizikem žen v populaci. Toto riziko je pro běžnou populaci celoživotně asi 6–7 %.

Tab. 1. Pravděpodobné kumulativní riziko (v %) karcinomu prsu pro ženu, která má příbuzného 1. stupně s diagnózou karcinomu prsu.

věk ženy (roky)	Věk v době dg. příbuzného 1. stupně (roky)					
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
29	0,70	0,50	0,30	0,20	0,20	0,10
39	2,50	1,70	1,20	0,80	0,60	0,50
49	6,20	4,40	3,20	2,30	1,80	1,50
59	11,60	8,60	6,40	4,90	4,00	3,50
69	17,10	13,0	10,10	8,20	7,00	6,20
79	21,10	16,5	13,20	11,00	9,60	8,80

Tab. 2. Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má příbuzného 2. stupně s diagnózou karcinomu prsu.

věk ženy (roky)	Věk v době dg. příbuzného 2. stupně (roky)					
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
29	0,40	0,30	0,20	0,10	0,10	0,10
39	1,40	1,00	0,70	0,60	0,50	0,40
49	3,50	2,70	2,10	1,70	1,70	1,30
59	7,00	5,60	4,50	3,80	3,80	3,20
69	11,00	9,00	7,60	6,70	6,70	5,80
79	14,20	12,00	10,40	9,40	9,40	8,30

Tab. 3. Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má dva příbuzné 1. stupně s diagnózou karcinomu prsu.

věk ženy (roky)	Věk v době dg. prvního příbuzného 1. stupně (roky)										
	20–29						30–39				
	Věk v době dg. druhého příbuzného 1. stupně (roky)										
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
29	2,10	2,00	1,80	1,60	1,40	1,20	1,80	1,60	1,40	1,20	0,90
39	6,90	6,60	6,10	5,50	4,80	4,10	6,20	5,60	4,80	4,00	3,20
49	16,60	15,70	14,60	13,30	11,70	9,90	14,80	13,40	11,60	9,60	7,70
59	29,50	27,90	26,10	23,80	21,00	17,90	26,50	23,90	20,90	17,50	14,30
69	41,20	39,10	36,60	33,50	29,70	25,80	37,10	33,70	29,60	25,10	20,70
79	48,40	46,00	43,40	39,70	35,40	30,80	43,70	39,90	35,30	30,20	25,20

Tab. 3. Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má dva příbuzné 1. stupně s diagnózou karcinomu prsu.

	Věk v době dg. prvního příbuzného 1. stupně (roky)									
	40–49				50–59			60–69		70–79
	Věk v době dg. druhého příbuzného 1. stupně (roky)									
věk ženy (roky)	40–49	50–59	60–69	70–79	50–59	60–69	70–79	60–69	70–79	70–79
29	1,40	1,20	0,90	0,70	0,90	0,60	0,50	0,40	0,30	0,20
39	4,80	3,90	3,00	2,30	3,00	2,20	1,60	1,60	1,20	0,80
49	11,70	9,60	7,50	5,80	7,50	5,60	4,20	4,10	3,00	2,30
59	21,00	17,40	13,90	10,80	13,80	10,50	8,10	8,00	6,10	4,90
69	29,80	24,90	20,20	16,10	20,00	15,70	12,40	12,20	9,80	8,10
79	35,40	30,00	24,60	20,00	24,50	19,50	15,80	15,60	12,80	10,90

Tab. 4. Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má matku a její sestru s diagnózou karcinomu prsu.

Věk matky v době dg. (roky)													
	20–29						30–39						
věk ženy (roky)	Věk sestry matky v době dg. (roky)												
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	
	29	1,90	1,80	1,70	1,60	1,40	1,20	1,80	1,70	1,60	1,40	1,10	0,90
	39	6,40	6,20	5,80	5,40	4,70	4,00	6,10	5,80	5,30	4,60	3,90	3,10
	49	15,30	14,80	14,10	12,90	11,50	9,80	14,70	13,90	12,80	11,20	9,40	7,60
	59	27,30	26,50	25,10	23,20	20,60	17,80	26,20	24,90	22,90	20,30	17,20	14,00
	69	38,20	37,10	35,30	32,70	29,30	25,40	36,70	35,00	32,30	28,70	24,60	20,40
79	45,00	43,70	41,70	38,80	34,90	30,50	43,30	41,40	38,30	34,30	29,60	24,80	
Věk matky v době dg. (roky)													
	40–49						50–59						
věk ženy (roky)	Věk sestry matky v době dg. (roky)												
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	
	29	1,70	1,50	1,30	1,10	0,90	0,60	1,50	1,30	1,10	0,80	0,60	0,40
	39	5,70	5,20	4,60	3,80	3,00	2,20	5,10	4,40	3,60	2,80	2,10	1,60
	49	13,70	12,50	11,00	9,20	7,30	5,60	12,20	10,70	8,90	7,00	5,30	4,00
	59	24,50	22,50	19,90	16,70	13,40	10,60	22,00	19,40	16,20	13,00	10,10	7,80
	69	34,40	31,70	28,20	24,00	19,60	15,80	31,10	27,50	23,30	19,00	15,10	12,10
79	40,70	37,70	33,80	28,90	23,90	19,60	36,90	32,90	28,10	23,30	18,80	15,40	
Věk matky v době dg. (roky)													
	60–69						70–79						
věk ženy (roky)	Věk sestry matky v době dg. (roky)												
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	
	29	1,30	1,00	0,80	0,60	0,40	0,30	1,00	0,80	0,60	0,40	0,30	0,20
	39	4,30	3,50	2,70	2,00	1,50	1,10	3,40	2,60	1,90	1,40	1,00	0,80
	49	10,40	8,60	6,70	5,10	3,80	2,90	8,20	6,50	4,90	3,60	2,70	2,10

Pokračování tab. 4 na další straně »

» Pokračování tab. 4 z předešlé strany

Věk matky v době dg. (roky)												
Věk sestry matky v době dg. (roky)												
věk ženy (roky)	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
59	18,70	15,70	12,50	9,60	7,50	5,90	15,10	12,10	9,30	7,10	0,56	0,46
69	26,70	22,60	18,30	14,50	11,60	0,94	21,80	17,80	14,10	11,00	9,00	7,70
79	32,00	27,40	22,50	18,20	14,80	12,40	26,40	21,90	17,70	14,30	12,00	10,50

Tab. 5. Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má matku a sestru otce s diagnózou karcinomu prsu.

Věk matky v době dg. (roky)												
	20–29						30–39					
	Věk sestry otce v době dg. (roky)											
věk ženy (roky)	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
29	1,00	0,90	0,80	0,80	0,70	0,70	0,80	0,70	0,60	0,50	0,50	0,50
39	3,30	3,00	2,80	2,60	2,50	2,50	2,60	2,30	2,10	1,90	1,80	1,80
49	8,00	7,30	6,80	6,50	6,30	6,20	6,40	5,70	5,20	4,80	4,60	4,50
59	14,80	13,60	12,70	12,10	11,70	11,50	11,90	10,80	9,70	9,20	8,90	8,60
69	21,40	19,80	18,60	17,80	17,30	17,00	17,60	16,00	14,80	14,00	13,40	13,10
79	26,00	24,10	22,80	21,90	21,40	21,00	25,70	18,50	18,00	17,60	17,00	16,60

Věk matky v době dg. (roky)												
	40–49						50–59					
	věk sestry otce v době dg. (roky)											
věk ženy (roky)	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
29	0,60	0,50	0,40	0,40	0,40	0,30	0,50	0,40	0,30	0,30	0,20	0,20
39	2,10	1,80	1,60	1,40	1,30	1,20	1,80	1,40	1,20	1,00	0,90	0,90
49	5,30	4,50	4,00	3,60	3,40	3,20	4,50	3,70	3,20	2,80	2,60	2,40
59	10,00	8,70	7,80	7,10	6,80	6,50	8,70	7,40	6,40	5,80	5,40	5,10
69	15,00	13,20	12,00	11,00	10,60	10,20	13,20	11,40	10,10	9,30	8,70	8,40
79	21,60	19,70	15,40	14,40	13,80	13,40	18,70	16,70	15,20	12,30	11,60	11,30

Věk matky v době dg. (roky)												
	60–69						70–79					
	Věk sestry otce v době dg. (roky)											
věk ženy (roky)	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
29	0,40	0,30	0,30	0,20	0,20	0,20	0,40	0,30	0,20	0,20	0,10	0,10
39	1,60	1,20	1,00	0,80	0,70	0,70	1,50	1,10	0,90	0,70	0,60	0,50
49	4,10	3,30	2,70	2,30	2,10	1,90	3,80	3,00	2,40	2,00	1,80	1,60
59	7,90	6,50	5,50	4,90	4,20	4,20	7,40	6,00	5,00	4,40	3,90	3,70
69	12,10	10,30	9,00	8,10	7,60	7,20	11,60	9,70	8,30	7,40	6,80	6,50
79	16,80	14,70	13,20	12,20	10,30	10,00	14,80	12,70	11,20	10,10	9,50	9,20

Tab. 6. Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má příbuzné 2. stupně ze strany matky i otce s diagnózou karcinomu prsu.

Věk v době dg. prvního příbuzného 2. stupně (roky)											
	20–29						30–39				
Věk v době dg. druhého příbuzného 2. stupně (roky)											
věk ženy (roky)	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
29	0,70	0,60	0,50	0,40	0,40	0,40	0,50	0,40	0,30	0,30	0,30
39	2,30	2,00	1,70	1,60	1,50	1,40	1,60	1,40	1,20	1,10	1,00
49	5,70	5,00	4,40	4,00	3,80	3,70	4,20	3,60	3,20	3,00	2,90
59	10,80	9,50	8,50	7,90	7,50	7,30	8,10	7,10	6,50	6,10	5,80
69	16,00	14,30	13,00	12,10	11,60	11,30	12,40	11,10	10,20	9,70	9,40
79	19,90	17,90	16,40	15,50	14,90	14,50	17,90	14,40	13,40	12,80	12,40

Věk v době dg. prvního příbuzného 2. stupně (roky)											
	40–49				50–59			60–69		70–79	
Věk v době dg. druhého příbuzného 2. stupně (roky)											
věk ženy (roky)	40–49	50–59	60–69	70–79	50–59	60–69	70–79	60–69	70–79	70–79	
29	0,30	0,30	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,10	0,10	
39	1,10	1,00	0,90	0,80	0,80	0,70	0,60	0,60	0,50	0,50	
49	3,00	2,60	2,40	2,30	2,20	2,00	1,90	1,80	1,60	1,50	
59	6,10	5,50	5,00	4,80	4,80	4,40	4,10	3,90	3,70	3,40	
69	9,80	8,90	8,30	8,00	8,00	7,40	7,10	6,80	6,50	6,20	
79	12,80	11,80	11,20	10,80	10,80	10,20	9,80	9,50	8,91	8,70	

Tab. 7. Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má oba příbuzné 2. stupně buď ze strany matky, nebo otce s diagnózou karcinomu prsu.

Věk v době dg. prvního příbuzného 2. stupně (roky)											
	20–29						30–39				
Věk v době dg. druhého příbuzného 2. stupně (roky)											
věk ženy (roky)	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79
29	1,00	0,90	0,90	0,80	0,70	0,60	0,90	0,80	0,70	0,60	0,50
39	3,30	3,20	3,00	2,80	2,50	2,10	3,00	2,80	2,50	2,10	1,70
49	8,10	7,90	7,50	6,90	6,20	5,40	7,50	6,90	6,10	5,20	4,30
59	14,90	14,50	13,80	12,90	11,60	10,20	13,8	12,80	11,50	9,90	8,40
69	21,60	21,00	20,10	18,80	17,10	15,20	20,10	18,80	17,00	14,9	12,80
79	26,20	25,60	24,50	23,10	21,10	18,90	24,50	23,00	20,00	18,6	16,20

Věk v době dg. prvního příbuzného 2. stupně (roky)										
	40–49				50–59			60–69		70–79
Věk v době dg. druhého příbuzného 2. stupně (roky)										
věk ženy (roky)	40–49	50–59	60–69	70–79	50–59	60–69	70–79	60–69	70–79	70–79
29	0,70	0,60	0,50	0,40	0,50	0,30	0,30	0,20	0,20	0,10
39	2,40	2,00	1,60	1,30	1,60	1,20	1,00	0,90	0,70	0,60
49	6,10	5,20	4,20	3,40	5,20	4,20	3,30	2,60	2,00	1,70
59	11,40	9,80	8,20	6,70	8,10	6,60	5,40	5,30	4,40	3,80
69	16,90	14,70	12,40	10,50	12,40	10,40	8,80	8,70	7,50	6,70
79	20,90	18,40	15,90	13,70	15,80	13,50	11,70	11,60	10,30	9,40

Tab. 8. Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má jednu nebo dvě příbuzné 1. stupně s diagnózou karcinomu vaječníku.

Věk ženy (roky)	Jedna příbuzná s dg. karcinomu vaječníku	Dvě příbuzné s dg. karcinomu vaječníku
29	0,20	1,10
39	1,00	3,70
49	2,60	9,00
59	5,40	16,40
69	8,80	23,60
79	11,70	28,50
89	13,50	30,80

Tab. 9. Pravděpodobné kumulativní riziko karcinomu prsu pro ženu, která má jednu příbuznou 1. stupně s dg. karcinomu vaječníku a jednu příbuznou 1. stupně s dg. karcinomu prsu.

věk ženy (roky)	Věk příbuzné s ca prsu (roky)						
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89
29	1,70	1,50	1,30	1,00	0,70	0,50	0,40
39	5,70	5,00	4,20	3,40	2,50	1,90	1,40
49	13,60	12,20	10,30	8,20	6,30	4,80	3,60
59	24,40	21,90	18,60	15,10	11,80	9,10	7,20
69	34,30	30,90	26,60	21,80	17,40	13,80	11,20
79	40,60	36,70	31,90	26,50	21,40	17,40	14,40
89	43,40	39,40	34,40	28,80	23,60	19,30	16,30

Juvenilný polypózny syndróm

Juvenile Polyposis Syndrome

Vasovčák P.¹, Foretová L.², Puchmajerová A.¹, Křepelová A.¹

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Súhrn

Juvenilný polypózny syndróm (JPS) je autozomálne dominantné ochorenie, charakterizované výskytom juvenilných polypov a predispozíciou k nádorom gastrointestinálneho traktu (GIT). Typickým znakom juvenilných polypov, ktorý absentuje u iných syndrémov s predispozíciou ku kolorektálnym karcinómom, sú cysticky dilatované žľazy vyplnené mucinóznym sekrétom. Kauzálnou príčinou vzniku tohto ochorenia sú zárodočné mutácie génov *SMAD4* a *BMPR1A*, ktoré možno nájsť až u 40 % pacientov s JPS. Hereditárna hemoragická teleangiektázia (HHT) a vyššia frekvencia polypov v žalúdku je spájaná hlavne s mutáciami génu *SMAD4*.

Kľúčové slová

juvenilný polyp – nádory GIT – hereditárna hemoragická teleangiektázia – *SMAD4* – *BMPR1A*

Summary

Juvenile polyposis syndrome (JPS) is an autosomal dominant disorder characterized by the occurrence of juvenile polyps and predisposition to cancer of the gastrointestinal tract (GIT). Characteristic feature of juvenile polyps are irregular cystic glands filled with mucus not observed in other colorectal cancer syndromes. Germline mutations in the *SMAD4* and *BMPR1A* genes are found in 40% of the JP individuals. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) and higher frequency of gastric polyposis are associated mostly with *SMAD4* mutations.

Key words

juvenile polyp – GIT tumors – hereditary hemorrhagic telangiectasia – *SMAD4* – *BMPR1A*

Zodpovedné gény: *SMAD4* (*MADH4*) – chr.18q21.2; *BMPR1A* – chr.10q23.2

Typ dedičnosti: autozomálne dominantný

Genetické testovanie indikuje klinický genetik.

Pracovisko poskytujúce analýzu génov v ČR (pracovník zodpovedný za analýzu génov):

Ústav biologie a lékařské genetiky, FN v Motole, Praha

(RNDr. Peter Vasovčák, PhD., pevas78@centrum.cz) – mutačná analýza génov *SMAD4* a *BMPR1A*

Práca bola podporená projektom koncepcného rozvoja výskumnej organizácie 00064203, Európskym fondom pre regionálny rozvoj a štátnym rozpočtom Českej republiky (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

This study was supported by the project of the research organisation 00064203, by the European Regional Development Fund and by the national budget of the Czech Republic (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



RNDr. Peter Vasovčák, PhD.

Ústav biologie a lékařské genetiky

Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: peter.vasovcak@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 4. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

Charakteristika syndrómu

Juvenilný polypózny syndróm (JPS, OMIM 174900) je autozomálne dominantné ochorenie charakteristické mnohopočetnými juvenilnými (hamartomatóznymi) polypmi vyskytujúcimi sa v priebehu celého gastrointestinálneho traktu (GIT), predovšetkým v hrubom čreve a konečníku, menej často v žalúdku a tenkom čreve [1]. Medzi najčastejšie symptómy JPS patrí rektálne krvácanie, anémia, bolesti brucha, hnačka, zápcha, prolaps rektálnych polypov, avšak mnoho pacientov môže byť asymptomatických. Juvenilné polypy sú najčastejšie sa vyskytujúcim typom polypov u detí (s frekvenciou až 5 % spomedzi všetkých detí do 10. roku života), i keď tieto polypy sú zvyčajne solitárne a nezapadajú do obrazu JPS [2]. Incidencia JPS sa odhaduje na 1 : 100 000 [3]. Z histopatologického hľadiska sú typickým znakom juvenilných polypov cysticky dilatované žliazky vyplnené mucinóznym sekrétom, infiltrácia lymfocytov a absencia vejárovito prerastajúcej hladkej svaloviny do lamina propria, ktorá ich odlišuje od polypov u pacientov s Peutz-Jeghersovým syndrómom (PJS) [1]. Boli klasifikované tri typy juvenilnej polypózy: 1. generalizovaná juvenilná polypóza (polypy v celom GIT); 2. juvenilná polypóza s výskytom polypov obmedzeným na hrubé črevo a konečník; 3. juvenilná polypóza detí (generalizovaná forma s polypmi v celom GIT, s nástupom ochorenia okolo 2. roku života a mimoriadne nepriaznivou prognózou) [4]. Familiárne prípady predstavujú 20–50 % z celkového počtu JPS, s výnimkou výlučne sporadických prípadov juvenilnej polypózy detí [2]. Pacienti s JPS majú zvýšené riziko vzniku nádorov GIT a pankreasu, iné formy nádorového ochorenia bývajú vzácne [1,5]. Kumulatívne riziko vzniku rakoviny sa odhaduje na 68 % do 60. roku života [6]. Zárodočné mutácie v génoch *SMAD4* a *BMPR1A* sú nachádzané približne u 50–60 % pacientov s JPS [7,8]. Ďalším génom, ktorý by sa mohol podieľať na vzniku JPS, je *ENG* [8,9], avšak jeho význam v patogenéze tohto ochorenia je nejasný a molekulárno-genetická analýza pre diagnostické účely sa štandardne nevykonáva.

Indikácia k vyšetreniu *SMAD4* a *BMPR1A* génov

Kritéria podľa Jass et al, Histopathology, 1988 [1].

Klinická diagnóza JPS u pacienta spĺňajúceho aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

1. > 5 juvenilných polypov v kolorekte,
2. mnohopočetné juvenilné polypy v celom GIT,
3. akýkoľvek počet juvenilných polypov a pozitívna rodinná história JPS.

Korelácia genotypu a fenotypu

Pacienti so zárodočnou mutáciou génu *SMAD4* majú vyššiu frekvenciu výskytu polypov žalúdka s následným 20% rizikom vzniku rakoviny. Relatívne často (~ 20 % prípadov) u nich bývajú zaznamenané aj cievne malformácie vo forme hereditárnych hemoragických teleangiektázií (HHT) [10].

Odporúčenia pre sledovanie a ďalšie možné profylaktické opatrenia

Monitorovanie krvného obrazu, sledovanie prítomnosti krvi v stolici a/alebo anémia, bolesti brucha, zápcha, hnačky a endoskopické vyšetrenia:

- Hrubé črevo a konečník

Kolonoskopické vyšetrenie v 1 až 3-ročných intervaloch (frekvencia v závislosti od pozitívneho nálezu).

Začiatok od 10.–15. roku života (resp. od prvých symptómov).

- Žalúdok

Gastroduodenoskopia v 1 až 3-ročných intervaloch (frekvencia v závislosti od pozitívneho nálezu).

Začiatok od 10.–15. roku života (resp. od prvých symptómov).

- Tenké črevo a pankreas

Sono tenkého čreva, ak sa vylúči obštrukcia tenkého čreva, kapsulová enteroskopia. Z iných vyšetrení pripadá do úvahy MR enterografia a jednorázovo CT enteroklýza, resp. CT enterografia (RTG žiarenie!). Pri podozrení na polypy a indikácií k biopsii alebo k terapeutickému výkonu (polypektómii) je indikovaná enteroskopia.

- Sledovanie krvného obrazu a možných cievnych malformácií, vrátane RTG hrudníka, MR mozgu a sonografie pečene (zvlášť pre *SMAD4* poz.) [11]

U pacientov s polypózou (> 50–100 polypov), ťažkým gastrointestinálnym krvácaním, dysplastickými juvenilnými polypmi a u familiárnych prípadov s výskytom kolorektálneho karcinómu v rodine sa odporúča profylaktické chirurgické riešenie, ktoré zahŕňa subtotálnu kolektómiu s ileorektálnou anastomózou alebo totálnu proktokolektómiu s ileo-pouch-análnou anastomózou [12,13].

V rodinách s potvrdenou zárodočnou mutáciou je vhodné uskutočniť cieľenú molekulárno-genetickú analýzu u ostatných členov rodiny v riziku (ideálne medzi prvou a druhou dekadou života) s cieľom poskytnúť včasné preventívne sledovanie a prípadne profylaktické opatrenia u prípadov s pozitívnym nálezom.

Prenatálne testovanie je možné v rodinách, kde je kauzálna mutácia známa. Preimplantačná diagnostika je možná.

Literatura

1. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ et al. Juvenile polyposis a precancerous condition. Histopathology 1988; 13(6): 619–630.
2. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20(11): 1634–1640.
3. Burt RW, Bishop DT, Lynch HT et al. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. Bull World Health Organ 1990; 68(5): 655–665.
4. Sachatello CR, Griffen WO Jr. Hereditary polyposis diseases of the gastrointestinal tract: a working classification. Am J Surg 1975; 129(2): 198–203.
5. Howe JR, Mitros FA, Summers RW. The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. Ann Surg Oncol 1998; 5(8): 751–756.
6. Jass JR. Juvenile polyposis. In: Spiegelman AD, Thomson JP (eds). Familial adenomatous polyposis and other polyposis syndromes. London: Edward Arnold 1994: 203–214.
7. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. J Med Genet 2007; 44(11): 702–709.
8. van Hattem WA, Brosens LA, de Leng WW et al. Large genomic deletions of *SMAD4*, *BMPR1A* and *PTEN* in juvenile polyposis. Gut 2008; 57(5): 623–627.
9. Brosens LA, van Hattem WA, Kools MC et al. No *TGFBR1* germline mutations in juvenile polyposis patients without *SMAD4* or *BMPR1A* mutation. Gut 2009; 58(1): 154–156.
10. Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TG et al. *SMAD4* mutations found in unselected HHT patients. J Med Genet 2006; 43(10): 793–797.
11. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in *MADH4* (*SMAD4*). Lancet 2004; 363(9412): 852–859.
12. Oncel M, Church JM, Remzi FH et al. Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome: a case series. Dis Colon Rectum 2005; 48(1): 49–55.
13. Scott-Conner CE, Hausmann M, Hall TJ et al. Familial juvenile polyposis: patterns of recurrence and implications for surgical management. J Am Coll Surg 1995; 181(5): 407–413.

Syndrom Birt-Hogg-Dubé

Birt-Hogg-Dubé Syndrome

Křepelová A.^{1,2}, Puchmajerová A.¹, Vasovčák P.¹, Chocholatý M.³

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

² Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN Motol, Praha

³ Urologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Syndrom Birt-Hogg-Dubé (BHDS, MIM 135150) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované výskytem kožních fibrofolikulomů, plicních cyst, spontánního pneumothoraxu a nádorů ledviny. Příčinou onemocnění jsou zárodečné mutace genu *FLCN*, který kóduje protein folliculin. Onemocnění je vzácné, má vysokou penetranci, variabilní expresivitu. Doporučení zahrnují zvýšenou pozornost při výkonech v celkové anestezii pro riziko pneumothoraxu a dlouhodobé klinické sledování pro zvýšené riziko nádorů ledvin. Diagnostická a prediktivní DNA diagnostika BHDS je dostupná, prenatální, preimplantační diagnostika je možná.

Klíčová slova

syndrom Birt-Hogg-Dubé – gen *FLCN* – folliculin – fibrofolikulom – pneumothorax – nádor ledviny

Summary

Birt-Hogg-Dubé syndrome (BHDS, MIM 135150) is an autosomal dominant condition characterized by presence of skin fibrofolliculomas, lung cysts, spontaneous pneumothorax and renal cancer. The disease is caused by germ-line mutations of the *FLCN* gene, which encodes protein folliculin. BHDS is a rare condition with high penetrance and variable expression. Clinical recommendations include increased care during general anesthesia due to a higher risk of pneumothorax, and long-term follow-up due to an elevated risk of renal cancer. Diagnostic and predictive DNA tests are available; prenatal and preimplantation diagnosis is possible.

Key words

Birt-Hogg-Dubé Syndrome – *FLCN* gene – folliculin – fibrofolliculoma – pneumothorax – renal cancer

Zodpovědný gen: *FLCN* (chr.17p11.2), kóduje protein folliculin

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní (MIM 135150)

Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):

ÚBLG FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (MUDr. Anna Křepelová, CSc.,
anna.krepelova@fnmotol.cz)

Práce byla podpořena Projektem koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 a Grantovou agenturou UK, projekt č. 104610.

This study was supported by institutional resources for supporting the Research Organization (00064203) and by UK Grant Agency 104610.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Anna Křepelová, CSc.

Ústav biologie a lékařské genetiky

Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: anna.krepelova@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 4. 2012

Přijato/Accepted: 2. 5. 2012

Charakteristika syndromu

Syndrom Birt-Hogg-Dubé (BHDS) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované:

1. Přítomností kožních projevů (fibrofolikulomů, trichodiskomů/angiofibromů, perifolikulárních fibromů a akrochordomů).
2. Přítomností plicních cyst nebo pneumothoraxu v anamnéze.
3. Výskytem různých typů nádorů ledvin. Onemocnění je vzácné, dosud bylo popsáno asi 200 rodin, má vysokou penetranci a velkou inter- i intra-familiární variabilitu.

Diagnóza

Diagnóza BHD syndromu se opírá o klinický obraz a molekulárně genetickou analýzu genu *FLCN*.

Klinický obraz

Kožní projevy. Diagnostickým projevem BHD syndromu jsou mnohočetné fibrofolikulomy a trichodiskomy na nose a tvářích, případně na šíji, trupu a uších. Mohou být přítomny slizniční léze – měkké papuly na rtech, buklí sliznic a gingivě. Pro potvrzení diagnózy je nezbytná biopsie a histologická verifikace fibrofolikulomu. Kožní projevy se obvykle manifestují ve třetí a čtvrté dekádě, s věkem pacienta jich přibývá a zvětšují se. V některých rodinách (asi v 15 %) kožní projevy chybí.

Plicní cysty jsou při CT vyšetření prokázány u více než 80 % dospělých s BHDS. Jsou obvykle bilaterální a multifokální, lokalizované při bázích plic. Plicní funkce obvykle nejsou změněny. Cysty jsou často klinicky němé, ale jsou spojeny s cca 50násobně zvýšeným rizikem spontánního pneumothoraxu. Prevalence pneumothoraxu byla u pacientů s BHDS 25–29 %, první manifestace průměrně v 38 (22–71) letech, vzácně byl diagnostikován u nosičů mutace už v 7 a 16 letech věku.

Nádory ledvin. Nádory ledvin byly zjištěny u 16–27 % pacientů s BHDS, průměrný věk v době diagnózy byl 50 (31–74) let. Nejmladší popsaný pacient s nádorem ledviny byl dvacetiletý. Nádory jsou u více než u poloviny nemocných bilaterální nebo multifokální, jsou pomalu rostoucí, histologicky jsou nej-

častější smíšené onkocytozy a chromofobní nádory nebo smíšené nádory obou histologických typů, mohou se však vyskytovat i světlobuněčné nádory. Vzácně byly mutace genu *FLCN* zjištěny u nemocných s familiárním spontánním pneumothoraxem nebo s familiárním výskytem RCC jakožto izolovaným projevem.

Jiné klinické projevy. U nemocných s BHDS byl pozorován výskyt nádorů mnoha dalších lokalizací (benigní: multinodulární struma, adenom příušní žlázy, lipom, angiolipom, kožní leiomyom aj.; maligní: karcinom prsu, střeva, plic, melanom, sarkom, bazaliom, spinocelulární karcinom aj.), kauzální vztah k mutacím genu *FLCN* však prokázán nebyl.

Diferenciální diagnóza. Fibrofolikulomy jsou specifické pro BHDS, je nutná histologická verifikace. Ostatní výše jmenované kožní léze specifické nejsou. Plicní cysty a pneumothorax se mohou vyskytnout u Marfanova syndromu, Ehlers-Danlosova syndromu, tuberózní sklerózy, deficitu alfa1-antitrypsinu, cystické fibrózy. Familiární výskyt světlobuněčného karcinomu ledviny může být pozorován současně s hemangioblastomem mozečku, míchy, angiomem sítnice nebo feochromocytomem u von Hippel-Lindauovy choroby [1], papilární karcinom ledviny u hereditárního papilárního karcinomu ledviny, nádory ledvin různé histologie současně s leiomyomy kůže a časnými děložními myomy u žen u syndromu HLRCC (hereditární leiomyomatóza a karcinom ledviny) [2].

Diagnostická kritéria pro BHD syndrom [3]. Pro potvrzení diagnózy má pacient splňovat jedno hlavní kritérium a dvě vedlejší.

Hlavní kritéria:

- alespoň pět fibrofolikulomů nebo trichodiskomů v dospělém věku, alespoň jeden z nich histologicky ověřený;
- prokázána patogenní zárodečná mutace genu *FLCN*.

Vedlejší kritéria:

- mnohočetné plicní cysty: bilaterální bazálně uložené plicní cysty bez jiné zjevné příčiny, se spontánním pneumothoraxem nebo bez něj;
- karcinom ledviny: časný (před 50. rokem věku) nebo multifokální nebo bilaterální

karcinom ledviny nebo nádor smíšené chromofobní a onkocytární histologie;

- příbuzný prvního stupně s BHD syndromem.

Molekulárně genetické vyšetření genu *FLCN*

Rodinám s BHDS by mělo být nabídnuto genetické poradenství a informace o genetickém testování. Prediktivní nebo časné diagnostické testování potvrdí, či vyloučí diagnózu u příbuzných v riziku onemocnění. Potomci nosičů mutace genu *FLCN* mají 50% apriorní riziko, že vlohu zdědili. Je-li v rodině známa patogenní zárodečná mutace genu *FLCN*, je možno nabídnout v relevantních případech prenatální nebo i preimplantační diagnostiku. Presymptomatická diagnostika se provádí obvykle od 16–18 let věku po genetické konzultaci, vzácně může být indikována dříve v rodinách s velmi časnou manifestací onemocnění.

Literatura uvádí 84–88% úspěšnost detekce mutace genu *FLCN* v rodinách s BHD syndromem metodou sekvenční analýzy [4,5], u dalších 6 % nemocných byly zjištěny intragenové delece nebo duplikace genu *FLCN* [6]. Přibližně polovina nemocných má mutaci v polycytosinovém traktu v exonu 11: c.1285delC nebo c.1285dupC.

Terapie a prevence

Folikulomy/trichodiskomy se odstraňují laserem. Pneumothorax je léčen standardním postupem. Preventivně se doporučuje nekouřit a vyhýbat se prostředí se zvýšeným tlakem vzduchu. Nádory ledvin jsou odstraňovány chirurgicky, metodou volby jsou zachovné operační výkony, někdy je nezbytná radikální nefrektomie.

Doporučení ke sledování

Přesná doporučení, kdy zahájit sledování, v jakých intervalech a jakou metodou, nejsou dosud stanoveny.

Rutiní CT vyšetření plic není doporučováno, průkaz cyst ale může v nejasných případech přispět k diagnóze, také před chirurgickým výkonem v celkové anestezii je vhodné CT vyšetřením stanovit rozsah postižení plic.

Pro riziko nádorů ledvin začíná dlouhodobé klinické sledování (surveil-

lance) nosičů mutace nebo nemocných s klinickou diagnózou BHDS bez prokázané mutace obvykle od 20 let věku. Nejvhodnější je pravidelné sonografické nebo MR vyšetření jednou ročně. CT vyšetření je spojeno se zvýšenou radiační zátěží. Při suspektním nálezů nebo průkazu nádoru ledviny rozhodne o dalším postupu urolog.

Literatura

1. Plevová P, Novotný J, Křepelová A. Von Hippel-Lindauova choroba. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S23–S24.
2. Křepelová A. Dědičné formy nádorů ledvin – spektrum predispozičních genů a jejich testování. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 82–84.
3. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009; 10(12): 1199–1206.
4. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 76(6): 1023–1033.
5. Toro JR, Wei MH, Glenn GM et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008; 45(6): 321–331.
6. Benhammou JN, Vocke CD, Santani A et al. Identification of intragenic deletions and duplication in the FLCN gene in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50(6): 466–477.

Hereditární feochromocytom a paragangliom

Hereditary Pheochromocytoma and Paraganglioma

Musil Z.^{1,2}, Vícha A.², Zelinka T.³, Turková H.³, Labudová T.², Kohoutová M.¹, Pacák K.⁴

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. LF UK a VFN v Praze

² Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2. LF a FN Motol (KDHO), Praha

³ III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ Program in Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (NICHD), National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Souhrn

Fechromocytomy a paragangliomy jsou nádory vznikající z chromafinních buněk, mohou metabolizovat, skladovat, ale ne vždy vylučovat katecholaminy. Typickými projevy feochromocytomu nebo paragangliomu jsou hypertenze (trvalá i záchvatovitá), palpitace, bolesti hlavy a pocení. Se vznikem těchto nádorů je dnes spojeno deset genů a předpokládá se, že další budou objeveny. Oba typy nádorů se vyskytují také v rámci genetických syndromů: syndromu familiární paragangliomatózy (geny *SDH*, *SDHAF2*), syndromu von Hippel-Lindau (gen *VHL*), syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie typu 2 (gen *RET*) a neurofibromatózy typu 1 (gen *NF1*). U některých syndromů jsou tyto nádory prvním a jediným manifestovaným onemocněním. Některé typy mutací, především v genu *SDHB*, jsou spojeny s vysokým počtem maligních onemocnění, která jsou v současné době standardními postupy nevyléčitelná. Z těchto důvodů je nezbytné provádět genetické vyšetření nejen u pacienta, ale v celé rodině, a nabídnout nositelům mutací dlouhodobé nebo celoživotní sledování a případně včasnou léčbu. Péče o pacienty s těmito onemocněními proto vyžaduje multidisciplinární spolupráci a měla by být prováděna pouze ve specializovaných centrech, která mají s tímto druhem onemocnění dostatečné zkušenosti.

Klíčová slova

fechromocytom – paragangliom – genetické vyšetření – sledování

Summary

Pheochromocytomas and paragangliomas are tumors arising from chromaffin cells. These tumors produce catecholamines and are typically found with symptoms and signs that may include hypertension (persistent or episodic), palpitations, headache and sweating. So far, 10 different genes have been associated with both tumors and other genes are expected to be detected. Pheochromocytoma and paraganglioma can occur as a part of genetic syndromes – familial paragangliomas (*SDH* genes, *SDHAF2* gene), von Hippel-Lindau syndrome (*VHL* gene), multiple endocrine neoplasia type 2 (*RET* gene), and neurofibromatosis type 1 (*NF1* gene). These tumors may be the first and only manifestation of these genetic syndromes. Patients with *SDHB* mutations are at high risk to develop malignant disease and unfortunately current therapeutic options for malignant form of disease are poor. Genetic testing plays a key role in the management of these tumors and therefore not only index patients with pheochromocytoma but also relatives should be tested. Management of this disease requires multidisciplinary cooperation and should be performed in the specialized medical centres.

Key words

pheochromocytoma – paraganglioma – genetic testing – follow up

Práce byla podpořena PRVOUK-P27/LF1/1, grantu SVV-2012-264514, projektu koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 a grantu IGA MZ ČR NT12336-4/2011.

This study was supported by PRVOUK-P27/LF1/1, SVV-2012-264514 grant, by a project of the research organisation 00064203 and by IGA MZ ČR NT12336-4/2011 grant.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Mgr. Zdeněk Musil
Ústav biologie a lékařské genetiky
1. LF UK a VFN v Praze
Albertov 4
128 00 Praha 2
e-mail: musil.z@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 5. 2012

Přijato/Accepted: 27. 7. 2012

Zodpovědné geny: *SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2 (SDH5), VHL, NF1, RET, MAX, TMEM127*

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní

Pracoviště poskytující analýzu genů v ČR: Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. LF UK a VFN, Albertov 4, 128 00 Praha 2

Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2. LF a FN Motol (KDHO), V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Mgr. Zdeněk Musil, musil.z@seznam.cz, mutační analýza genů *SDHB, SDHD, RET*, zavádíme analýzu genů *SDHC* a *MAX*

Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2. LF a FN Motol (KDHO), V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Aleš Vícha, ales.vicha@lfmotol.cuni.cz, SNP array, CGH, FISH

Ústav biologie a lékařské genetiky, FN Motol Praha, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Anna Křepelová, CSC., anna.krepelova@fnmotol.cz, mutační analýza genu *VHL*

Pracoviště sloužící pro konzultaci klinických otázek: III. interní klinika, 1. LF UK a VFN, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSC., Tomas.Zelinka@lf1.cuni.cz

Charakteristika onemocnění

Feochromocytomy jsou relativně vzácné tumory vycházející z chromafinních buněk a produkující katecholaminy. Incidence feochromocytomu se odhaduje v rozmezí 0,5–1 diagnostikovaný případ na 100 000 obyvatel za rok. Klasické feochromocytomy se nachází v dřeni nadledvin, extraadrenální feochromocytomy, které nazýváme paragangliomy, se mohou nacházet v oblasti břicha, pánve, hrudníku a krku. Ačkoli tyto nádory vycházejí ze stejné tkáně, mají odlišné klinické projevy, genetický základ a prognózu. Feochromocytomy se objevují přibližně u 0,5 % pacientů s hypertenzí a u 4 % pacientů s adrenálním incidentalomem. V dnešní době je asi jedna třetina feochromocytomů diagnostikována jako náhodně zjištěný tumor nadledvin [1–4].

V odborné veřejnosti byly feochromocytomy známy jako nádory 10 %. Do roku 2000 bylo 10 % těchto nádorů považováno za dědičné v rámci genetických syndromů. Výsledky současných studií ukazují přítomnost kauzálních mutací u přibližně 30–40 % feochromocytomů nebo paragangliomů. Familiární formy jsou často multifokální nebo bilaterální a objevují se v mladším věku než sporadické případy [1,3,5,6].

Klinický obraz

Nejčastějšími příznaky feochromocytomu bývá hypertenze (80–90 % případů), která může být jak setrvalá, tak i záchvatovitá, palpitace (60 %), bolesti hlavy (50 %), bledost (40 %), pocení a psychické obtíže zahrnující úzkost

a paniku (35 %). Typický je také váhový úbytek [7–10].

Malignita je u feochromocytomu a paragangliomu definována jen dle výskytu vzdálených metastáz (nejčastěji lymfatické uzliny, kosti, játra, plíce). Doba přežití u pacientů s metastatickým feochromocytomem a paragangliomem je velmi variabilní – někdy je průběh velmi fulminantní a v některých případech mohou pacienti přežít i více než 20 let [8,9].

V dnešní době však není vzácností, že feochromocytom probíhá zcela asymptomaticky, na druhé straně jeho první manifestací může být i život ohrožující komplikace, jako je arytmie, infarkt myokardu, hypertenzní krize nebo cévní mozková příhoda. Feochromocytomy jsou geneticky velmi odlišné nádory. Jejich vznik je spojen s řadou dnes známých genů a předpokládá se objevení dalších, jak tomu bylo například v loňském roce u genu *MAX* [11]. Feochromocytomy mohou být také součástí genetických syndromů: syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie 2. typu (zárodečné mutace v *RET* proto-onkogenu), von Hippel-Lindauova syndromu (mutace v tumor supresorovém genu *VHL*) a také Recklinghausenovy neurofibromatózy (mutace genu *NF1*). V rámci těchto syndromů se jen vzácně vyskytují paragangliomy břicha nebo krku [1,6,12].

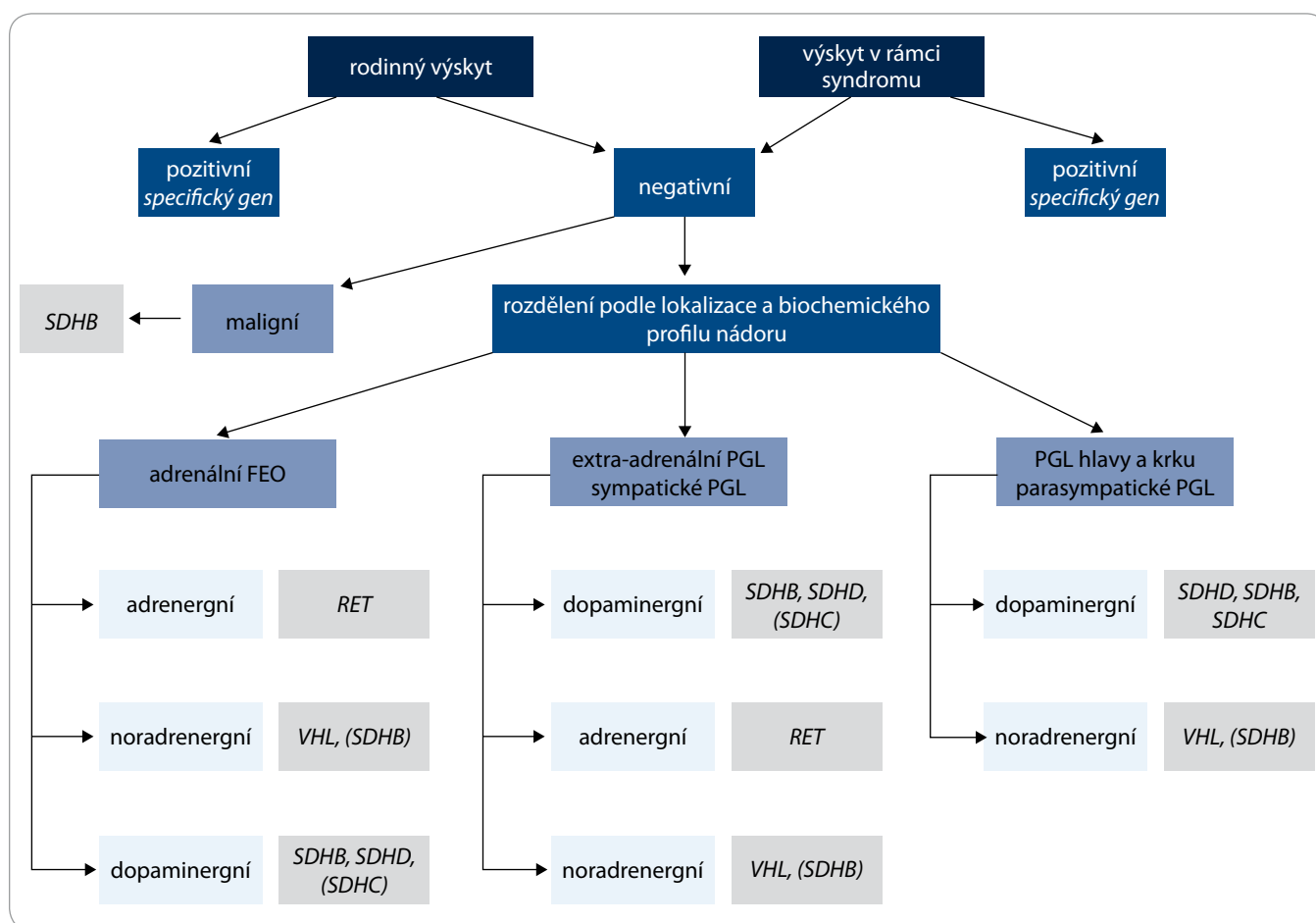
Další geny, které jsou příčinou především paragangliomů, kódují podjednotky mitochondriálního enzymu sukcinátdehydrogenázy (geny *SDHA, SDHB, SDHC, SDHD* a *SDHAF2*) a způsobují syndrom PGL1-5 [1,12]. Jednotlivé geny jsou vyšetřovány postupně podle klinic-

kého obrazu onemocnění (obr. 1). Jedná se o tumor supresorové geny a příčinou je ztráta heterozygoty. Ztráta wild type alely v tumoru společně se zárodečnou mutací znamená destabilizaci sukcinátdehydrogenázového komplexu a nefunkčnost enzymu [13,14]. Charakteristika jednotlivých genů podílejících se na vzniku feochromocytomu nebo paragangliomu je uvedena v tab. 1.

Sukcinátdehydrogenáza (též komplex II) je enzymatický komplex, který katalyzuje oxidaci sukcinátu na fumarát. Sukcinátdehydrogenáza se skládá ze čtyř různých podjednotek, *SDHA* je flavoprotein obsahující flavinadenindinukleotid, *SDHB* je FeS protein (obsahuje komplex železa a síry), *SDHC* a *SDHD* jsou hydrofobní proteiny kotvící komplex k membráně. Ačkoli jednotlivé podjednotky jsou součástí stejného proteinového komplexu, mutace v jednotlivých genech vedou k rozdílnému klinickému fenotypu [13].

Gen *SDHD*, syndrom paragangliomu typ 1 (PGL1); (OMIM 602690): mutace genu *SDHD* vedou téměř výhradně k rozvoji onemocnění, jsou-li zděděny od otce (parent-of-origin efekt) [15], vyskytují se především u krčních paragangliomů, méně často u paragangliomů hrudníku a břicha a feochromocytomů, metastatická forma onemocnění se vyskytuje zřídka [16]. Penetrance u nosičů *SDHD* mutace je vcelku vysoká a pohybuje se mezi 87 a 100 %. Průměrný věk pacientů s PGL1 syndromem se pohybuje mezi 20. a 40. rokem [13].

Gen *SDHAF2 (SDH5)*, syndrom paragangliomu typ 2 (PGL2); (OMIM 601650): gen *SDH5* kóduje protein,



Obr. 1. Algoritmus genetického vyšetření pacientů s feochromocytomem nebo paragangliomem.

kteří zajišťuje inkorporaci FAD kofaktoru SDHA podjednotky sukcinátdehydrogenázy, která je nezbytná pro správnou funkci SDH komplexu [16]. Mutace genu *SDHAF2* vykazují stejně jako změny v genu *SDHD* parent-of-

-origin efekt a vedou nejčastěji k multifokálním krčním paragangliomům v mladém věku [17]. Výskyt mutací není častý a genetické vyšetření se provádí, nejsou-li nalezeny změny v genech *SDHD*, *SDHC* nebo *SDHB* [13].

Gen *SDHC*, syndrom paragangliomu typ 3 (PGL3); (OMIM 602413): mutace genu *SDHC* vedou nejčastěji k rozvoji solitárních krčních paragangliomů, ale vzácně též byly zaznamenány případy sympatických paragangliomů a feo-

Tab. 1. Charakteristika onemocnění: DO = dopamin; E = epinefrin; NE = norepinefrin; NMN = normetanefrin; MN = metanefrin; MT = metoxytyramin.

Gen	Lokus	Riziko malignity	Primární výskyt	Biochemie
<i>SDHA</i>	5p15	neznámé	bez predilekce	neznámé
<i>SDHB</i>	1p 36,13	31–71 %	extraadrenálně	DO nebo MT, MN, NMN
<i>SDHC</i>	1q 21	nízké	paragangliomy hlavy a krku	MNM, MN, DO nebo MT, žádné
<i>SDHD</i>	11q 23	< 5 %	paragangliomy hlavy a krku (multifokální výskyt)	MNM, MN, DO nebo MT, žádné
<i>SDHAF2 (SDH5)</i>	11q 13,1	nízké	paragangliomy hlavy a krku (multifokální výskyt)	neznámé
<i>VHL</i>	3p 25–26	5 %	adrenálně	NMN, NE
<i>NF1</i>	17q 11,2	12 %	adrenálně	MN, MNM
<i>RET</i>	10q 11,2	< 5 %	adrenálně (bilaterálně)	E, MN
<i>MAX</i>	14q23,3	střední	adrenálně (bilaterálně)	neznámé
<i>TMEM127</i>	2q11,2	nízké	adrenálně	MN

chromocytomů. Paragangliomy vzniklé vlivem mutací genu *SDHC* jsou však daleko méně časté než *SDHB* nebo *SDHD* paragangliomy a vyskytují se v méně než 1 % případů. Většinou se jedná o benigní formu onemocnění. Popsán byl pouze jeden případ malignity. Změny v tomto genu jsou vzácné a genetické testování se provádí u *SDHD* a *SDHB* negativních pacientů [12,13].

Gen *SDHB*, syndrom paragangliomu typ 4 (PGL4); (OMIM 185470): tento syndrom se nejčastěji projevuje přítomností sympatických paragangliomů, méně často se vyskytují parasympatické krční paragangliomy. Na rozdíl od převážně benigních *SDHC* a *SDHD* tumorů, *SDHB* paragangliomy mohou velmi často metastazovat a vyskytují se v mladém věku. Nedávno publikovaná data prokázala, že u dětí s metastatickým paragangliomem se mutace *SDHB* genu vyskytovala až v 83 % případů [18]. Mutace genu *SDHB* mohou predisponovat nosiče k rozvoji dalších nádorových onemocnění jako např. Carney-Stratakisova syndromu, gastrointestinálních stromálních tumorů (GIST) [19,20], renálního karcinomu různých typů, neuroblastomu a papilárnímu karcinomu štítnice [21,22].

Carney-Stratakis syndrom (OMIM 606864) je nedávno popsán syndrom, který zahrnuje výskyt multicentrického paragangliomu a multifokálního GISTu. U pacientů s tímto syndromem se nachází alelické ztráty chromozomálních lokusů pro geny *SDHB* nebo *SDHC*. Germinální mutace v genech *SDH* se nachází u 15 % pacientů s GIST bez rodinného výskytu paragangliomu [23]. Obdobně ve 14 % případů pacientů s renálním karcinomem byla prokázána přítomnost germinální mutace genu *SDHB*.

Gen *SDHA*, syndrom paragangliomu typ 5 (PGL5); (OMIM 600857): zárodečné mutace tohoto genu způsobují především neurodegenerativní onemocnění, tzv. Leighův syndrom. Výskyt mutací u sporadických feochromocytomů a paragangliomů je vzácný a objevuje se méně než ve 3 % případů [16].

Gen *TMEM127*; (OMIM 613403): tento gen kóduje vysoce konzervovaný a široce exprimovaný transmembránový protein a nachází se na cytoplazmatické membráně i v cytoplasmě. Protein má

tři transmembránové domény, ale nemá zatím žádnou známou funkční doménu a hraje roli v přenosu proteinů mezi cytoplazmatickou membránou, Golgiho komplexem a lyzozomy [24]. Mutace genu *TMEM127* vedou téměř výhradně k rozvoji feochromocytomů (často bilaterálních) [16], nicméně byly i zaznamenány případy extraadrenálních a krčních paragangliomů, zřídka jsou však maligní [25].

Gen *MAX* (MYC – associated factor X); (OMIM 154950): tento gen kóduje transkripční faktor, jako homodimer nemá transkripční doménu a působí inhibičně, naopak s c-myc onkogenem vytváří heterodimer, který se váže na DNA a je aktivací pro řadu buněčných pochodů. Zárodečné mutace v genu *MAX* byly nalezeny u 1 % pacientů s feochromocytomem, u nichž nebyla nalezena mutace v jiných genech [11].

Gen *VHL*, syndrom von Hippel-Lindau; (OMIM 608537): příčinou vzniku von Hippel-Lindauova syndromu jsou zárodečné mutace *VHL* tumor supresorového genu. Klinickými příznaky *VHL* syndromu je přítomnost hemangioblastomů retiny a CNS, světlobuněčný karcinom ledvin, feochromocytom, cysty pankreatu a ledvin, tumory saccus endolymphaticus a papilární cystadenomy. Zárodečné mutace *VHL* vykazují autotomálně dominantní charakter dědičnosti. U 90 % nosičů se vyvine onemocnění do 60 let věku, 3–5 % pacientů se sporadickým feochromocytomem může mít zárodečnou mutaci ve *VHL* genu. Feochromocytomy asociované s *VHL* syndromem jsou nejčastěji adrenální a bilaterální, mohou se objevit i extraadrenálně. V rámci *VHL* syndromu bylo nalezeno přibližně 5 % maligních feochromocytomů [2,4,26].

Gen *RET*, syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie 2. typu (MEN-2); (OMIM 171400): syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie je podmíněn mutacemi v *RET* protoonkogenu. Klinickými projevy tohoto syndromu jsou medulární karcinom štítné žlázy, primární hyperparatyreóza (MEN 2A) a další znaky jako např. ganglioneuromy a marfanoidní habitus (MEN 2B). Medulární karcinom štítné žlázy mají téměř všichni pacienti MEN-2 syndromu a většinou předchází

diagnóze feochromocytomu vyskytující se s penetrancí více než 90 % do 50 let věku. Feochromocytom se objevuje přibližně u 50 % pacientů s MEN-2. Proto-onkogen *RET* kóduje transmembránový tyrosinkinázový receptor [4]. Mutace v tomto genu se nejčastěji nachází v exonu 10 a 11 u MEN 2A a v exonu 16 u MEN 2B. Paragangliom se v rámci syndromu MEN 2 vyskytuje zcela vzácně. Feochromocytomy se nachází uni- i bilaterálně [2].

Gen *NF1*, neurofibromatóza – typ 1 (NF-1); (OMIM 162200): neurofibromatóza – typ 1 (nazývaná též *morbus von Recklinghausen* či periferní typ neurofibromatózy). Jde o tumor-supresorový gen, jehož produkt (neurofibromin) je součástí intracelulární signální kaskády spojené s RAS-kinázou. Jedná se o relativně časté AD dědičné onemocnění (1 : 2 500–4 000 novorozenců). Projevuje se abnormálním růstem podpůrných buněk centrální a periferní nervové soustavy (gliomy, Schwannovy buňky aj.) s výraznou predispozicí ke vzniku benigních i maligních nádorů. Klinický průkaz neurofibromatózy 1. typu je v současné době považován u feochromocytomu za dostatečně průkazný pro zařazení pacienta do skupiny feochromocytomů asociovaných s neurofibromatózou [4].

Mezi klinické projevy neurofibromatózy patří tzv. „*café-au-lait spots*“ (skvrny barvy „bílá káva“, v 90 % se objeví do pěti let věku), neurofibromy (mnohočetné tumorózní uzlíky; kutánní, subkutánní a plexiformní; hlavně v axilách a tříslech), Lischovy uzlíky (hamartomy duhovky), NF 1 je asociován s větším počtem různých neuroendokrinních tumorů včetně feochromocytomu, který ovšem není příliš častý a vyskytuje se přibližně v 0,1–5,5 % případů [2].

Biochemické vyšetření

Jak již bylo zmíněno, feochromocytomy nebo paragangliomy produkují, ale ne vždy vylučují, katecholaminy. Naopak jejich metabolity metanefriny bývají vylučovány prakticky vždy, a vykazují tedy lepší senzitivitu než mateřské katecholaminy. Dle posledních prací vykazují nejlepších výsledků plazmatické metanefriny s ohledem na lepší specifitu ve srovnání s močovými metanefriny [27].

Z tohoto důvodu je pravděpodobně nejvýhodnější používat stanovení plazmatických metanefrinů. Odpadá tak horší spolupráce pacientů při sběrech moči. Pro volbu způsobu stanovení metanefrinů je však nejdůležitější zkušenost pracoviště s danou metodou. Některé tumory (především ty méně diferencované, jako jsou paragangliomy na podkladě genu *SDHB* nebo paragangliomy hlavy a krku) mohou produkovat pouze dopamin nebo methoxytyramin. I přes výrazné zlepšení biochemické diagnostiky však u některých tumorů (typicky paragangliomy hlavy a krku a pak i nádorů na podkladě mutace genu *SDHB*) nemusíme prokázat jakékoli zvýšení metanefrinů a tyto nádory považujeme za sekrečně němé. Zde nám může pomoci i stanovení jiného markeru neuroendokrinních nádorů – chromograninu, který může být jediným zvýšeným nálezem u pacientů s jinak sekrečně němým paragangliomem na podkladě mutace genu *SDHB* [7–10,28].

Zobrazovací metody

K lokalizaci tumorů by se mělo přistoupit až po předchozím potvrzení biochemickými metodami, pokud nebyl nádor zjištěn dříve. Základním diagnostickým nástrojem pro nádory v oblasti břicha je v našich podmínkách CT. MR použijeme jedinečně při alergii na kontrastní látku nebo u dětských pacientů (pro snížení radiační zátěže). Naopak pro oblast hlavy a krku je vhodné použití MR. Pro potvrzení diagnózy (CT i MR nejsou specifické) a také k vyloučení mnohotčetného (a metastatického) postižení využíváme metod nukleární medicíny – pro feochromocytomy scintigrafii s [¹²³I]-metajodobenzylguanidinem a pro paragangliomy hlavy a krku s [¹¹¹In]-octreotidem. V dnešní době se ale dostávají do popředí metody založené na pozitronové emisní tomografii – jednak [¹⁸F]-fluorodopa (ta je nejvýhodnější pro paragangliomy hlavy a krku) a pro pacienty s mutací genu *SDHB* nebo metastatickým postižením [¹⁸F]-fluorodeoxyglukóza [8–10,28].

Pooperační sledování

Všichni pacienti by měli být po operaci sledováni. Zvláštní pozornost zaslouží

pacienti s největším rizikem možné recidivy nebo vzniku metastáz. Na prvním místě to jsou pacienti s mutací genu *SDHB* [14,29,30]. U nich je vhodné pravidelné pooperační sledování s maximálním intervalem šesti měsíců s biochemickým (stanovení metanefrinů) a případně i morfologickým (funkčním) vyšetřením. Pokud by se však jednalo o nádor sekrečně němý, tak v tomto případě je nutné se spolehnout jen na morfologické (funkční) vyšetření. Mezi rizikové z hlediska vzniku metastáz řadíme dále pacienty s funkčním paragangliomem a s objemným feochromocytomem, naopak příznivý průběh můžeme očekávat u starších nemocných s malými feochromocytomy, které produkují adrenalin [30]. Vyšší pravděpodobnost recidivy můžeme očekávat i u pacientů s feochromocytomy vzniklými na podkladě mutace genů *VHL*, *RET* či *NF1*, u nichž je vysoká pravděpodobnost bilaterálního postižení. I zde je vhodné pravidelné, nejlépe šestiměsíční sledování. Toto vyšetřovací schéma volíme zpočátku i u ostatních pacientů s feochromocytomy těsně po operaci s možností prodloužení na roční interval v dalším průběhu sledování. Pacienty s paragangliomem hlavy a krku bychom měli sledovat i po operaci, především ty s mutací *SDHD* genu, neboť je zde velké riziko vzniku dalšího nádoru. Pro všechny pacienty s těmito nádory doporučujeme sledování ve specializovaných centrech s dostatečnou zkušeností v léčbě těchto nádorů.

Preventivní sledování u zdravých nosičů patogenní mutace s vysokým rizikem feochromocytomu a paragangliomů

1. Klinické vyšetření specialistou včetně kontroly krevního tlaku a případně další rutinní vyšetření, jako je stanovení krevního obrazu a základní biochemie jednou ročně.
2. Zobrazovací metody: sonografie krku, břicha po dvou letech; magnetická rezonance hlavy a krku, hrudníku, břicha a malé pánve (v závislosti na druhu mutace, u *SDHB* nosičů zvýšit celotělové vyšetření) po dvou letech; u pozitivního nálezu potvrzení

PET/CT vyšetřením. Metody lze v ročním intervalu střídat.

3. Plazmatické, případně močové metanefriny včetně methoxytyraminu (methoxytyramin vždy u *SDHC* nosičů) jednou ročně. Pokud byl jediným zvýšeným laboratorním ukazatelem u probanda chromogranin, tak i stanovení chromograninu (chromogranin je nutný u *SDHB* nosičů).

Návrhy preventivní péče pro osoby s von Hippel-Lindau syndromem, NF1 syndromem a MEN2 syndromem byly publikovány v Klinické onkologii 2009, Suppl 22. Péče o pacienty s feochromocytomem a paragangliomem nebo o rizikové osoby vyžaduje multidisciplinární přístup (endokrinolog, pediatr, chirurg včetně urologa, otorinolaryngolog, cévní chirurg nebo neurochirurg, anesteziolog, klinický genetik, klinický onkolog a další). Při nízké incidenci, obtížné předoperační přípravě a možnosti maligního onemocnění je nepochybně s výhodou pro pacienta centralizace těchto pacientů včetně genetického vyšetření.

Preventivní péče o děti ve vysokém riziku by měla být prováděna ve FN Motol a FN Brno. Preventivní péče o dospělé by měla probíhat v centrech, která mají dostatečnou zkušenost s diagnostikou a léčbou těchto nádorů.

Literatura

1. Boedeker CC. Paragangliomas and paraganglioma syndromes. *Laryngorhinootologie* 2011; 90 (Suppl 1): S56–S82.
2. Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genet* 2012; 205(1–2): 1–11.
3. Karasek D, Frysak Z, Pacak K. Genetic testing for pheochromocytoma. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(6): 456–464.
4. Opocher G, Schiavi F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(6): 943–956.
5. Bausch B, Malinoc A, Maruschke L et al. Genetics of pheochromocytoma. *Chirurg* 2012; 83(6): 511–518.
6. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346(19): 1459–1466.
7. Jafri M, Maher ER. The genetics of pheochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(2): 151–158.
8. Widimsky J Jr, Zelinka T, Petrak O et al. Pheochromocytoma: diagnosis and treatment. *Cas Lek Cesk* 2009; 148(8): 365–369.
9. Widimsky J Jr, Zelinka T, Petrak O et al. Diagnostic and therapeutic procedures in pheochromocytoma: current trends. *Vnitr Lek* 2007; 53(4): 428–433.

10. Zelinka T, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice. *Stress* 2007; 10(2): 195–203.
11. Burnichon N, Cascon A, Schiavi F et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2012; 18(10): 2828–2837.
12. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1807(11): 1432–1443.
13. Hensen EF, Bayley JP. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Fam Cancer* 2011; 10(2): 355–363.
14. Musil Z, Puchmajerova A, Krepelova A et al. Paraganglioma in a 13-year-old girl: a novel SDHB gene mutation in the family? *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 197(2): 189–192.
15. Baysal BE, McKay SE, Kim YJ et al. Genomic imprinting at a boundary element flanking the SDHD locus. *Hum Mol Genet* 2011; 20(22): 4452–4461.
16. Opocher G, Schiavi F. Functional consequences of succinate dehydrogenase mutations. *Endocr Pract* 2011; 17 (Suppl 3): 64–71.
17. Kunst HP, Rutten MH, de Monnik JP et al. SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2011; 17(2): 247–254.
18. King KS, Prodanov T, Kantorovich V et al. Metastatic pheochromocytoma/paraganglioma related to primary tumor development in childhood or adolescence: significant link to SDHB mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4137–4142.
19. Celestino R, Lima J, Faustino A et al. A novel germline SDHB mutation in a gastrointestinal stromal tumor patient without bona fide features of the Carney-Stratakis dyad. *Fam Cancer* 2011; 11(2): 189–194.
20. Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M et al. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(11): 1712–1721.
21. Raygada M, Pasini B and Stratakis CA. Hereditary paragangliomas. *Adv Otorhinolaryngol* 2011; 70: 99–106.
22. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat* 2010; 31(1): 41–51.
23. Pantaleo MA, Astolfi A, Indio V et al. SDHA loss-of-function mutations in KIT-PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors identified by massively parallel sequencing. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(12): 983–987.
24. Jiang S, Dahia PL. Minireview: the busy road to pheochromocytomas and paragangliomas has a new member, TMEM127. *Endocrinology* 2011; 152(6): 2133–2140.
25. Neumann HP, Sullivan M, Winter A et al. Germline mutations of the TMEM127 gene in patients with paraganglioma of head and neck and extraadrenal abdominal sites. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8): E1279–E1282.
26. Eisenhofer G, Vocke CD, Elkahoul A et al. Genetic Screening for von Hippel-Lindau Gene Mutations in Non-syndromic Pheochromocytoma: Low Prevalence and False-positives or Misdiagnosis Indicate a Need for Caution. *Horm Metab Res* 2012; 44(5): 343–348.
27. Lenders JW, Pacak K, Walther MM et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287(11): 1427–1434.
28. Timmers HJ, Gimenez-Roqueplo AP, Mannelli M et al. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(2): 391–400.
29. Vicha A, Holzerova M, Krepelova A et al. Molecular cytogenetic characterization in four pediatric pheochromocytomas and paragangliomas. *Pathol Oncol Res* 2011; 17(4): 801–208.
30. Zelinka T, Musil Z, Duskova J et al. Metastatic pheochromocytoma: does the size and age matter? *Eur J Clin Invest* 2011; 41(10): 1121–1128.

Rhabdoidné nádory

Rhabdoid Tumours

Vasovčák P., Puchmajerová A., Křepelová A.

Ústav biologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Súhrn

Rhabdoidné nádory (RT) sú vzácne, vysoko malígne nádory. Patria do skupiny embryonálnych typov nádorov, a preto sa vyskytujú typicky v útlom detskom veku (medzi 0.–2. rokom života). Najčastejšie sa vyskytujú v mozgu a obličkách, ale môžu vyrastať aj z mäkkých tkanív v ktorejkoľvek časti tela. Rhabdoidné nádory patria medzi veľmi agresívne typy nádorov s vysokou mortalitou. K diagnóze vedie histologické a imunocytochemické vyšetrenie. Tieto nádory môžu byť tvorené výlučne rhabdoidnými bunkami alebo tvoria mix s primitívnymi neuroektodermálnymi, mezenchymálnymi a/alebo epiteliálnymi bunkami, označovanými spoločným názvom – atypický teratoidný/rhabdoidný nádor (AT/RT). Vzhľadom k raritnému výskytu a nie vždy špecifickému histologickému obrazu k diagnostike rhabdoidných nádorov výrazne prispeli molekulárne-genetické štúdie. V patogenéze väčšiny rhabdoidných nádorov hrá zásadnú úlohu bialelická inaktivačná mutácia tumor supresorového génu *SMARCB1*. Až tretina mutácií je zárodočných, čo viedlo k popisu tzv. rhabdoidného predispozičného nádorového syndrómu. Molekulárno-genetická analýza genu *SMARCB1* tak môže byť nápomocná pri stanovení správnej diagnózy, genetickom poradenstve a pri epidemiologických štúdiách.

Kľúčové slová

rhabdoidný nádor – *SMARCB1* – teratoidný nádor

Summary

Rhabdoid tumors (RT) are rare highly malignant tumors. They are part of the embryonic types of tumors and therefore occur in early childhood (between ages of 0–2 years). The most common locations are brain and kidney, but RTs arising usually from soft tissues have been reported widely at most anatomical sites in the body. These tumors are composed of rhabdoid cells alone or as a mixture with primitive neuroectodermal cells, mesenchymal cells and/or epithelial cells, commonly denoted as atypical teratoid/rhabdoid tumours (AT/RT). Based on extremely rare incidence and usually non-specific histological picture, molecular genetic studies are extremely helpful in confirming diagnosis of RT. Biallelic inactivation mutation of the *SMARCB1* gene plays a crucial role in the pathogenesis of most RT. One third of mutations are germline mutations leading to the designation of the so-called rhabdoid predisposition syndrome. Molecular genetic analysis of the *SMARCB1* gene might be beneficial in the establishment of correct diagnosis, genetic counselling and for epidemiologic studies.

Key words

rhabdoid tumor – *SMARCB1* – teratoid tumor

Zodpovedný gén: *SMARCB1* (*hSNF5/INI1*) – chr.22q11.2

Typ dedičnosti: autozomálne dominantný

Genetické testovanie indikuje klinický genetik.

Pracovisko poskytujúce analýzu génov v ČR (pracovník zodpovedný za analýzu génu):

Ústav biologie a lékařské genetiky, FN v Motole, Praha

(RNDr. Peter Vasovčák, PhD., peter.vasovcak@fnmotol.cz) – mutačná analýza *SMARCB1*

Práca bola podporená projektom koncepcného rozvoja výskumnej organizácie 00064203.

This study was supported by the project of the research organisation 00064203.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



RNDr. Peter Vasovčák, PhD.

Ústav biologie a lékařské genetiky

Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: peter.vasovcak@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 4. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

Charakteristika ochorenia

Rhabdoidné nádory (RT) patria medzi veľmi vzácne, ale mimoriadne agresívne formy nádorového ochorenia s vysokou mortalitou. Patria do skupiny nádorov tzv. embryonálneho typu, s veľmi skorým nástupom ochorenia (vznik RT medzi 0.–2. rokom života) [1]. Historicky boli dlho pokladané za variantu Wilmsovho nádoru v obličkách [2]. Druhým najčastejším miestom výskytu RT po obličkách je CNS (s intrakraniálnou lokalizáciou) [3]. Často sa pre RT lokalizované v CNS používa termín atypický teratoidný/rhabdoidný nádor (AT/RT), avšak toto pomenovanie vzniklo na základe morfolologickej a histopatologickej variability nádoru, čo často vedie k chybnéj diagnóze meduloblastómu alebo primitívnemu neuroektodermálnemu nádoru (PNET) [3].

Z histopatologického hľadiska sa rhabdoidné nádory vyznačujú prítomnosťou nediferencovaných buniek, ktoré majú eozinofilné sa farbiacu cytoplazmu a excentrické jadro s nekondenzovaným chromatinom a veľkým jadričkom [2]. Dlhú dobu nebolo jasné, či extrarenálny malígny rhabdoidný nádor reprezentuje rovnakú entitu ako renálny rhabdoidný nádor. Až súčasné poznatky a potvrdená mutácia tumor-supresorového génu *SMARCB1* potvrdila, že malígny rhabdoidný nádor obličky a atypický teratoidný nádor CNS (AT/RT) sú identické typy nádoru.

Takmer 80 % rhabdoidných nádorov vzniká v dôsledku bialelickej inaktivácie tumor-supresorového génu *SMARCB1* [4,5]. *SMARCB1* je súčasťou SWI/SNF komplexu, ktorý sa podieľa na prestavbe chromatinu a následnej regulácii transkripcie mnohých génov [6]. Približne u 1/3 pacientov súvisí vznik rhabdoidného nádoru so zárodočnou mutáciou génu *SMARCB1*, čo je spájané so skorším nástupom a závažnejším priebehom ochorenia [7,8]. Priemerný vek pacientov so zárodočnými mutáciami *SMARCB1* a rhabdoidným nádorom je nižší (5 mesiacov) v porovnaní s pacientmi bez mutácie (18 mesiacov) [1]. Pacienti so zárodočnou mutáciou predstavujú vzácny, dominantne dedičný rhabdoidný predispozičný syndróm (RPS). Tento syndróm zahŕňa celé

spektrum nádorov (renálny a extrarenálny rhabdoidný nádor, karcinóm chorioidálneho plexu, centrálny PNET, meduloblastóm).

Väčšina prípadov zárodočných mutácií vzniká de novo alebo v dôsledku gonadálneho mozaicizmu, ktorý je zodpovedný za väčšinu familiárnych prípadov [1,9]. RPS sa vyznačuje vysokou penetranciou s vysokou mortalitou, preto je známych len veľmi málo familiárnych prípadov, a teda vzácne postihuje viac ako jednu generáciu [1,7,9,10].

Zvýšené riziko vzniku rhabdoidných nádorov môžu mať aj pacienti s familiárnou schwannomatózou, u ktorých bola taktiež zistená prítomnosť zárodočných mutácií génu *SMARCB1* [11–13]. Tieto rodiny majú mnohopočetné schwannómy alebo meningeómy bez prítomnosti rhabdoidných nádorov, výskyt je väčšinou v staršom detskom veku a v dospelosti.

Indikácia k vyšetreniu *SMARCB1* génu

Doposiaľ neboli stanovené žiadne diagnostické kritéria, avšak všetci pacienti s histopatologicky potvrdeným rhabdoidným nádorom bez ohľadu na vek by mali mať prevedenú molekulárno-genetickú analýzu na prítomnosť zárodočnej mutácie génu *SMARCB1*.

Korelácia genotypu a fenotypu

Pacienti so zárodočnou mutáciou môžu mať rôzny nástup ochorenia [14], ale aj variabilnú penetranciu a expresivitu [11–13,15,16]. „Frameshift“ a „nonsense“ mutácie sú spájané s rhabdoidnými nádormi a skorým nástupom ochorenia, naopak delécie celého génu sú spájané s neskorším nástupom ochorenia. „Splicing“, „missense“ a mutácie v 1 exóne sú detegované často, resp. takmer výlučne u pacientov so schwannomatózou [14].

Odporúčenia pre sledovanie a ďalšie možné profylaktické opatrenia

Špecifické kritéria pre sledovanie pacientov so zárodočnou mutáciou *SMARCB1* neboli stanovené. Prvotné vyšetrenia sa líšia podľa primárnej lokalizácie nádoru – pri RT lokalizovanom v CNS (obvykle v zadnej jame) sa využíva CT, MR

a u detí mladších ako jeden rok ultrazvuk cez okno veľkej fontanely. Súčasťou vstupného vyšetrenia je aj vyšetrenie lícivoru a orgánov najčastejšie postihnutých metastázami (pľúca, kosti, kostná dreň). U renálneho RT je metódou prvej voľby CT brucha, CT pľúc, CT CNS, scintigrafia skeletu a vyšetrenie kostnej drene. Ostatné vyšetrenia sú indikované na základe jednotlivých prípadov.

V liečbe je prvým krokom chirurgická liečba s cieľom radikálnej resekcie a odstránením nádoru. Ďalšia liečba je vedená podľa jednotlivých protokolov, postavených na medzinárodnej úrovni, a líši sa podľa primárnej lokalizácie RT (renálne, extrarenálne, CNS). Liečba je vždy komplexná a vzhľadom k raritému výskytu, finančnej náročnosti diagnostických postupov i samotnej liečby musí byť centralizovaná v komplexných centrách detskej onkológie (KDO FN Brno a KDHO Praha Motol).

U zdravých nosičov zárodočnej mutácie génu *SMARCB1*, vo veku 0–1 rokov, sa odporúča ultrazvuk brucha (so zameraním na obličky) v 2–3mesačných intervaloch a ultrazvuk hlavy v mesačných intervaloch. Vo veku 1–4 rokov sa interval vyšetrenia predlžuje na 6 mesiacov, rovnako pre ultrazvuk brucha, hlavy a miechy [17]. Hoci doposiaľ nebola publikovaná žiadna štúdia, ktorá by potvrdila prínos screeningu pacientov so zárodočnými mutáciami *SMARCB1*, agresívny priebeh ochorenia, vysoká penetrancia a relatívne časovo ohraničený vznik RT naznačuje, že takýto screening by mohol byť pre pacienta prospešný. Je predpoklad, že skorá detekcia ochorenia, umožňujúca včasnú zahájenú liečbu, môže zlepšiť celkové prežitie pacientov s RT.

Literatúra

1. Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM et al. Spectrum of *SMARCB1*/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(1): 7–15.
2. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 41(5): 1937–1948.
3. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg* 1996; 85(1): 56–65.
4. Biegel JA, Zhou JY, Rorke LB et al. Germ-line and acquired mutations of *INI1* in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res* 1999; 59(1): 74–79.
5. Sévenet N, Lellouch-Tubiana A, Schofield D et al. Spectrum of hSNF5/INI1 somatic mutations in human cancer and genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 1999; 8(13): 2359–2368.

6. Reisman D, Glaros S, Thompson EA. The SWI/SNF complex and cancer. *Oncogene* 2009; 28(14): 1653–1668.
7. Kordes U, Gesk S, Frühwald MC et al. Clinical and molecular features in patients with atypical teratoid rhabdoid tumor or malignant rhabdoid tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2010; 49(2): 176–181.
8. Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7641–7645.
9. Sévenet N, Sheridan E, Amram D et al. Constitutional mutations of the hSNF5/INI1 gene predispose to a variety of cancers. *Am J Hum Genet* 1999; 65(5): 1342–1348.
10. Janson K, Nedzi LA, David O et al. Predisposition to atypical teratoid/rhabdoid tumor due to an inherited INI1 mutation. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(3): 279–284.
11. Boyd C, Smith MJ, Kluwe L et al. Alterations in the SMARCB1 (INI1) tumor suppressor gene in familial schwannomatosis. *Clin Genet* 2008; 74(4): 358–366.
12. Hulsebos TJ, Plomp AS, Wolterman RA et al. Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. *Am J Hum Genet* 2007; 80(4): 805–810.
13. Swensen JJ, Keyser J, Coffin CM et al. Familial occurrence of schwannomas and malignant rhabdoid tumour associated with a duplication in SMARCB1. *J Med Genet* 2009; 46(1): 68–72.
14. Bourdeaut F, Lequin D, Brugières L et al. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res* 2011; 17(1): 31–38.
15. Bacci C, Sestini R, Provenzano A et al. Schwannomatosis associated with multiple meningiomas due to a familial SMARCB1 mutation. *Neurogenetics* 2010; 11(1): 73–80.
16. Hadfield KD, Newman WG, Bowers NL et al. Molecular characterisation of SMARCB1 and NF2 in familial and sporadic schwannomatosis. *J Med Genet* 2008; 45(6): 332–339.
17. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA et al. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr* 2011; 170(3): 285–294.

Hereditární difuzní karcinom žaludku

Hereditary Diffuse Gastric Cancer

Puchmajerová A.¹, Vasovčák P.¹, Macháčková E.², Foretová L.², Křepelová A.¹

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Hereditární difuzní karcinom žaludku je autozomálně dominantně dědičný nádorový syndrom s vysokým celoživotním rizikem karcinomu žaludku difuzního typu, zvýšené je významně i riziko nádorů prsu, především lobulárního typu. Hereditární difuzní karcinom žaludku (HDGC) je charakterizován pozdní diagnózou a špatnou prognózou. Průměrný věk manifestace HDGC je 38 let, s rozpětím 14–69 let. Odhadované celoživotní riziko rozvoje karcinomu žaludku do 80 let je u mužů 67 % a u žen 83 %. Mnoho rodin s HDGC má prokázanou germinální mutaci v genu pro E-cadherin (*CDH1*). V článku jsou popsány indikace k testování zárodečných mutací v genu *CDH1*, možnosti prediktivního testování příbuzných, návrhy preventivní péče včetně profylaktické gastrektomie, informace o preimplantační diagnostice.

Klíčová slova

difuzní karcinom žaludku – lobulární karcinom prsu – gen *CDH1* – profylaktická totální gastrektomie

Summary

Hereditary diffuse gastric cancer is an autosomal dominant syndrome with a high lifetime risk of diffuse gastric cancer and also a high risk of lobular breast carcinoma. Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is characterized by late presentation and a poor prognosis. The average age of onset of HDGC is 38 years, with a range of 14–69 years. The estimated lifetime risk of developing gastric cancer by age 80 is 67% for men and 83% for women. Many families with HDGC have germline mutations in the E-cadherin (*CDH1*) gene. We describe indication for genetic testing of germline mutations in *CDH1* gene, possibilities of predictive testing, preventive care, prophylactic gastrectomy and preimplantation diagnosis.

Key words

diffuse gastric cancer – lobular breast cancer – *CDH1* gene – prophylactic total gastrectomy

Zodpovědný gen: *CDH1* (chromozóm 16q22.1), gen kódující protein E-cadherin

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní

Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):

1. ÚBLG FN v Motole (MUDr. Anna Křepelová, CSc., anna.krepelova@fnmotol.cz) – mutační analýza genu *CDH1*.
2. Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOÚ Brno (RNDr. Eva Macháčková, Ph.D., emachack@mou.cz) – mutační analýza genu *CDH1*.
3. P&R LAB a. s., Nový Jičín, Laboratoř molekulární biologie (RNDr. Radmila Richterová, radmila.richterova@pr-lab.cz) – mutační analýza genu *CDH1*.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL), Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

This study was supported by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for conceptual development of research organisation 00064203 (University Hospital Motol, Prague, Czech Republic), by the European Regional Development Fund and by the Czech Republic's national budget (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Alena Puchmajerová
Ústav biologie a lékařské genetiky
Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: alena.puchmajerova@lfmotol.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 4. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

Charakteristika syndromu

Hereditární difuzní karcinom žaludku (HDGC) je predispozice k onemocnění difuzním karcinomem žaludku, málo diferencovaným adenokarcinomem. U hereditárního difuzního karcinomu žaludku ztráta E-cadherin proteinu vede k růstu jednotlivých nádorových buněk, které infiltrují žaludeční stěnu, aniž by tvořily solidní nádorovou masu, postupně se šíří pod histologicky normálně vypadající sliznicí, což vede k rozsáhlému ztlustění a rigiditě žaludeční stěny. Nejsou formované tumorózní masy na rozdíl od intestinálního typu. Maligní buňky mají charakteristický vzhled pečetního prstenu. To je způsobeno akumulací intracelulárního mucinu, která vede k odtlačení buněčného jádra na stranu. Difuzní karcinom žaludku se proto nazývá karcinomem z buněk pečetního prstenu či karcinomem izolovaných buněk.

Průměrný věk manifestace difuzního karcinomu žaludku je 38 let, s rozpětím 14–69 let. Většinou se karcinom u nosičů mutace genu *CDH1* objeví před 40. rokem života. Věk manifestace je inter- i intrafamiliárně variabilní. Kumulativní riziko karcinomu žaludku do 80 let je odhadem 67 % u mužů a 83 % u žen. Symptomy difuzního karcinomu žaludku jsou v časných stádiích onemocnění nespecifické. Jakmile se objeví specifické příznaky, postižení jedinci jsou již v pokročilém stadiu onemocnění. Symptomy v pozdním stadiu onemocnění zahrnují bolest břicha, nauzeu, zvracení, polykací problémy, pocit plnosti po jídle, ztrátu chuti k jídlu, ztrátu na váze, v dalším průběhu mohou být hmatné tumorové masy. Šíření či metastázy nádoru mohou vést k hepatomegalii, žloutence, ascitu, zlomeninám. Prognóza přežití závisí na době detekce karcinomu žaludku. Pokud je difuzní typ karcinomu žaludku detekován včas (než proroste žaludeční stěnu), pětileté přežití je u více než 90 % nemocných. Při diagnóze difuzního karcinomu žaludku v pozdním stadiu je pětileté přežití nižší než 20 % [1–4].

U nosičů mutace genu *CDH1* je zvýšené riziko i dalších malignit. Ženy s germinální mutací *CDH1* genu mají celoživotně zvýšené riziko lobulárního karcinomu prsu (39–52 %). Průměrný věk výskytu karcinomu prsu je 53 let [5,6].

Pro obě pohlaví se uvádí i zvýšené riziko kolorektálního karcinomu, histologicky definovaného jako karcinom z prstenčích buněk.

Indikace k vyšetření *CDH1* genu

Modifikovaná kritéria molekulárně-genetického testování [7]:

1. Dva případy karcinomu žaludku v rodině, u alespoň jednoho z nich difuzní typ karcinomu žaludku dg. před 50. rokem života.
2. Tři potvrzené případy difuzního karcinomu žaludku u prvo- nebo druhostupňových příbuzných bez ohledu na věk.
3. Solitární případ v rodině jedince se zjištěným difuzním karcinomem žaludku do 40 let.
4. Osobní nebo rodinná anamnéza difuzního typu karcinomu žaludku a lobulárního karcinomu prsu, jeden z nich dg. do 50 let.

Ke confirmaci diagnózy u pacienta s podezřením na karcinom žaludku je nutné:

- úplná osobní anamnéza;
- třígenerační rodokmen ke zjištění, zda se v rodině vyskytuje difuzní typ karcinomu žaludku, lobulární karcinom prsu a/nebo kolorektální karcinom z buněk tvaru pečetního prstenu;
- endoskopická biopsie k potvrzení diagnózy difuzního karcinomu žaludku nebo prekancerózních lézí u jednoho člena rodiny;
- molekulárně-genetické vyšetření genu *CDH1* ke stanovení, zda je přítomna germinální mutace genu *CDH1* u jedince s difuzním typem karcinomu žaludku či lobulárním karcinomem prsu.

Prediktivní testování asymptomatických dospělých členů rodiny je možné, pokud je v rodině identifikována kauzální mutace. Toto vyšetření je vhodné rodině nabídnout, neboť morbidita a mortalita mohou být redukovány časnou diagnózou a léčbou. De novo vzniklé mutace jsou vzácné. I když ani jeden z rodičů jedince s prokázanou mutací genu *CDH1* neonemocněl difuzním typem karcinomu žaludku, může být jeden z rodičů nosičem mutace. Vzhledem k neúplné penetranci by proto

mělo být provedeno molekulárně-genetické vyšetření obou rodičů.

Riziko pro sourozence závisí na výsledku genetického vyšetření rodičů probanda.

Testování asymptomatických jedinců je považováno za prediktivní testování, nikoli za diagnostické testování. Genetická konzultace s příbuznými s HDGC, kteří se chystají podstoupit prediktivní testování, by měla obsahovat podstatné otázky zahrnující:

- co ví jedinec, který se chystá k prediktivnímu testování, o HDGC;
- jaké jsou jeho důvody k testování;
- zda rozumí možnému riziku, že zdědil mutaci na základě rodinné anamnézy výskytu HDGC.

Během konzultace je nutné vysvětlení možností molekulárně-genetického vyšetření, rizika rozvoje karcinomu pro nosiče mutace v genu *CDH1*, vysvětlení doporučení screeningu karcinomu a profylaktického chirurgického zákroku, možného společenského dopadu pro pozitivně a negativně testované.

U 50–70 % rodin s hereditárním difuzním typem karcinomu žaludku je dědičná dispozice způsobena neznámým genetickým faktorem, v tomto případě prediktivní testování příbuzných není možné. Vzhledem k možnosti dalšího vyšetření v budoucnu by měla být uložena DNA postiženého jedince v bance.

Testování asymptomatických zdravotních jedinců mladších 18 let. Otázka testování těchto jedinců je sporná. Byly publikovány případy jedinců mladších 18 let, u kterých byl diagnostikován HDGC. Testování osob mladších 18 let vyžaduje citlivý a chápavý přístup klinického genetika vůči rodičům a dítěti. V rodinách s velmi časným výskytem HDGC je možné provést prediktivní testování již ve věku 16 let [8].

Prenatální vyšetření je technicky možné, pokud je v rodině známá kauzální mutace. Provádí se z DNA izolované z fetálních buněk získaných odběrem plodové vody (AMC) nebo odběrem choria (CVS). Rozhodnutí by mělo být ponecháno na rodičích, zda prenatální vyšetření a event. následné ukončení gravidity při průkazu mutace genu *CDH1* podstoupí.

Preimplantační genetická diagnostika (PGD) je možná v rodinách, kde je prokázána kauzální mutace genu *CDH1*. Je možné ji provést na vybraném pracovišti, kde se PGD provádí.

Terapie a prevence difuzního karcinomu žaludku

Doporučení aktualizovaná v roce 2010 [7].

Ke stanovení rozsahu onemocnění jsou doporučena:

- výchozí endoskopie k pátrání po makroskopickém tumoru;
- vyšetření nosičů mutace *CDH1* na přítomnost infekce *Helicobacter pylori* pro jeho schopnost způsobit hypermetylaci promotoru a jeho úlohu v karcinogenezi žaludečního karcinomu. Pokud je přítomen agresivní kmen HP a čeká se na výsledek testování nebo pacient odmítne gastrektomii, je indikována eradikace HP.

Léčba při manifestovaném karcinomu

Je nutná péče multidisciplinárního týmu skládajícího se z genetika, chirurga, gastroenterologa, patologa a dietetika.

Základem léčby karcinomu žaludku je jeho chirurgická resekce + adjuvantní terapie – chemoterapie a radioterapie. Postup záleží na rozsahu onemocnění, mnohdy je nález inoperabilní a následuje jen paliativní léčba! Bez ohledu na chirurgický postup při léčbě je účinnost chirurgické léčby nízká.

Doporučení ke sledování a další možná profylaktická opatření

Metodou volby u pozitivně prediktivně testovaných jedinců je profylaktická kompletní gastrektomie. V souvislosti s profylaktickou kompletní gastrektomií je nutné vždy počítat s 1% rizikem mortality a 100% rizikem morbidit, které zahrnuje jak bezprostřední pooperační komplikace, tak i dlouhodobé problémy. Mezi komplikace patří urychlení střevní pasáže, dumping syndrom (nevolnost po jídle, pocit slabosti), průjem, změna stravovacích návyků, úbytek na váze. Kromě toho zvyšuje riziko malabsorpce s celkovými projevy, malabsorpce vede k osteoporóze, osteomalacii, podvýživě, stejně jako je popsáno u osob s karcinomem žaludku. Je proto nutné, aby interdisciplinární tým zahrnující chirurga,

gastroenterologa a dietetika zajistil předoperační a pooperační péči pro jednotlivce, u kterých je gastrektomie prováděna. Tento tým by měl konzultovat s osobou, u které je plánována gastrektomie, rizika a přínosy operace, zvážit rizika vzhledem k věku jedince. V rodinách, kde se vyskytuje karcinom žaludku, je při plánování profylaktické gastrektomie nutné posuzovat individuálně každý případ. Vzhledem k výživovým důsledkům není vhodné provádět gastrektomii u jedinců, kde není dokončen růst [9].

Možnosti preventivního sledování

U jedinců s prokázanou mutací genu *CDH1*, kteří nejsou připraveni podstoupit profylaktickou kompletní gastrektomii nebo kteří ji odmítají, je doporučeno provádět každých 6–12 měsíců ezofago-gastroduodenoskopii s mnohočetnými namátkovými biopsiemi žaludku. Tento screening by měl být započat o 5–10 let dříve, než byla nejčasnější diagnóza karcinomu žaludku v rodině. Pokud biopsie prokazuje difuzní typ karcinomu žaludku, je doporučeno ihned provést kompletní gastrektomii.

Efekt samostatné endoskopie k detekci časných stadií karcinomu žaludku nebyl prokázán. Endoskopie umožňuje přímou kontrolu a biopsii podezřelých ložisek, ale difuzní typ karcinomu žaludku je obtížné detekovat v časném, léčitelném stadiu, protože ložiska se šíří podslizničně, spíše než jako exofyticky rostoucí nádorové masy. Problémem je obtížná detekce podslizničních lézí při makroskopicky normálním vzhledu sliznice.

Chromoendoskopie zvyšuje šanci na časnou detekci karcinomu žaludku. Při gastroskopii se nanese na sliznici barevná sloučenina (např. indigokarmín), která znázorní slizniční reliéf nebo je vyčítávána některými buňkami sliznice, které zabarví. Tímto vyšetřením by bylo možné upozornit na ložisko a zvýšit pravděpodobnost detekce karcinomatózního fokusu. Z podezřelých míst lze poté odebrat kličkami malou část tkáně a odeslat na histologické vyšetření. Chromoendoskopii jsou detekovatelné fokusy velikosti 4–10 mm [10,11].

Endoskopické ultrazvukové vyšetření je důležité k detekci a stanovení sta-

dia karcinomu žaludku, není ale vhodné k detekci prekanceróz.

Další možné diagnostické metody využívané v gastroenterologii: vyšetření stolice na okultní krvácení nemá vzhledem k nulové zachytivosti význam, další metody využívají PET scan a břišní CT. Žádná z vyšetřovacích metod ale nedetekuje spolehlivě časně stadium difuzního karcinomu žaludku. Ve většině případů je tento typ karcinomu žaludku detekován v nevyléčitelném stadiu. Vzorky získané při profylaktické gastrektomii od asymptomatických jedinců s germinální mutací genu *CDH1* ukazují skryté onemocnění při mikroskopické analýze, i když každý z těchto jedinců měl normální výsledky screeningových testů provedených před chirurgickým zákrokem.

Z toho vyplývá: Jediným spolehlivým preventivním opatřením u nosičů mutace genu *CDH1* je profylaktická kompletní gastrektomie.

Profylaktická opatření pro extragastrické karcinomy

Detekce lobulárního karcinomu prsu u žen

Všechny rizikové ženy by měly podstoupit screeningové vyšetření prsou, které odpovídá preventivnímu sledování jako u BRCA-pozitivních žen [12]. Tento screening by měl být zahájen ve 35 letech nebo o 5–10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu prsu v rodině.

Sledování zahrnuje:

- samovyšetření prsů 1× měsíčně od 18 let,
- kontrola prsou klinikem 1× za 6 měsíců,
- UZ vyšetření střídavě s MR prsů po 6 měsících.

Lobulární karcinom prsu je většinou obtížně detekovatelný klinickým vyšetřením a mamografií, MR je v detekci lobulárního karcinomu prsu senzitivnější.

U žen, nosiček germinální mutace genu *CDH1*, by měla být zvažována profylaktická mastektomie.

Detekce kolorektálního karcinomu

Kolonoskopie každých 3–5 let s počátkem od 40 let nebo o 10 let dříve, než byl nejdříve detekován kolorektální karcinom v rodinách, kde byl zjištěn

difuzní karcinom žaludku a karcinom kolorekta.

Gravidita po profylaktické gastrektomii

Studie těhotenství žen po profylaktické gastrektomii ukazuje na normální průběh těhotenství ukončený porodem zdravého dítěte [13].

Literatura

1. Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC). GeneReviews; Last Update: June 21, 2011.
2. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007; 297(21): 2360–2372.
3. Lynch HT, Grady W, Suriano G et al. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol* 2005; 90(3): 114–133.
4. Lynch HT et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer, Diagnosis, Genetic Counseling, and Prophylactic Total Gastrectomy. Available at: www.interscience.wiley.com.
5. Masciari S, Larsson N, Senz J et al. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet* 2007; 44(11): 726–731.
6. Schrader KA, Masciari S, Boyd N et al. Germline mutations in CDH1 are infrequent in women with early-onset or familial lobular breast cancers. *J Med Genet* 2011; 48(1): 64–68.
7. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D et al. International Gastric Cancer Linkage Consortium; Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47(7): 436–444.
8. Mayrbaeurl B, Keller G, Schauer W et al. Germline mutation of the E-cadherin gene in three sibling cases with advanced gastric cancer: clinical consequences for the other family members. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(3): 306–310.
9. Norton JA, Ham CM, Van Dam J et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007; 245(6): 873–879.
10. Shaw D, Blair V, Framp A et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005; 54(4): 461–468.
11. Barber ME, Save V, Carneiro F et al. Histopathological and molecular analysis of gastrectomy specimens from hereditary diffuse gastric cancer patients has implications for endoscopic surveillance of individuals at risk. *J Pathol* 2008; 216(3): 286–294.
12. Plevová et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): 8–11.
13. Kaurah P, Fitzgerald R, Dwerryhouse S et al. Pregnancy after prophylactic total gastrectomy. *Fam Cancer* 2010; 9(3): 331–334.

Syndróm konštitučného deficitu mismech opravného systému (CMMR-D) – kazuistika rodiny s bialelickou *MSH6* mutáciou

Constitutional Mismatch Repair-Deficiency Syndrome (CMMR-D) – a Case Report of a Family with Biallelic *MSH6* Mutation

Ilenčíková D.

II. detská klinika, LF UK a DFNSP Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Práca podáva prehľadné informácie o novom recesívne dedičnom syndróme, ktorý je charakteristický vývojom malignít v detskom veku. So vznikom tohto syndrómu, nazývaného Syndróm konštitučného deficitu mismech opravného systému (CMMR-D), sa spájajú bialelické mutácie v génoch, ktoré sú v heterozygotnom stave zodpovedné za vznik Lynchovho syndrómu (Dedičný nádor hrubého čreva bez polypózy – HNPCC). Bialelické zárodočné mutácie génov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* and *PMS2* pri CMMR-D sú charakterizované zvýšeným rizikom hematologických malignít, atypických nádorov mozgu a včasným nástupom nádorov hrubého čreva. Sprievodným prejavom ochorenia je výskyt kožných makúl s difúznymi okrajmi a nerovnomernou pigmentáciou, podobných Café au lait škvrnám u neurofibromatózy 1. Práca predstavuje kazuistiku rodiny s CMMR-D, u ktorej bola objavená homozygotná mutácia *MSH6* génu vedúca k vývoju gliomatózy mozgu a T-ALL u 11-ročného dievčatka a glioblastoma multiforme u jej 10-ročného brata. Oba mozgové tumory mali rýchlu progresiu ochorenia. Literárna rešerš mozgových tumorov u detí z CMMR-D rodín poukazuje na rezistenciu týchto mozgových tumorov voči liečbe a skorú smrť u detí. Preto táto práca upozorňuje na dôležitosť skoraj identifikácie pacientov s CMMR-D syndrómom. Jednak z hľadiska včasného zahájenia screeningového programu, ako aj skoraj chirurgickej intervencie.

Kľúčové slová

syndróm konštitučného deficitu mismech opravného systému (CMMR-D) – *MSH6* – high-grade mozgové tumory – T-bunkový lymfóm v detskom veku

Summary

This work gives comprehensive information about new recessively inherited syndrome characterized by development of childhood malignancies. Behind this new described syndrome, called Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome (CMMR-D), there are biallelic mutations in genes, which cause adult cancer syndrom termed Lynch syndrom (Hereditary non-polyposis cancer syndrom-HNPCC) if they are heterozygous mutations. Biallelic germline mutations of genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* and *PMS2* in CMMR-D are characterized by increased risk of hematological malignancies, atypical brain tumors and early onset of colorectal cancers. An accompanying manifestation of the disease are skin spots with diffuse margins and irregular pigmentation reminiscent of Café au lait spots of NF1. This paper reports a case of a family with CMMR-D caused by novel homozygous *MSH6* mutations leading to gliomatosis cerebri, T-ALL in an 11-year-old female and glioblastoma multiforme in her 10-year-old brother, both with rapid progression of the diseases. A literature review of brain tumors in CMMR-D families shows that they are treatment-resistant and lead to early death. Therefore, this work highlights the importance of early identification of patients with CMMR-D syndrome – in terms of initiation of a screening program for early detection of malignancies as well as early surgical intervention.

Key words

constitutional mismatch repair-deficiency syndrome (CMMR-D) – *MSH6* – high-grade brain tumors – childhood T-NHL

Autor deklaruje, že v súvislosti s predmetom studie nemá žiadne komerčné zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Denisa Ilenčíková, PhD.

II. detská klinika
LF UK a DFNSP Bratislava
Limbová 1
833 40 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: denisa.ilencikova@dfnsp.sk

Obdrženo/Submitted: 24. 4. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

Úvod

Opravný systém pre chybné spárované bázy (ang. MisMatch Repair – MMR) zabezpečuje integritu genómu a gény *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2* zohrávajú v tomto procese kľúčovú úlohu. MMR systém koriguje chybné spárované bázy, ktoré vznikajú počas replikácie DNA [1,2]. Tento systém je okrem opravy chybné spárovaných báz zapojený aj do celulárnej odpovede voči mnohým agensom, ktoré poškadzujú DNA a tiež do prestavby imunoglobulínov [3]. Heterozygotné zárodočné mutácie v génoch *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2* sú kauzálné asociované so vznikom Lynchovho syndrómu (LS), ktorý predstavuje autozómovo-dominantné dedičné nádorové ochorenie, známe aj pod názvom Dedičný nádor hrubého čreva a konečníka (HNPCC). Ochorenie sa prejavuje vznikom nádoru kolorekta, maternice, žalúdka a iných malignít v tretej až piatej dekáde života. Tumory asociované s LS sa prejavujú po strate funkcie „wild type“ (alely divého typu) u horeuvedených MMR génov a prítomnosťou mikrosatelitovej instability [4].

U jedincov s bialelickou zárodočnou mutáciou v MMR génoch vzniká zriedkavé ochorenie, ktoré bolo prvýkrát rozpoznané v roku 1999 [5]. Z historického pohľadu výskyt skorého nástupu nádoru hrubého čreva, lymfómov, leukémií a znakov neurofibromatózy, podnietili Bandipalliam et al [6] v roku 2005 pomenovať ochorenie „CoLoN“ syndróm (Co – kolon, Lo – lymfómy a N – neurofibromatóza). V roku 2007 bolo Feltonom et al [7] nazvané Lynchov syndróm III, keďže sa

u pacientov manifestovali nádory charakteristické pre Lynchov syndróm typu I a II. Skupina nemeckých autorov Krüger et al [8] mu priradila názov „Syndróm detských malignít“. Posledne bolo ochorenie pomenované podľa genetického mechanizmu svojho vzniku a dostalo na prvý pohľad značne krkolomný názov „Syndróm konštitučného deficitu Mismech opravného systému – CMMR-D“ [9]. Doterajšie poznatky z 89 rešeršovaných publikácií o 92 pacientoch s CMMR-D za posledných 12 rokov charakterizujú ochorenie podľa hlavných rozpoznávacích znakov nasledovne [2]:

1. viacpočetné „Café au lait“ makuly (CALM),
2. malignity iné ako pri neurofibromatóze typ I (NF1),
3. včasný výskyt malignity,
4. špecifická genealógia,
5. molekulovo-geneticky potvrdená bialelická zárodočná mutácie v MMR génoch.

1. Viacpočetné „Café au lait“ makuly

Kožné hyperpigmentácie sa podobajú „café au lait“ makulám u neurofibromatózy 1 (obr. 1A). Na rozdiel od NF1 makúl sa u detí s CMMR-D syndrómom nachádzajú na koži difúzne, neostro ohraničené okraje a nerovnomerná pigmentácia makúl, ako je to zobrazené na obr. 1B. U CMMR-D syndrómu sa spolu s hyperpigmentovanými ložiskami vyskytujú často aj hypopigmentované ložiská (obr. 1C).

2. Malignity iné ako pri NF1

CMMR-D vykazuje v porovnaní s NF1 rozdielne spektrum malignít. Z hemato-

logických malignít u CMMR-D prevažujú lymfómy, z nádorov mozgu astrocytomy, glioblastomy a solidné tumory sú charakteristické pre LS. Pričom u NF1 z hematologických malignít sú najčastejšie zastúpené Juvenilná myelomonocytová leukémia, z nádorov mozgu gliómy a zo solidných nádorov neurofibrosarkómy a rhabdomyosarkómy [10].

3. Včasný výskyt malignity

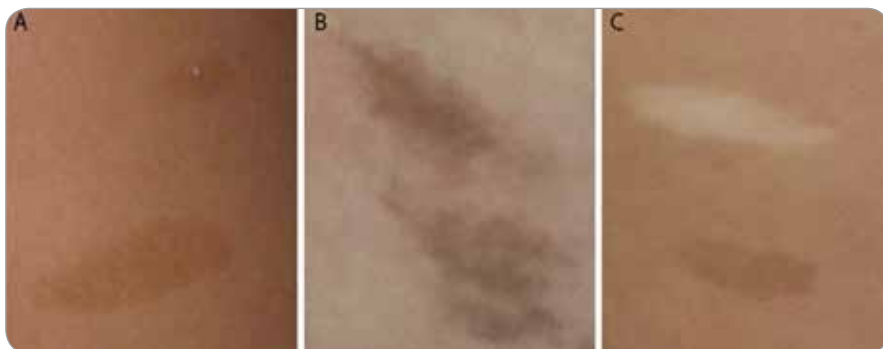
Výskyt prvých malignít (nádory mozgu, leukémie) je pre ochorenie charakteristický už od 2. roku života a rovnako vznik ďalších typov nádorov so zvyšujúcim sa vekom. Pre CMMR-D sú rozpoznávacím znakom viacpočetné malignity u pacienta. Tumory, ktoré sú asociované s Lynchovým syndrómom, sa vyskytujú často v súrodeneckej línii a v mladom veku.

4. Špecifická genealógia

Výskyt viacerých malignít u pacienta a jeho súrodencov, asociovaných s tumormi charakteristickými pre Lynchov syndróm s výskytom v rannom detskom veku poukazujú pri CMMR-D syndróme na autozómovo recesívny typ dedičnosti. Pri genealogickom vyšetrení je dôležité upriamiť pozornosť aj na vylúčenie prípadnej konsangvinity, ktorá zvyšuje pravdepodobnosť identifikácie CMMR-D syndrómu.

Súhrnná práca Wimmer a Kratz sumarizuje informácie o genotypovo-fenotypových koreláciách u pacientov s CMMR-D syndrómom (tab. 1) [10]. Väčšina pacientov s bialelickou mutáciou v géne *MLH1* a *MSH2* umiera na hematologické malignity alebo nádory mozgu v prvej dekáde života [10]. Naproti tomu pacienti s bialelickou mutáciou v géne *PMS2* a *MSH6* vyvíjajú najčastejšie mozgové tumory (55 %) a hematologické malignity (29 %) v prvej dekáde života a LS-asociované tumory (kolorektum a maternica) majú nástup vývoja v druhej až tretej dekáde života [10]. Analýzy in vitro ukázali, že niektoré liečivá, ako napríklad monofunkčné metylačné agensy, sú menej efektívne pri liečbe MMR deficientných bunkových línii [11,12].

Na príklade troch detí z jednej rodiny, z ktorých všetky boli nositeľia bialelickej mutácie v géne *MSH6*, pričom dve vy-



Obr. 1A. Pravidelné okraje a pravidelne rozložená pigmentácia u dieťaťa s NF1; 1B. Hyperpigmentácie s difúznymi okrajmi a nepravidelnou pigmentáciou u dieťaťa s CMMR-D syndrómom; 1C. Hyper- a hypopigmentované kožné makuly u dieťaťa s CMMR-D syndrómom.

Tab. 1. Podiel mutácií v génoch *MLH1/MSH2* a *MSH6/PMS2* na vzniku a spektre malígnych tumorov.

	Pacienti (rodiny)	Hematologické malignity	Mozgové tumory	LS asociované malignity (kolorektálne tumory, karcinóm maternice)	Iné	Medián veku v čase diagnózy primárneho tumoru
<i>MLH1</i>	12 (8)	5 (42 %)	3 (25 %)	4 (33 %)	3 (25 %)	5 r. (1–35 r.)
<i>MSH2</i>	8 (4)	6 (75 %)	1 (12,5 %)	2 (25 %)	–	2,5 r. (0,4–12 r.)
<i>MLH1/MSH2</i>	20 (12)	11 (55 %)	4 (20 %)	6 (30 %)	3 (15 %)	3,5 r. (0,4–35 r.)
<i>MSH6</i>	13 (9)	4 (31 %)	8 (61,5 %)	8 (61,5 %)	–	9 r. (2–31 r.)
<i>PMS2</i>	42 (24)	12 (29 %)	24 (57 %)	27 (64 %)	4 (9,5 %)	9,5 r. (1–28 r.)
<i>MSH6/PMS2</i>	55 (33)	16 (29 %)	32 (58 %)	35 (64 %)	4 (7 %)	9 r. (1–31 r.)

vinuli infaustné malígne ochorenie, by sme chceli demonštrovať diagnostický postup a pragmatické preventívne odporúčania pre deti s CMMR-D.

Kazuistika

Predstavujeme rodinu s tromi postihnutými deťmi, ktoré sa zúčastnili genetickej konzultácie u toho istého klinického genetika a lekára. Dievčatko v 11. roku života (obr. 2, v rodokmeni IV-2), pochádzajúce z konsangvinného rómskeho manželstva, bolo odoslané na genetickú konzultáciu pri diagnostikovanom nádore mozgu s početnými kožnými hyperpigmentáciami typu „*café au lait*“, avšak bez ďalších príznakov neurofibromatózy typ I. CT a MR mozgu odhalili veľký tumorózny útvar v pravej he-

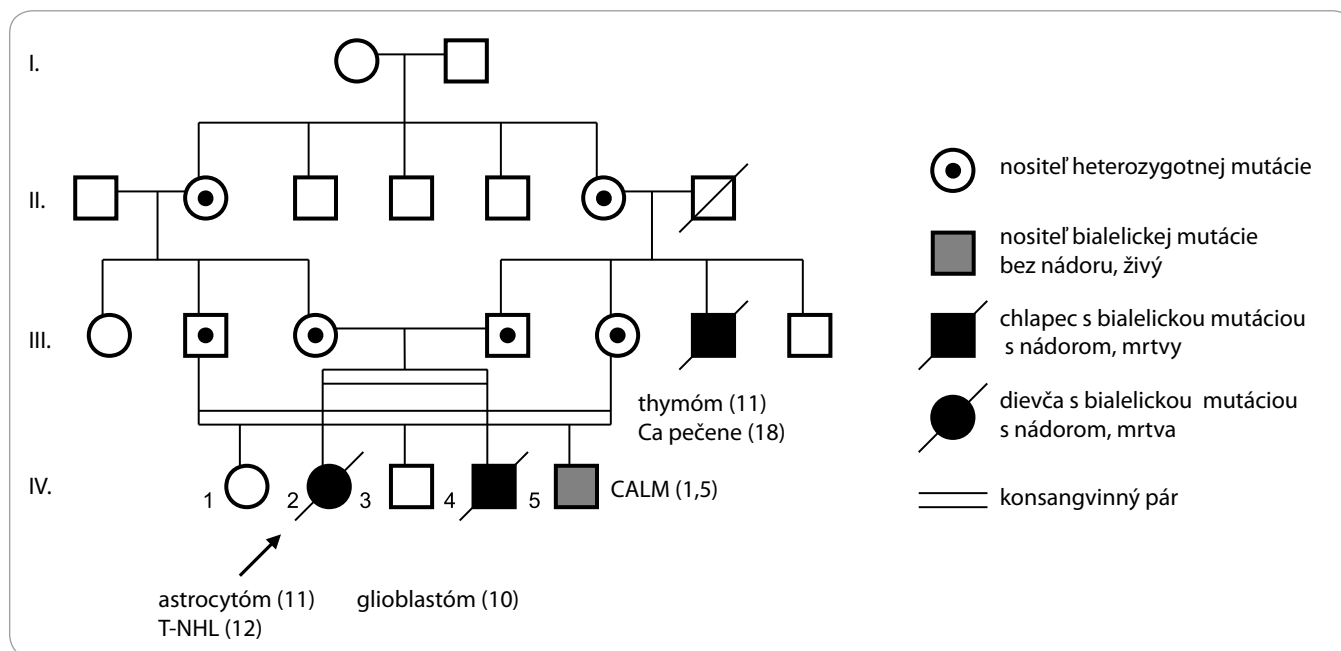
misfére vo fronto-temporo-parietálnej oblasti. Stereotaxická biopsia bola vykonaná s diagnózou fibrilárny astrocytóm II. stupňa. Nasledovala chemoterapeutická liečba podľa protokolu POG 9233/34 pre low-grade nádory centrálného nervového systému a ožiarenie neurokránie s celkovou dávkou 54 Gy.

O mesiac neskôr si sťažovala na dýchavičnosť, kašeľ a horúčku. RTG vyšetrenie zobrazilo fluidotorax na pravej strane s rozšíreným mediastínom. Histológia poukázala na lymfoblastický T-NHL lymfóm, trepanobiopsia kostnej drene bola infiltrovaná v rozsahu do 10 %. Pacientka podstúpila liečbu protokolom EURO-LB 2002.

Kontrolné CT mediastína a MR mozgu po prvej časti liečebného protokolu po-

ukázali na redukciu tumorovej masy. Pôvodná histológia tumoru mozgu (fibrilárny astrocytóm II. stupňa) bola však najprv hodnotená podľa staršej klasifikácie a v čase publikácie bola prehodnotená podľa novej WHO klasifikácie. Histologická diagnóza bola definitívne stanovená ako gliomatosi cerebri III. stupňa. Približne v polovici plánovanej terapie pacientka začala trpieť bolesťami hlavy a zvracaním. MR ukázalo na novú nádorovú ložisku v mozgu v ľavej hemisfére.

Biopsiou bol zistený anaplastický astrocytóm III. stupňa, ktorý bol chirurgicky odstránený. K udržiavacej liečbe pre T-NHL podľa HIT-AGG-2007 protokolu, bol pridaný temozolomid, používaný v liečbe „high-grade“ CNS nádorov.

Obr. 2. Rodokmeň rodiny s bialelickou mutáciou v géne *MSH6*.

rov. O tri mesiace neskôr kontrolné CT mozgu poukázalo na významnú progresiu nádorovej masy v mozgovom tkanive a pacientka umrela na progresiu ochorenia. Imunohistochemické vyšetrenie astrocytému a T-NHL ukázalo normálne farbenie MLH1 a MSH2 a PMS2 proteínov, avšak absenciu MSH6 exprese. Molekulárna analýza mikrosatelitovej instability (MSI) v nádorovom tkanive bola vykonaná pomocou markerov pre hodnotenie MSI v kolorektálnom karcinóme (BAT26, BAT25, NR-21, NR-24, MONO-27). Výsledok bol pozitívny, MSI-L v BAT26 mikrosatelitnom markere.

Priame sekvenovanie identifikovalo mutáciu v géne *MSH6* c.3261insC (p.F1088LfsX5) v homozygotnej forme. Sekvenčná analýza génu *MSH6* zistila inzerciu C na pozíciu 3261, v kodóne 1088 v exóne 5. Táto mutácia bola v heterozygotnej forme popísaná Ollikainen et al [13] v asociácii s neskorším nástupom karcinómu endometria a absenciou rakoviny hrubého čreva v rodine s Lynchovým syndrómom.

Brat tejto pacientky (obr. 2, v rodokmeni IV-4) bol odoslaný na genetickú konzultáciu po stanovení diagnózy nádoru u sestry a CT mu bol diagnostikovaný mozgový nádor – glióm. Molekulovo-genetickým vyšetrením sa potvrdila identická homozygotná mutácia v géne *MSH6* ako u jeho sestry. Mal niekoľko *Café au lait* makúl na oboch nohách a na hrudníku. MRI mozgu odhalilo tumorovú masu v ľavej temporoparietálnej oblasti a biopsia potvrdila diagnózu glioblastóm multiforme. Chlapec podstúpil chirurgickú resekciu a chemoterapiu temozolomidom podľa HIT-AGG-2007 protokolu. O 4 mesiace po diagnostikovaní ochorenia pacient umrel vo veku 11 rokov pre progresiu glioblastómu do pravej mozgovej komory.

1,5-ročný chlapec (obr. 2, v rodokmeni IV-5) je dieťa z druhého príbuzenského páru tej istej rodiny s *Café au lait* makulami na trupe, horných a dolných končatinách, charakteristickými pre CMMR-D. U tohto dieťaťa bola potvrdená rovnaká zárodočná mutácia v homozygotnom stave. Jeho rodičia sú prvostupňoví pokrvní príbuzní (bratanec a sesternica), rovnako ako u rodičov

hore popísaných súrodencov. Rodičia prvého súrodeneckého páru, ako aj rodičia tohto chlapčeka, pochádzajú z veľkej rodiny bez výskytu nádoru hrubého čreva alebo maternice. Výnimkou je otcov strýko, ktorý mal viac kožných hyperpigmentácií a bol mu diagnostikovaný thymóm vo veku 15 rokov. V priebehu liečby mu bol zistený nádor pečene a vo veku 18 rokov ochoreniu podľahol. Následne bolo požadované genetické testovanie identifikovanej zárodočnej mutácie u všetkých pokrvne príbuzných. Rodičia z oboch manželských párov sú nositeľmi heterozygotnej mutácie, avšak doposiaľ všetci odmietli preventívny program pre Lynchov syndróm pozostávajúci predovšetkým z ročných kolonoskopií a vyšetrenia endometria maternice u žien.

Diskusia ku kazuistike

Konštitučné bialelické mutácie v géne *MSH6* boli doposiaľ popísané u 19 osôb z 12 rodín. U 11 osôb boli prítomné len tumory CNS, pričom medián veku pri stanovení diagnózy bol 8 rokov [14–18]. Päť z týchto osôb vyvinulo druhú hematologickú malignitu alebo LS-asociované tumory. Mutácia v c.3261insC *HMSH6* bola už objavená v heterozygotnej forme u jednej rodiny [13], v ktorej všetci nositelia mutácie vyvinuli nádor hrubého čreva alebo endometria vo veku 50–60 rokov.

V popísanej rodine nie je doposiaľ evidencia žiadneho nádorového ochorenia u rodičov ani starých rodičov, takže predpokladáme, že táto mutácia v heterozygotnom stave má nízku penetranciu. Táto skutočnosť u dospelých silne kontrastuje s vývojom mozgových nádorov a T-NHL u ich detí s homozygotnou mutáciou. Interval od diagnózy druhého CNS nádoru u dievčatka po obdobie jej smrti a od diagnózy prvého nádoru u jej brata k jeho smrti bol napriek intenzívnej liečbe veľmi krátky – 4 mesiace. Za normálnych okolností detí s high-grade CNS tumormi a mutáciou v géne *HMSH6* prežívajú pri hoρευvedenej liečbe 12–24 mesiacov [20]. Preto predpokladáme spojitosť veľmi agresívneho priebehu ochorenia a vývoj na liečbu rezistentných nádorov mozgu u detí s mutáciou *MSH6*.

V literatúre bolo doposiaľ opísaných len málo prípadov detí s bialelickou mutáciou v niektorom z MMR génov zahrmeraných na detailný popis priebehu ochorenia a liečbu pacienta, preto sa po takýchto prácach zvyšuje dopyt. Prezentovaná kazuistika má prispieť k lepšiemu pochopeniu a zlepšeniu štandardnej terapie u high-grade CNS nádorov u detí s CMMR-D syndrómom.

Odporúčania pre klinický manažment

Preventívny program pre rodičov (heterozygotov) je zostavený podľa medzinárodných odporúčaní pre Lynchov syndróm [21]. Avšak u detí (homozygotov) je ťažké zostaviť súbor preventívnych vyšetrení. Doposiaľ u nich neexistujú senzitivné a pragmatické odporúčania, nakoľko sa u nich môže objaviť široké spektrum nádorových ochorení, a to už od 2. roku života spolu s rizikom vzniku sekundárnych malignít.

Z literárnych rešerší a klinických skúseností sa pre nositeľov bialelickej mutácie v niektorom z MMR génov už od dvoch rokov odporúčajú pravidelné klinické vyšetrenia pozostávajúce z vyšetrenia krvného obrazu, sledovania hladiny imunoglobulínov, ročnej magnetickej rezonancie mozgu a kolonoskopie [2]. Cieľom tohto odporúčania je včasné odhalenie malígneho ochorenia a zahájenie chirurgickej či chemoterapeutickej liečby. Toto opatrenie by malo zabezpečiť zníženie úmrtnosti detí s CMMR-D.

Diferenciálna diagnostika

Čo sa týka diferenciálnej diagnostiky CMMR-D syndrómu, fenotypovo podobné genetické ochorenie so zvýšeným rizikom malignity (5–10 %) a prítomnosťou „café au lait“ je **neurofibromatóza 1 (NF 1)**. Vzhľadom na incidenciu 1 : 3 000 živorodených patrí medzi najčastejšie monogénovo podmienené ochorenie s predispozíciou k malignite, kde sú CAL makuly hlavným príznakom klinického spektra ochorenia. Podľa diagnostických kritérií je podmienkou pre stanovenia diagnózy prítomnosť minimálne 2 zo 7 príznakov [23].

Je spôsobená mutáciou, ktorá inaktívuje gén *NF1*, ktorý je mapovaný v oblasti 17q11.2 a skladá sa z 60 exónov. Proteínový produkt tumorsupresoro-

vého *NF1* génu je neurofibromín, ktorý funguje ako negatívny regulátor Ras protoonkogénu. Na Slovensku sa molekulovo-genetické vyšetrenie realizuje v spolupráci Laboratória klinickej a molekulovej genetiky 2. detskej kliniky LF UK a DFNSP a Oddelenia molekulárnej biológie, Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave použitím štandardného protokolu založeného na vyšetrení mRNA [23]. Výhodou tejto diagnostickej metódy je vysoký zachyt patognomických mutácií.

Diferenciálna diagnostika NF1 patrí bezpochyby do rúk odborníka. Najčastejšie je potrebné uvažovať o **neurofibromatóze typu 2**. Vzhľadom na frekvenciu 1 : 40 000 je menej častá. Hlavnou diagnostickou známkou je bilaterálny tumor VIII. hlavového nervu (vestibulárny schwanóm, predtým neurinóm akustiku), manifestujúci sa v 95 % prípadov do 30. roku života. CAL makúl pribúdajúcich od detstva býva podstatne menej. Dokázala sa kauzálna súvislosť s mutáciou tumorsupresorového génu lokalizovaného na chromozóme 22q, ktorého produktom je merlín.

U **Watsonovho syndrómu (WS)** je prítomnosť CAL makúl asociovaná s pulmonálnou valvulárnou stenózou, nízkym vzrastom a makrocefaliou. Keďže sa u niektorých pacientov zistila mutácia *NFI* génu, vznikol predpoklad, že Watsonov syndróm a neurofibromatóza 1 sú alelické ochorenia. V oblasti 17q však existuje séria susediacich génov pre pulmonálnu stenózu, neurokutánne anomálie, nízky vzrast a mentálnu retardáciu, ktoré podporujú hypotézu jeho vzniku ako syndrómu naliehajúcich génov [24].

V ostatnom čase Brems et al [25] identifikovali ako prví u pacientov s fenotypom podobným NF1 mutáciu v inom géne (*SPRED1*) nachádzajúcom sa v lokuse 15q25 a nazvali ho **NF1 like syndróm (NF1 like)**. Niektorí z nich mali dysmorfriu tváre podobnú Noonanovej syndrómu, kongenitálne VVCH srdca a problémy s učením. Doterajšie publikované prípady vykazovali autozómovo dominantný typ dedičnosti [25].

Záver

Pod klinickým obrazom *Café au lait* makúl na koži dieťaťa sa môže skrývať závažná forma dedičného ochorenia s malignitami – CMMR-D syndróm. Precízna klinická diagnostika a cieľená detekcia asociovaných príznakov s využitím tímu odborníkov, napr. v oblasti dermatológie, pediatrie, klinickej genetiky, onkológie, neurológie, rádiológii umožňuje včasné rozpoznanie dedičného ochorenia s rizikom malignity a zabezpečiť čo najoptimálnejší manažment zdravotnej starostlivosti [2,20,22,26]. Na príklade hore uvedenej kazuistiky je možné skonštatovať, že klinická diagnostika syndrómov s CAL makulami, veľmi podobných NF1, napr. Watsonovho, NF1-like syndrómu a Syndrómu konštitučného deficitu mismeč opravného systému si vyžaduje klinické skúsenosti [22,26]. K exaktnej diagnóze významne prispieva klinický genetik, ktorý indikuje použitie adekvátnych genetických testov na úrovni DNA. Práve včasná identifikácia heterozygotov/homozygotov ochorení s vysokým rizikom malígnych nádorov pomáha optimalizovať ich prevenciu, liečbu a ďalšiu starostlivosť [27].

Literatúra

- Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(5): 335–346.
- Wimmer K, Kratz CP. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica* 2010; 95(5): 699–701.
- Gardès P, Forveille M, Alyanekian MA et al. Human MSH6 deficiency is associated with impaired antibody maturation. *J Immunol* 2012; 188(4): 2023–2029.
- Ilenčíková D, Bartošová Z, Babál P. Lynchov syndróm – novinky v diagnostike a liečbe. *Onkologia* 2010; 5(2): 70–76.
- Ricciardone MD, Ozcelik T, Cevher B et al. Human MLH1 deficiency predisposes to hematological malignancy and neurofibromatosis type 1. *Cancer Res* 1999; 59(2): 290–293.
- Bandipallam P. Syndrome of early onset colon cancers, hematologic malignancies & features of neurofibromatosis in HNPCC families with homozygous mismatch repair gene mutations. *Fam Cancer* 2005; 4(4): 323–333.
- Felton KE, Gilchrist DM, Andrew SE. Constitutive deficiency in DNA mismatch repair: is it time for Lynch III? *Clin Genet* 2007; 71(6): 499–500.
- Krüger S, Kinzel M, Walldorf D et al. Homozygous PMS2 germline mutations in two families with early-onset hematological malignancy, brain tumours, HNPCC-associated tumours, and signs of neurofibromatosis type 1. *Eur J Hum Genet* 2008; 16(1): 62–72.
- Scott RH, Mansour S, Pritchard-Jones K et al. Medulloblastoma, acute myelocytic leukemia and colonic carcinomas in a child with biallelic MSH6 mutations. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(2): 130–139.
- Wimmer K, Etzler J. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome: have we so far seen only the tip of an iceberg? *Hum Genet* 2008; 124(2): 105–122.
- Yip S, Miao J, Cahill DP et al. MSH6 mutations arise in glioblastomas during temozolomide therapy and mediate temozolomide resistance. *Clin Cancer Res* 2009; 15(14): 4622–4629.
- Ripperger T, Beger C, Rahner N et al. Constitutional mismatch repair deficiency and childhood leukemia/lymphoma – report on a novel biallelic MSH6 mutation. *Haematologica* 2010; 95(5): 841–844.
- Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moiso AL et al. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4609–4616.
- Peters A, Born H, Ettinger R et al. Compound heterozygosity for MSH6 mutations in a pediatric lymphoma patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31(2): 113–115.
- Ostergaard JR, Sunde L, Okkels H. Neurofibromatosis von Recklinghausen type I phenotype and early onset of cancers in siblings compound heterozygous for mutations in MSH6. *Am J Med Genet* 2005; 139A(2): 96–105.
- Etzler J, Peyrl A, Zatkova A et al. RNA-based mutation analysis identifies an unusual MSH6 splicing defect and circumvents PMS2 pseudogene interference. *Hum Mutat* 2008; 29(2): 299–305.
- Rahner N, Höfleier G, Högenauer C et al. Compound heterozygosity for two MSH6 mutations in a patient with early onset colorectal cancer, vitiligo and systemic lupus erythematosus. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(10): 1314–1319.
- Scott RH, Mansour S, Pritchard-Jones K et al. Medulloblastoma, acute myelocytic leukemia and colonic carcinomas in a child with biallelic MSH6 mutations. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(2): 130–134.
- Auclair J, Leroux D, Desseigne F et al. Novel biallelic mutations in MSH6 and PMS2 genes: gene conversion as a likely cause of PMS2 gene inactivation. *Hum Mutat* 2007; 28(11): 1084–1090.
- Ilenčíková D, Sejnova D, Jindova J et al. High-grade brain tumors in siblings with biallelic MSH6 mutations. *Pediatric Blood Cancer* 2011; 57(6): 1067–1070.
- Vasen HF, Möeslein G, Alonso O et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44(6): 353–262.
- Đurovčíková D. Neurofibromatosis typ 1 ochorenie multidisciplinárneho charakteru. *Rev Med Prax* 2008; 6(4): 10–12.
- Messiaen L, Wimmer K. NF1 Mutational Spectrum. In: Kaufmann D (ed). *Neurofibromatoses. Monogr Hum Genet Basel Karger* 2008; 16: 63–77.
- Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? *J Med Genet* 1991; 28(11): 752–756.
- Brems H, Chmara M, Sahbatou M et al. Germline loss-of-function mutations in *SPRED1* cause neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet* 2007; 39(9): 1120–1126.
- Hlavatá A, Rybárová A, Košťálová L et al. Dlhodobé komplexné sledovanie detí s neurofibromatózou v detstvom veku. *Pediatr Prax* 2009; 10(2): 75–80.
- Ilenčíková D, Đurovčíková D, Rybárová A et al. Nový syndróm malignity v diferenciálnej diagnostike s neurofibromatózou 1 a jej podobným chorobám. *Lek Obzory* 2009; 57(5): 221–227.

Klinické dysmorfické syndrómy s tumorigenézou

Clinical Dysmorphic Syndromes with Tumorigenesis

Ilenčíková D., Čizmarová M., Krajčiová A., Požgayová S., Rybárová A., Kovács L.

II. detská klinika, LF UK a DFNSP Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Genetické zmeny spôsobujú predispozíciu k zvýšenému riziku vzniku nádoru v súvislosti s konštitučnými mutáciami v génoch pre reguláciu rastu alebo opravu DNA. Niektoré detské malignity sú spojené s dysmorfou vyskytujúcou sa na rôznych častiach tela. Fyzikálnym vyšetrením je možné rozpoznať charakteristické znaky genetických dysmorfických ochorení. Medzi ne patrí: nadmerný či nízky vzrast, makrocefália, mikrocefália a dysmorfické zmeny na tvári, očiach, ústach a perách, srdci, v gastrointestinálnom trakte, na obličkách, genitáliách a skelete. Rozpoznanie dysmorfického syndrómu s malignitou iniciuje pátranie po malignite a genetické poradenstvo pre dieťa a jeho rodinu. Preto sa u každého dieťaťa s malignitou odporúča zvážiť možnosť genetického vyšetrenia. Molekulárna diagnostika zárodočných mutácií môže veľmi účinne odhaliť rodiny s vysokým rizikom malignity a poskytnúť pomoc pri primárnej prevencii. Predložená prehľadová práca predstavuje 18 genetických dysmorfických syndrómov s rizikom malignity, popisuje ich klinické znaky, genetický podklad a odporúčania pre sledovanie pacientov s cieľom skorého zachytenia malignít.

Kľúčové slová

genetické dysmorfické syndrómy – MAPK-RAS signálna dráha – malignity v detstve

Summary

Genetic alterations cause predisposition to malignancy by increased cancer risk related to constitutional mutations in growth-regulating or DNA repair genes. Some pediatric malignancies are associated with dysmorphic features in several body areas. Through physical examination, we recognise characteristic signs of genetic dysmorphic disorders, such as somatic overgrowth, undergrowth, macrocephaly, microcephaly and dysmorphic changes of the face, eyes, mouth and lips, heart, gastrointestinal tract, urinary tract, genitalia and skeleton. Recognition of a cancer-associated dysmorphic syndrome allows intensive cancer screening and genetic counselling. Therefore, it is recommended that every child with cancer should be examined by a clinical geneticist. Molecular diagnostics of germinal mutations may very effectively detect families at high risk of malignancy and help provide primary prevention. This work presents clinical syndromes with genetic background and cancer screening recommendations for 18 syndromes with increased cancer risk.

Key words

genetic dysmorphic syndromes – RAS-MAPK signaling pathway – malignance in childhood

Molekulová diagnostika Rasopatií je finančne podporená Ligou proti rakovine SR.

Molecular diagnostics of Rasopathies was supported by The League Against Cancer of the SR.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Denisa Ilenčíková, PhD.

II. detská klinika

LF UK a DFNSP Bratislava

Limbová 1

833 40 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: denisa.ilencikova@dfnsp.sk

Obdrženo/Submitted: 24. 4. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

V etiológii kongenitálnych anomálií sú dysregulované signálne dráhy, ktoré môžu byť zapojené aj v procese tumorigenézy. Mnohé štúdie poukazujú na to, že pacienti s kongenitálnymi anomáliami majú oproti kontrolnej skupine detí zvýšené riziko vzniku malignít. Prvá štúdia, ktorá dokladuje 7,5% incidenciu malignít u 1 073 vyšetrených detí s klinickými genetickými syndrómami, bola publikovaná v roku 2005 Merksom et al [1]. Nakoľko sa jedná o skutočne vysoké číslo, predpokladá sa, že klinicky jasne definované syndrómy s malignitou nie sú v pediatickej praxi dostatočne rozpoznané. Z tohto dôvodu je vhodné, aby každé dieťa s malignitou bolo vyšetrené klinickým genetikom. Klinické syndrómy s dysmorfickými črtami a malignitou môžeme rozdeliť na tie s:

1. nadmerným vzrastom,
2. nízkym vzrastom,
3. rôznorodými dysmorfnými prejavmi a nízkym výskytom malignít,
4. mutáciami v Mitogén-aktivovanej proteín kinázovej (MAPK)-RAS signálnej dráhe (RASopatie).

Dysmorfické syndrómy s malignitou a nadmerným vzrastom

Nadmerná veľkosť je charakterizovaná výškou a váhou so štandardnou odchýlkou 2–3 v závislosti od veku a pohlavia. V práci autorov Lapunzina a Cohena et al [2,13] je medzi syndrómami s nadmernou veľkosťou popisovaný častejší výskyt malignít obličiek, pečene, neuroblastómu, osteosarkómu a leukémií. Patria sem predovšetkým: izolovaná hemihiperplázia (IHH), Beckwith-Wiedemannov syndróm (BWS), Proteusov syndróm (PS), Sotosov syndróm (SS), Simpson-Golabi-Behmelov syndróm (SGBS) a Bannayan-Riley-Ruvalcabov syndróm (BRRS) (tab. 1).

Izolovaná hemihiperplázia (IHH)

Predstavuje klinický prejav nadmernej veľkosti jednej alebo viacerých oblastí ľudského tela. Diferencia sa prejavuje medzi veľkosťou kostí a mäkkého tkaniva.

Genetika. Častým genetickým podkladom IHH býva chromozómová aberácia. Vyskytuje sa častejšie v mozaikovej forme a z molekulárnych mechanizmov sa v sú-

vislosti s fenotypom zistila hypometylácia génu *LIT1* a hypermetylácia *H19* génov (oba sú lokalizované na 11p) [3].

Malignity. U pacientov je zvýšené riziko (6%) vzniku embryonálnych nádorov, predovšetkým Wilmsovho tumoru [4], adrenálnych kortikálnych adenómov a hepatoblastómu, feochromocytómu, testikulárneho karcinómu, nediferencovaných sarkómov a leiomyosarkómu.

Sledovanie. Pravidelná sonografia a fyzikálne vyšetrenie, sérová hladina AFP a β HCG, vyšetrenie moču (hladina vanilmandľovej kyseliny, katecholamínov, metanefrínu a normetanefrínu v plazme) každé 3 mesiace od dovŕšenia 7. roku života [2].

Beckwith-Wiedemannov syndróm (BWS)

Je charakterizovaný klinickým trias: makrosomiou, makroglosiou a omfalokélou. Pacienti majú typické znaky na tvári, medzi ktoré patria prominentné oči, tvárový nevus flammeus, makroglózia, predné záhyby ušného lalôčika a zadné helikálne jamky. Väčšina pacientov s BWS má pôrodnú výšku viac ako 97. percentil vzhľadom na gestačný vek [5]. Tieto zvýšené rastové parametre sa však v období puberty vyrovnajú. Ďalším znakom tohto syndrómu je organomegália, predovšetkým zväčšenie pečene, pankreasu, sleziny, obličiek a adrenálnych žliaz. Mentálna retardácia alebo opozdený psychomotorický vývoj sa vyskytuje v súvislosti s nálezom duplikácie oblasti 11p15 alebo vplyvom nedetekovaných epizód hypoglykémie, ktoré sú popisované u 30–50% prípadov dojčiat s BWS [6].

Genetika. Prejav ochorenia je viazaný na aberáciu chromozómovej oblasti 11p15. BWS býva vo väčšine prípadov sporadický (85%), pričom cytogenetické aberácie (translokácie, inverzie a duplikácie) zahŕňajúce oblasť 11p15 sú prítomné v 1% prípadov. U 10–15% prípadov bol popísaný autozómovo-dominantný prenos preferenčne z maternálnej línie, preto je odporúčané zrealizovať podrobné a starostlivé genealogické vyšetrenie [7].

Základným genetickým mechanizmom zodpovedným za vznik BWS je abnormálna expresia imprintovaných génov na 11p15. Zmena v dvoch doménach (DMR1 a DMR2), ktoré zahŕňajú im-

printované gény a vedú k zmene ich expresie. Doména DMR1 je lokalizovaná na telomerickom konci v 11p15 obsahuje gén *IGF2* – exprimovaný paternálne a *H19* exprimovaný maternálne. Takmer 25% pacientov vykazuje stratu imprintingu (LOI) *IGF2*, čo spôsobí expresiu oboch paternálnych alel. Druhá doména DMR2, ktorá je voči DMR1 uložená centromericky, zahŕňa nasledovné imprintované gény: *KCNQ1*, *LIT1*, *CDKN1C*, *PHLDA* a *SLC22A18*. U takmer 50% pacientov so sporadickým výskytom BWS je identifikovaná hypometylácia DMR2 a LOI *LIT1* génu (paternálna uniparentálna dizómia – UPD 11p15 tvorí 20%, mutácie v géne *CDKN1C* tvoria 10%, chromozómové prestavby 1% a ostatné prípady predstavujú iné epigenetické mechanizmy [8].

Malignity. Pacienti majú zvýšené riziko vývoja embryonálnych tumorov (5–10%), predovšetkým vo veku od 5–8 rokov [6,9]. Najčastejšie sú tumory obličiek (Wilmsov tumor), hepatoblastóm, rabdomyosarkóm, adrenokortikálne karcinómy a neuroblastómy [10]. Wilmsov tumor sa najčastejšie vyskytuje v asociácii s UPD 11p15 a *H19* hypometyláciou.

Pravidelné sledovanie pacientov s BWS je odporúčané nezávisle od výsledkov molekulárneho vyšetrenia [11]. V čase diagnózy má byť zrealizované vyšetrenie MRI abdomenu a každé 3 mesiace abdominálna sonografia s vyšetrením hladiny sérového AFP [12].

Proteov syndróm (PS)

Je charakterizovaný asymetrickým nadmerným rastom rôznych častí tela [13]. Často sa u pacientov vyvíjajú lipómy, epidermálne névy, vaskulárne a lymfatické anomálie. Na hlave sa môžu nachádzať kraniálne hyperostózy a tvar hlavy je často dolichocefalický. Tvár býva obyčajne dlhá, nízko posadený koreň nosa. Bieseckerom et al [14] boli v roku 2005 stanovené diagnostické kritériá pre PS, a to: hemihiperplázia a lipomatóza.

Genetická podstata nie je doteraz objasnená. Predpokladá sa, že v patogenéze vzniku genetického syndrómu, ako aj vývoja malignít, zohráva úlohu mutácia génu *PTEN* [15]. Prípady sú však skôr sporadické alebo sa jedná o mozaicismus [16].

Tab. 1. Prehľad ochorení s dysmorfickými znakmi, ktoré sú charakteristické nadmerným a nízkym vzrastom a rôznorodými dysmorfnými črtami a vývojom malignít.

I. Dysmorfické syndrómy s malignitou a nadmernou veľkosťou			
Syndróm	Genetická podstata	Fenotypové prejavy	Asociované neoplázie
izolovaná hemihyperplázia	hypometylácia <i>LIT1</i> , hypermetylácia <i>H19</i> génov	nadmerné zväčšenie jednej alebo viacerých oblastí tela	Wilmsov tumor, adrenálne kortikálne adenómy, hepatoblastóm, feochromocytóm, testikulárny karcinóm, nediferencované sarkómy a leiomyosarkómy
Beckwith-Wiedemannov syndróm	abnormálna expresia imprintovaných génov v oblasti 11p15	makrosomia, makroglosia omfalo-kéla, organomegália, prominentné oči, tvárový nervus flammeus, mentálna retardácia	Wilmsov tumor, hepatoblastóm, rabdomyosarkóm, adrenokortikálne karcinómy, neuroblastómy
Proteusov syndróm	<i>PTEN</i>	asymetrický rast rôznych častí tela, výskyt lipómov, vaskulárne a lymfatické anomálie	ovariálny cystadenóm, testikulárny adenokarcinóm, meningeálne nádory, nádory príušných žliaz
Sotosov syndróm	<i>NSD1</i>	hypertelorizmus, makrodolichocefália, zrýchlený rast, oneskorený vývoj, poruchy správania	leukémie, lymfómy, maligne (Wilmsov tumor, hepatoblastóm, malobunkový nádor pľúc, epidermoidný karcinóm vagíny a difúzny karcinóm žalúdka) aj benígne (fibrómy srdca a ovárií) nádory
Simpson-Golabi-Behmelov syndróm	<i>CPC3</i>	nadmerná veľkosť, organomegália, makroglosia, kongenitálne srdcové defekty, mentálna retardácia	Wilmsov tumor, neuroblastóm, hepatoblastóm, gonadoblastóm
Bannayan-Riley-Ruvalcabov syndróm	<i>PTEN</i>	makrocefália, intestinálna polypóza, penis s pigmentovanými bodkami	lipómy, angioliipómy a hamartóm tenkého čreva
II. Syndrómy s nízkym vzrastom			
Fanconiho anémia	<i>FANCA, FANCC, FANCD, FANCE, FANCF, FANCG, FANCAI, FANCI/BACH1, BRIP1, FANCL, FANCM, FANCN/PALBIX2</i>	pancytopenia, hyperpigmentácia na krku a trupe (café-au-lait), nízký vzrast, mikrocefália, mikroftalmia, abnormálny vývoj palcov na ruke	hematologické malignity (myelodysplastický syndróm, leukémia), karcinóm hrtana, pažeráka, vulvy, adenóm pečene, hepatóm
ataxia teleangiektázia	<i>ATM</i>	ataxia, teleangiektázie	lymfocytová leukémia, lymfóm u detí, karcinóm prsníka u žien
Nijmegen Breakage syndróm	<i>NBS</i>	vtáčia tvár, mikrocefália už v 1. mesiaci života, poruchy humorálnej a celulárnej imunity	lymfómy (Burkittov lymfóm, DLBCL)
Bloomov syndróm	<i>BLM</i>	motýľovitý exantém na tvári, pigmentové zmeny, imunodeficiencia – hlavne v populácii Židov rodu Aškenázi	Non-Hodgkinove lymfómy, Wilmsov tumor, osteosarkóm
III. Syndrómy s rôznorodými dysmorfnými prejavmi a nízkym výskytom malignít			
Gorlinov syndróm	<i>PTC</i>	makrocefália, telekantus, dvojklanné alebo chýbajúce rebro, kyfokolióza, ráštep chrbtice, čelustné cysty	karcinóm névu bazálnych buniek, hamartóm, meduloblastóm
Rubinstein-Taybiho syndróm	mutácia génu <i>CBP</i> a jeho homológa <i>EP300</i>	charakteristické črty tváre (šikmá očná štrbina, vysoko klenuté obočie a podnebie), mikrocefália, nízký vzrast, mentálna retardácia, veľké prsty na nohách	oligodendroglióm, meduloblastóm, neuroblastóm, meningióm, rabdomyosarkóm a leukémie
Rothmund-Thomsonov syndróm	<i>RECQL4</i>	poikiloderma, skeletálne abnormality	osteosarkóm, zvýšené riziko nádorov kože

Malignity. V spektre malignít prevažujú ovariálny cystadenóm, testikulárny adenokarcinóm, meningeálne nádory a nádory príušných žliaz. Tieto sa prejavujú často viacpočetne u jedného pacienta.

Zo sledovaní je odporúčené sledovanie MRI mozgu každé dva roky, ročne fyzikálne vyšetrenie a abdominálna sonografia. U detí je riziko predčasného úmrtia v dôsledku vaskulopatie, preto sa odporúča antitrombotická liečba [16].

Sotosov syndróm (SS)

Je autozómovo-dominantné ochorenie, ktoré sa však nadmernou veľkosťou prejavuje len relatívne. Výška a obvod hlavy sa nachádzajú na hornej hranici normy (10 %) normálnych detí. Hoci kostný vek je často akcelerovaný, po dovŕšení 5. roku života sa skôr znižuje. Väčšina pacientov sa prejavuje oneskoreným vývojom a behaviorálnymi prejavmi. Po narodení sú deti hypotonické a makrodolichocefalické. Majú zrýchlený rast, riedke vlasy, prominentné čelo a bradu. Z očných prejavov býva prítomný hypertelorizmus. Na MR mozgu možno zaznamenať miernu dilatáciu cerebrálnych ventrikúl, na EEG nešpecifické zmeny. V niektorých prípadoch sú pozorované krče.

Genetika. V roku 2002 bol vyklonovaný gén *NSD1* zodpovedný za fenotypový prejav ochorenia. Najčastejším genetickým podkladom je haploinsuficiencia génu, pričom mikrodéliecie sa nachádzajú v Kaukazskej populácii menej často (6–10 %), avšak u Japoncov boli popísané až v 52 % prípadov [17].

Malignity. Riziko výskytu malignít sa zvyšuje od 5. roku života a pohybuje okolo 3 % [18]. Medzi najčastejšie malignity patria leukémie a lymfómy, pričom embryonálne tumory sa vyskytujú veľmi zriedkavo. Naopak malígne tumory, ktoré boli doteraz popísané, sú veľmi pestré (hepatoblastóm, Wilmsov tumor, malobunkový nádor pľúc, epidermoidný karcinóm vagíny a difúzny karcinóm žalúdka) a patria sem aj benígne tumory (fibrómy srdca a ovárií).

Sledovanie. Každé 4 mesiace sa odporúča fyzikálne vyšetrenie, abdominálna sonografia, vyšetrenie séra a moču.

Simpson-Golabi-Behmelov syndróm (SGBS)

Je charakterizovaný nadmernou veľkosťou diagnostikovanou už prenatálne, hrubými črtami tváre, makroglosiou, organomegáliou, kongenitálnymi srdcovými chybami a mentálnou retardáciou [19].

Genetika. Pilia et al identifikovali v roku 1996 kauzálny gén *CPC3* s lokalizáciou na Xq26, preto sa ochorenie dedí ako X viazané ochorenie [20].

Malignity. Riziko vzniku malignít sa pohybuje okolo 10 % a najčastejšie sa jedná o výskyt Wilmsovho tumoru, hepatoblastómu, neuroblastómu, gonadoblastómu [21].

Sledovanie. Odporúča sa ročné fyzikálne vyšetrenie, abdominálna sonografia, analýza moču a biochemický screening pre embryonálne tumory.

Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndróm (BRRS)

Je syndróm rozpoznateľný podľa makrocefálie, pri pôrode veľkými rozmermi, intestinálnou polypózou a vývojom pigmentovaných bodiek na penise [22].

Genetika. Dedičnosť je autozómovo-dominantná a vo väčšine prípadov bola zistená mutácia v géne *PTEN*, podobne ako je to u Cowdenovho syndrómu [23].

Malignity. Práve spektrum malignít odlišuje BRRS od Cowdenovho syndrómu. U BRRS sa vyskytujú predovšetkým benígne tumory: lipómy, angioliomy a hamartóm tenkého čreva [13], kým u Cowdenovho syndrómu prevažuje výskyt malígnych tumorov (nádory štítnej žľazy, prsníka, ganglioneurómy). Tieto boli u BRRS popísané len mimoriadne zriedkavo [13].

Sledovanie. Ročné fyzikálne vyšetrenie a kolonoskopia po 12. roku života.

Syndrómy s nízkym vzrastom

Nízky vzrast je charakterizovaný výškou a váhou so štandardnou odchýlkou 2–3 v závislosti od veku a pohlavia. Do tejto skupiny zaraďujeme predovšetkým syndrómy charakteristické poruchou dozrievania kostnej drene, najčastejšie na podklade chromozómovej instability (tab. 1). Všetky tieto syndrómy sú spojené s vysokým rizikom malignity a sú známe endogénnou precitlivosťou na rôzne faktory prostredia (žiarenia, chemické látky). Prejav v jadre bunky je cha-

rakteristický spontánnou poruchou integrity chromozómov (tvorbou trhlín, zlomov a prestavbou chromozómov).

Fanconiho anémia (FA)

Ochorenie je charakterizované nízkym vzrastom, mikrocefáliou, mikroftalmiou a abnormálnym vývojom palcov na ruke, ktorý sa niekedy vyskytuje s hypopláziou rádia alebo bez nej. Ďalším významným prejavom je generalizovaná hyperpigmentácia na trupe a krku s typickými škvrnami typu „café-au-lait“ (> 50 % prípadov) a niekedy aj s hypopigmentovanými oblasťami. Pri FA je však dominujúcim a vysoko sugestívnym diagnostickým znakom pancytopenia.

Genetika. Ochorenie je autozómovo-recesívne s lokusovou heterogenitou. V kauzálnnej súvislosti sa potvrdili mutácie doteraz popísaných génov *FANCA*, *FANCC*, *FANCD*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCAI*, *FANCI*, *BACH1*, *BRIP1*, *FANCL*, *FANCM* a *FANCN*, *PALBRI2* [24].

Malignity. Kumulatívna incidencia hematologických malignít je až 40 % [25]. Obyčajne sa manifestuje najprv aplastickou anémiou, s prechodom do myelodysplastického syndrómu a leukémie. Zo solidných tumorov sa zriedkavo môže vyskytnúť adenóm pečene, hepatóm, karcinóm hrtana, pažeráka či karcinóm vulvy [26,27].

Sledovanie. 6-mesačné pravidelné fyzikálne vyšetrenie, kontroly krvného obrazu, kostnej drene a príprava na transplantáciu kostnej drene.

Ataxia teleangiectázia (Louis-Barr syndróm) (AT)

Toto ochorenie je popri hlavných prejavoch, ktorými sú ataxia a teleangiectázia, asociované aj s malým počtom jednotlivcov, ktorí sa vyskytujúci „café-au-lait“. Pacienti s AT majú približne stonásobne vyššie riziko vzniku malígneho ochorenia ako bežná populácia.

Genetika. Jediný známy gén asociovaný s touto chorobou je tumorsupresorový gén *ATM*, v ktorom bolo popísaných viac než 300 mutácií. Produktom génu je proteín ATM zo skupiny fosfatidylinositol 3-kináz, hrajúci dôležitú úlohu v kontrole nádorového rastu, účasti na kontrole bunkového cyklu a reparačných pochodov [27,28].

Malignity. Viac ako 85 % zo všetkých malignít v detskom veku tvorí lymfocytová leukémia alebo lymfóm. U dospelých s AT sa častejšie vyskytujú rôzne solídne tumory, vrátane karcinómu prsníka u žien [29].

Sledovanie. 6-mesačné pravidelné fyzikálne vyšetrenie, kontroly krvného obrazu, kostnej drene a onkodermatologické vyšetrenie.

Nijmegen Breakage syndróm (NBS)

Typická je mikrocefalia a znaky na tvári (tzv. „vtáčia tvár“ charakteristická ustupujúcim čelom, prominentnou strednou časťou tváre, dlhým nosom, dlhým filtrom a ustupujúcou mandibulou). Ataxia v porovnaní s AT nie je prítomná. Ťažká a progredientná mikrocefalia je nápadná už 1 mesiac po pôrode a prítomná takmer u všetkých detí. Väčšina pacientov má aj väčšie uši a riedke vlasy. Nízky vzrast sa prejavuje predovšetkým po 2. roku života. Je prítomná porucha humorálnej, ako aj celulárnej imunity, preto deti majú časté infekcie.

Genetika. Podobne ako AT je ochorenie diagnostikované cytogenetiky spontánnymi chromozómovými aberáciami. Jedná sa o autozómovo-recesívne ochorenie. V homozygótnom stave sú za ochorenie zodpovedné mutácie v gène *NBS*. Algoritmus genetického vyšetrenia spočíva najprv vo vyšetrení najčastejších, tzv. slovanských mutácií. V prípade neprítomnosti mutácie je potrebné zrealizovať sekvenčné vyšetrenie celej kódujúcej oblasti génu. Ak ani táto analýza pri jasných klinických znakoch nepotvrdí diagnózu, odporúča sa pokračovať vyšetrením funkčnosti proteínu nibrínu. Toto odporúčanie je dané preto, lebo gén *NBS* (nibrin) je súčasťou proteínového komplexu (MRN) spolu s MRE11 a RAD50, a preto môže byť mutácia lokalizovaná v druhých génoch [27,30].

Malignity. Približne 40 % detí s NBS vyvinie lymfómy (Burkittov lymfóm a DLBCL) alebo leukémiu ešte pred dovŕšením 20. roku života. Počas života môžu pacienti s NBS vyvinúť aj sekundárne malignity – tiež lymfoproliferatívneho charakteru.

Sledovanie. Pre hyperrádiosenzitivitu sa u NBS pacientov odporúča vyhýbať

sa ionizujúcemu žiareniu. Aj v liečbe sa uprednostňujú nižšie úvodné dávky cytostatík, s pomalým zvyšovaním dávky a intenzívnejším sledovaním pacientov. Sledovanie trvá mnoho rokov po stanovení diagnózy a pozostáva z 6-mesačného fyzikálneho vyšetrenia a vyšetrenia krvného obrazu.

Bloomov syndróm (BS)

Incidencia ochorenia je 1 : 10 000 a predominantne postihuje populáciu Židov rodu Aškenázi. Na koži sa po expozícii slnečným žiarením objavujú rôzne pigmentové zmeny a dilatované cievy v podkoží. Na tvári býva typický motýľovitý exantém. Ďalšie príznaky sú v dôsledku imunodeficiencie, mentálny deficit býva zriedkavý.

Genetika. Pri cytogenetickom vyšetrení zistíme vyššiu frekvenciu chromozómových zlomov a prestavieb. Uvedené autozómovo-recesívne ochorenie spôsobujú mutácie v gène *BLM*, v dôsledku čoho alterujú alebo redukujú BLM proteínovú DNA helikázovú aktivitu ovplyvňujúcim replikačný proces [27,31].

Malignity. Najčastejšie sa vyskytujú Non-Hodgkinove lymfómy, Wilmsov tumor a osteosarkóm.

Sledovanie. 6-mesačné pravidelné fyzikálne vyšetrenie, kontroly krvného obrazu, kostnej drene v kožnej ambulancii.

Syndrómy s rôznorodými dysmorfnými prejavmi a nízkym výskytom malignít

Existuje množstvo dysmorfických syndrómov asociovaných s tumorigenézou, ktoré sú však v súvislosti s výskytom malignity len zriedkavo publikované a v literatúre ich nájdeme najskôr v rubrike kazuistik. Niektoré z nich však predstavujeme ako príklad klinických syndrómov s dysmorfnými črtami, ktoré patria medzi bežnejšie syndrómy s o niečo vyššou frekvenciou malignít (tab. 1).

Gorlinov syndróm (Syndróm névu bazálnych buniek, NBCCS)

Pacienti s NBCCS majú charakteristické dysmorfické črty tváre, ako je napríklad: makrocefália, frontálne a temporoparietálne vyčnievajúce čelo a nápadné supraorbitálne brázdny. U 50 % pacientov je prítomná čiastočná makrocefália.

Čelusť je prognatická, koreň nosa je široký a môže sa vyskytnúť aj telekantus alebo dokonca hypertelorizmus. Okrem toho sa u NBCCS vyskytuje množstvo rádiologických znakov ako dvojklanné, fúzané alebo čiastočne chýbajúce rebrá, s výskytom približne u 60 % prípadov. Kyfoskolióza nastáva u 30–40 % a rászstep chrčtice (spina bifida occulta) u 60 % prípadov. Menej frekventovanými znakmi sú krátke metakarpy, pre- alebo postaxiálna polydaktylia, syndaktylia druhého alebo tretieho prstu a Sprengelova deformácia. Až u 90 % pacientov sa do veku 40 rokov vyvinú čelustné cysty (odontogénne keratocysty).

Genetika. Gorlin a Goltz [32] predpokladali autozómovo-dominantnú dedičnosť s úplnou penetranciou a variabilnou expresivitou. Gén pre túto chorobu bol lokalizovaný na 9q22.3 [33]. Gén *PTC* (PTCH) bol identifikovaný ako kauzálny gén pre NBCCS [34] a zohráva úlohu v hedgehog signálnej dráhe [35]. Mutovaný sa nachádza aj pri sporadickej forme bazálneho bunkového karcinómu.

Malignity. Viacnásobný karcinóm névu bazálnych buniek sa objavuje po puberte, obzvlášť na tvári a krku, ale tiež aj na trupe a ostatných častiach tela. Tak tiež sa môžu objaviť rôzne neoplazmy alebo hamartóm [35]. Asi 5 % detí s NBCCS môže vyvinúť meduloblastóm alebo PNET (neuroektodermálny tumor). Vrchol incidencie PNETu je v 2. roku života [36].

Sledovanie. Každé 3 mesiace kožné vyšetrenie, fyzikálne vyšetrenie a MR mozgu od 1 roku života. Pacienti s NBCCS sú nadmerne citliví na rádioterapiu ionizačným žiarením a u niektorých pacientov sa po krátkej expozícii na ožiarených miestach v bazálnych bunkách vyvinulo nezvyčajne veľké množstvo tumorov [37]. Z tohto dôvodu je potrebné vyhnúť sa ordinovaniu RTG a CT zobrazovacím vyšetreniam.

Rubinstein-Taybiiov syndróm (RSTS)

Rubinstein-Taybiiov syndróm (RSTS) je charakterizovaný typickými črtami tváre, mikrocefáliou, širokým a často hranatým palcom a veľkými prstami na nohách, nízkym vzrastom a stredne ťažkou až ťažkou mentálnou retardáciou [38]. Prenatálny rast je často normálny, ale výška, váha

a obvod hlavy percentilne klesá v prvých mesiacoch života. V detstve alebo v adolescencii sa môže vyskytnúť obezita. IQ skóre je v rozsahu od 25–79, priemerné IQ je medzi 36 a 51. Medzi menej časté nálezy patrí koloboma, katarakta, kongenitálne defekty srdca, obličkové abnormality a kryptorchidizmus [39].

Genetika. Ide o autozómovo-dominantné ochorenie. Pacienti s cytogenetickou aberáciou v 16p13.3 [40] pomohli identifikovať *CBP* gén (CREB viažúci proteín) ako hlavný kauzálny gén pri RSTS [41]. Mikrodelecie *CBP* génu boli nájdené iba v 10 %, kým mutácia je prítomná u 30–50 % pacientov s RSTS [42].

Malignity. V roku 1995 Miller a Rubinstein [43] opísali pacientov s RSTS, ktorí mali zvýšené riziko tvorby tumorov. Medzi viac ako 700 pacientmi, 17 malo malígne tumory a 19 benígne tumory. Dvanásť z týchto tumorov bolo lokalizovaných v nervovom systéme, zahŕňajúc oligodendroglióm, meduloblastóm, neuroblastóm a meningióm. Iné typy tumorov predstavovali rhabdomyosarkóm a leukémie.

Sledovanie. Odporúča sa pravidelné klinické sledovanie podľa neurologickej symptomatológie MR mozgu, aby sa včas rozpoznali vyvíjajúce sa malignity, predovšetkým nervového systému.

Rothmund-Thomsonov syndróm (RTS)

Rothmund-Thomsonov syndróm (RST) je charakterizovaný infantilnou poikilodermiou, riedkymi vlasmi, malou postavou, skeletálnymi a dentálnymi abnormalitami, kataraktou a hypogonadizmom. Skeletálne abnormality zahŕňajú dysplázie, absenciu alebo malformácie kostí (ako napríklad absencia radia), osteopeniu a oneskorené formovanie kostí.

Genetika. Ochorenie je autozómovo-recesívne. Kitao et al [44] identifikovali mutácie v géne *RECQL4* lokalizovanom na 8q24.3.

Malignita. U RTS bola zaznamenaná zvýšená frekvencia malignít hlavne osteosarkómov [45]. Okrem osteosarkómu je tiež známe zvýšené riziko vzniku karcinómu bazálnych buniek a dlaždicovitých buniek [46].

Sledovanie. Skeletálna rádiografia dlhých kostí a vyšetrenie kože by mali

byť povinné do 5. roku pre všetkých pacientov s RTS [47].

Syndrómy s mutáciami v mitogén-aktivovanej proteín-kinázovej (MAPK)-RAS signálnej dráhe (RASopatie)

Nedávne genetické štúdie preukázali, že Noonanovej syndróm (NS) a klinicky sa prekrývajúce ochorenia, ako je kardio-facio-kutánný (CFC), Costellov syndróm (CS) a Noonanovej-neurofibromatóza typ 1 (NFNS), sú spôsobené zárodočnými mutáciami v génoch zapojených do RAS-MAPK dráhy, a preto sa súhrnne označujú ako RASopatie (obr. 1). Z hľadiska klinických príznakov ich možno označiť ako neuro-facio-kardio-kutánnu poruchu [48].

RAS (kódované génmi *HRAS*, *KRAS* a *NRAS*) a mitogénom aktivované proteín-kinázy (MAPK) (kódované génmi *RAF*, *MEK* a *ERK*) sú zapojené do signalizačnej dráhy, ktorá prenáša signály z receptorových proteín-kináz (receptory rastových faktorov) do bunkového jadra. RAS-GTPázy fungujú ako hlavný molekulový prepínač medzi aktívnym GTP-viažucim a inaktívnym GDP-viažucim stavom. Aktivované receptory rastových faktorov získavajú adaptorové proteíny, ktoré aktivujú guanín nukleotid výmenné faktory (guanine nucleotide exchange factors – GEFs), ako *SOS1*, k presunutiu guanínových nukleotidov z RAS a dovoľujú ich pasívne naviazanie ku GTP. V GTP-viažucom stave RAS podstupuje konformačné zmeny umožňujúce proteínu viazať a aktivovať efektorové proteíny, ako *RAF*, čím dochádza k aktivácii MAPK signalizačnej dráhy. Táto interakcia je ukončená hydrolýzou GTP na GDP vnútornou GTPázovou aktivitou RAS, čím dochádza k obnoveniu RAS inaktívnej konformácie. Táto aktivita je zosilnená GTPázu aktivujúcimi proteínmi, akým je neurofibromín, ktorý funguje ako negatívny regulátor RAS signalizácie [49]. Diagnostiku jednotlivých RASopatií sťažujú prekrývajúce sa klinické znaky, široké spektrum fenotypových prejavov [50] (tab. 2). Preto sa molekulárna analýza stala dôležitým kľúčom k potvrdeniu klinickej diagnózy a vytvoreniu vyšetrovacích postupov u jednotlivých pacientov.

Noonanovej syndróm (NS)

Je jedným z najčastejších dedičných monogénových ochorení s incidenciou 1 : 1 000–1 : 2 500 živo-narodených detí. Bol prvýkrát opísaný v roku 1963 detskou kardiologičkou Jacqueline Noonanovou [51]. Charakteristickými črtami tohto syndrómu sú predovšetkým: kongenitálne srdcové defekty (pulmonálna stenóza, defekt átriálneho septa a hypertofická kardiomyopatia), nízky vzrast a kranio-faciálne anomálie (hypertelorizmus, nízko posadené a posteriórne orientované uši, ptóza viečok, ametropia, krátky a široký krk, pterygium coli, nízka vlasová hranica). Často sa objavujú aj deformity hrudníka, hypertenzibilita v kľboch a postihnutie po hlavných orgánov.

Genetika. Hlavným génom zodpovedným za toto ochorenie je *PTPN11* (40–50 % prípadov), kódujúci SHP2 – tyrozín fosfatázu nerekceptorového typu, ktorá funguje ako pozitívny regulátor RAS-MAPK signalizačnej dráhy. V dôsledku mutácie tohto génu dochádza k zmene vlastností proteínového produktu, ktorej fenotypovým prejavom je hypertrofická kardiomyopatia, pulmonálna stenóza a defekt atriálneho septa [52]. Graham et al v roku 2009 zistili, že jednou z možných príčin vzniku NS môže byť aj duplikácia postihujúca *PTPN11* lokus, vedúca k zvýšeniu SHP2 a následnej dysregulácii vnútrobunkovej signalizácie [53]. Druhým najčastejšie mutovaným génom pri NS je *SOS1* (10–15 % prípadov), ktorého proteínovým produktom je RAS-špecifický guanín-nukleotid výmenný faktor. Mutácia v tomto géne sa prejavuje zníženým rastom a skeletálnymi zmenami [54]. Mutácie v géne *RAF1* (5–8 % prípadov), ktorý kóduje serín-treonínovú kinázu aktivujúcu *MEK1* a *MEK2*, vedú k hypertrofickej kardiomyopatii [55]. V 2–3 % prípadov je za diagnózu NS zodpovedná mutácia v *KRAS* géne, ktorá sa klinicky prejavuje kognitívnymi poruchami a zaostávaním v raste [56]. Za miernejšiu formu NS, ktorej fenotypovým prejavom je mierne zhoršenie kognitívnych schopností, zodpovedajú mutácie v génoch *BRAF* a *MEK1*, ktoré sú však typické pre CFC syndróm [57]. Nedávno boli identifikované gény pre zriedkavé formy NS,

Tab. 2. Prehľad ochorení zo spektra neuro-kardio-facio-kutánných ochorení (RASopatií) a prehľad mutovaných génov v RAS-MAPK signálnej dráhe s klinickými príznakmi a malignitami.

Syndrómy s mutáciami v mitogén-aktivovanej proteín kinázovej (MAPK)-RAS signálnej dráhe (RASopatie)					
Syndróm	Genetická podstata	Najčastejšie typy mutácií	Fenotypové prejavy	Asociované neoplázie	Imunologické poruchy
Noonanovej syndróm	<i>PTPN11</i> (40–50 %)	D61N/G, Y63C/G, A72S/G, T73I, E76D, Q79R, E139D, Y279C, N308D/S, T468M, M504V	hypertrofická kardiomyopatia, pulmonálna stenóza, defekt átrialneho septa	akútna lymfoblastová a myeloidná leukémia, neuroblastómy, rabdomyosarkóm, JMML	systémový lupus erythematosus (SLE), tyreoiditída, autoimúnná hepatitída
	<i>SOS1</i> (10–15 %)	T266K, M269R/T, D309Y, Y337C, G434R, C441Y, P478 R/L, S548R, L550P, R552G/K/S, F623I, P655L, Y702H, W729L, I733F, E846K	znížený rast, skeletálne zmeny, ektodermálne abnormality	zriedkavo	
	<i>RAF1</i> (5–8 %)	R256S, S257L, S259F, T260R/I, P261S/L/A, V263A, D486N/G, T491I/R, S612T, L613V	hypertrofická kardiomyopatia		
	<i>KRAS</i> (2–3 %)	V14I, Q22R, P34L/Q, I36M, T58I, V152G, D153V, F156I	kognitívne poruchy, zaostávanie v raste		
	<i>BRAF</i> (2 %)	E501K, K499E, L597V	zhoršenie kognitívnych funkcií		
	<i>MEK1</i>	D67N	zhoršenie kognitívnych funkcií		
	<i>SHOC2</i>	S2G	strata anagénových vlasov		
	<i>NRAS</i> (< 0,5 %)	T50I, G60E		akútna lymfoblastová a myeloidná leukémia	
Leopard syndróm	<i>CBL</i>		JMML	akútna myeloidná leukémia, JMML	
	<i>PTPN11</i> (90 %)	Y279C/S, A461T, G464A, T468M/P, R498W/L, Q506P, Q510P/E/G	lentiginóza, očný hypertelorizmus, elektrokardiografické abnormality, pulmonálna stenóza, rastová retardácia, abnormálne genitálie, senzorineurálna hluchota	neuroblastómy, myeloidná leukémia, myelodysplázia	
	<i>RAF 1</i> <i>B-RAF</i>	S257L, L613V T241P, L245F	hypertrofická kardiomyopatia		
Kardio-facio-kutánný syndróm	<i>BRAF</i> (75–80 %)	A246P, Q257K/R, S467A, F468S, G469E, L485F, V487G, K499E, E501K/G, G534R, N580D, N581D, F595L, G596V, D638E	výrazné zníženie kognitívnych schopností, prítomnosť ektodermálnych anomálií a mentálnej retardácie, epilepsia, štrukturálne zmeny mozgu		
	<i>MEK1</i> (5–10 %)	F53S, P124L, Y130C			
	<i>MEK2</i> (5–10 %)	F57C, K61E, P128R, G132V			
	<i>KRAS</i> (3–5 %)	Q22E, P34R, G60R, D153V, F156I		predispozícia nejasná: možná akútna lymfoblastová leukémia	
Costellov syndróm	<i>HRAS</i> (80–90 %)	G12S/A/V/C/E, G13C, K117R, A146T	mierna mentálna retardácia, hlboké palmárne a plantárne ryhy, kučeravé vlasy, nízky vzrast, kongenitálne srdcové defekty, vysoké riziko vzniku malignít	rabdomyosarkóm, karcinóm močového mechúra, neuroblastóm, ganglioneuroblastóm	
	<i>KRAS</i> <i>BRAF</i>	K5N, V152G, F156L G534R, D638E			
NFNS	<i>NF1</i> (100 %)	nonsense mutácia R1947X, malé a veľké delécie, inzercie, intrónové mutácie	mnohopočetné kožné lézie, neurofibrómy	neurofibrómy, JMML, astrocytómy, feochromocytómy, maligné tumory myelínovej pošvy periférnych nervov	

a to: *CBL* gén, ktorého mutácia je zodpovedná za juvenilnú myelomonocytovú leukémiu (JMML) [58] a *NRAS* (menej ako 0,5 % prípadov NS) [59].

Malignity. Za najčastejšie nádory pri NS sa považuje neuroblastóm a akútna lymfoblastová leukémia. Druhoradé sú gliómy (low-grade glioma) a rabdomyosarkóm [60]. Holandská epidemiologická štúdia z roku 2011 uviedla 3,5-krát vyššie riziko vzniku rakoviny u pacientov s NS a mutáciou v géne *PTPN11* v porovnaní s bežnou populáciou [61]. Aktuálne údaje naznačujú, že NS môže byť spojený so širokým spektrom nádorových ochorení, než sa predtým predpokladalo a rovnako aj s miernym zvýšením rizika vzniku a vývoja malignít.

Kardio-facio-kutánný (CFC)

CFC je možné odlíšiť od NS na základe výrazného zníženia kognitívnych schopností, prítomnosti ektodermálnych anomálií, hlavne hyperkeratotických kožných lézií a svetlých kučeravých vlasov, mentálnej retardácie, či menej často sa vyskytujúcej epilepsie a štrukturálnych zmien mozgu.

Genetika. K týmto klinickým prejavom dochádza v dôsledku mutácií v génoch: *BRAF* (75–80 %), *MEK1* (5–10 %), *MEK2* (5–10 %) a *KRAS* (5 %) [62].

Malignity. U tohto syndrómu sa v porovnaní s inými RASopatiami predpokladá znížené riziko vzniku neoplázií [63].

Costellov syndróm (CS)

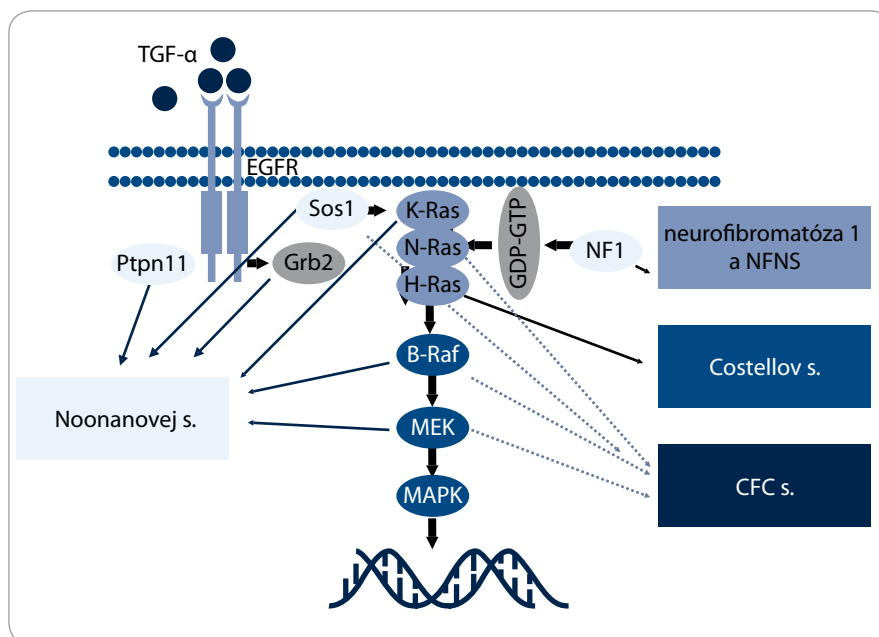
Fenotypovo sa prejavuje miernou alebo strednou mentálnou retardáciou, hlbokými palmárnymi a plantárnymi ryhami, plnými perami, veľkým jazykom, kučera-vými vlasmi, nízkym vzrastom, kongenitálnymi srdcovými defektmi [64].

Genetika. Pre CS sú typické mutácie v *HRAS* géne.

Malignity. CS je charakteristický predovšetkým vysokým rizikom vzniku malignít (15–25 %): rhabdomyosarkómu, karcinómu močového mechúra a neuroblastómu. U CS pacientov sa môže vyvinúť aj neurinóm akustiku a epitelióm [65].

Noonanovej-neurofibromatóza typ 1 (NFNS)

Hoci NF1 a NS predstavujú dva odlišné syndróny, môžu sa klinicky prekrývať.



Obr. 1. RAS-MAPK signálna dráha ochorení z neuro-kardio-facio-kutánneho spektra.

V takomto prípade ide o NFNS, ktorý bol popísaný v roku 1985 Allansonom et al [66]. Klinickým prejavom tohto syndrómu sú: kraniofaciálne anomálie, nízky vzrast, poruchy učenia [23] a s NF1-asociované mnohopočetné kožné lézie a neurofibrómy [67].

Genetika. Z molekulárneho hľadiska je príčina prekrývania klinických prejavov oboch syndrómov jasná. Produkty oboch génov (neurofibromín a SHP-2) sú zapojené do RAS-sprostredkovanej transdukčnej kaskády, kde pôsobia ako antagonisti meniaci bunkovú odpoveď na cytokínové receptory a rastové faktory. Preto sa predpokladá, že je to jedna z hlavných príčin zvýšenej náchylnosti NFNS pacientov k rozvoju hematologických malignít [68]. V roku 2005 DeLuca et al dospeli k záveru, že hlavným génom zodpovedným za vznik NFNS je práve *NF1* gén. Toto tvrdenie pramenilo z lokalizácie mutácie u 17 pacientov s NFNS, z ktorých až u 16 bola mutácia prítomná v *NF1* géne [34]. Zistilo sa, že v prípade mutácie *NF1* génu za vývojové poruchy zodpovedá zárodočná mutácia v jednej alele *NF1* [35], kým kožné lézie a tumory sú výsledkom straty funkcie druhej alely *NF1* génu v dôsledku somatickej mutácie a klonálnej expanzie buniek zbavených schopnosti inhibície RAS-MAPK dráhy neurofibromínom, ktorý je za nor-

málnych okolností negatívnym regulátorom tejto dráhy [69].

Malignity. Hematologické malignity (JMML, akútna leukémia a lymfómy), nádory mozgu (gliómy, pilocytárne astrocytomy).

Sledovanie spoločné pre všetky RASopatie

Očné vyšetrenie pri problémoch každé 2 roky, vyšetrenie sluchu, hrudníka, kardiologické, ortopedické a zubné vyšetrenie od 1. roku života a potom každý rok. Pri riziku malignej hypertermie pri prijíme celkovej anestézie. V prípade myopatie vyšetrenie kreatínkinázy. Krvný obraz a zobrazovacie vyšetrenia pri symptómoch upozorňujúcich na malignitu [70].

V súčasnosti sa mnoho štúdií venuje testovaniu látok, ktoré pôsobia ako inhibítory jednotlivých zložiek RAS-MAPK dráhy. Takýmito látkami sú napr. inhibítory *RAF* a *MEK*, ako PD-325901 a sora-fenib, zabráňujúce vzniku rakoviny [71]. Zistilo sa však, že nie sú vhodné na dlhodobú liečbu. Ďalšími látkami s inhibičnou aktivitou pôsobiace na RAS dráhu sú inhibítory HMG-CoA reduktázy či lovastatín, ktorý obnovuje schopnosť učenia sa u myši s mutáciou v *NF1* géne [72]. Veľmi vzrušujúcou oblasťou výskumu je v súčasnosti využitie genetických po-

znatkov v klinickej praxe. Očakávame, že pochopenie molekulovo-genetických mechanizmov vzniku jednotlivých RASopatií a ďalších hore uvedených syndrómov s dysmorfickými črtami prispeje k zlepšeniu diagnostických a terapeutických prístupov u týchto pacientov, predovšetkým malignit.

Literatúra

1. Merks JH, Caron HN, Hennekam RC. High incidence of malformation syndrome in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet A* 2005; 34A(2): 132–143.
2. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C(1): 53–71.
3. Martin RA, Grange DK, Zehnbauser B et al. LIT1 and H19 methylation defect in isolated hemihyperplasia. *Am J Med Genet A* 2005; 134A(2): 129–131.
4. Niemitz EL, Feinberg AP, Brandenburg SA et al. Children with idiopathic hemihypertrophy and Beckwith-Wiedemann syndrome have different constitutional epigenotypes associated with Wilms tumor. *Am J Hum Genet* 2005; 77(5): 887–891.
5. Weng EY, Moeschler JB, Graham JM Jr. Logitudinal observations on 15 children with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56(4): 366–373.
6. Pettenati MJ, Haines JL, Higgins RR et al. Wiedemann-Beckwith syndrome: presentation of clinical and cytogenetic data on 22 new cases and review of literature. *Hum Genet* 1986; 74(2): 143–154.
7. Slavotinek A, Gaunt L, Donnai D. Paternally inherited duplications of 11p15.5 and Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1997; 34(10): 819–826.
8. Weksberk R, Shumann C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C* 2005; 137C(1): 12–23.
9. Rump P, Zeegers MP, van Essen AJ. Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a review and meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2005; 136(1): 95–104.
10. Blik J, Glicquel C, Gaston V et al. Epigenotyping as a tool for the prediction of tumor risk and tumor type in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). *J Pediatr* 2004; 145(6): 796–799.
11. Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW et al. Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(3): 196–200.
12. Evermann DB, Shuman C, Dzolganovski B et al. Serum alpha-fetoprotein levels in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 2000; 137(1): 123–127.
13. Cohen MM Jr, Neri G, Weksberk R. Overgrowth Syndromes. New York: Oxford University Press 2002: 75–110.
14. Biesecker LG. The multifaceted challenges of Proteus syndrome. *JAMA* 2001; 285(17): 2240–2243.
15. Zhou XP, Marsh DJ, Hampel H et al. Germline and germline mosaic PTEN mutations associated with a Proteus-like syndrome of hemihypertrophy, lower limb asymmetry, arteriovenous malformations and lipomatosis. *Hum Mol Genet* 2000; 9(5): 765–768.
16. Cohen MM Jr, Gorlin RJ. Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 40(2): 159–166.
17. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K et al. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet* 2005; 77(2): 193–204.
18. Hersh JH, Cole TR, Bloom AS et al. Risk of malignancy in Sotos syndrome. *J Pediatr* 1992; 120(4 Pt 1): 572–574.
19. Golabi M, Rosen L. A new X-linked mental retardation-overgrowth syndrome. *Am J Med Genet* 1984; 17(1): 345–358.
20. Pilia G, Hughes-Benzie RM, MacKenzie A et al. Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Beckmel overgrowth syndrome. *Nat Genet* 1996; 12(3): 241–247.
21. Li M, Shuman C, Fei Y et al. GPC3 mutation analysis in a spectrum of patients with overgrowth expands the phenotype of Simpson-Golabi-Beckmel syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 102(2): 161–168.
22. Ruvalcaba RH, Myhre S, Smith DW. Sotos syndrome with intestinal polyposis and pigmentary changes of the genitalia. *Clin Genet* 1980; 18(6): 413–416.
23. Marsh DJ, Dahia PL, Zheng Z et al. Germline mutations in PTEN are present in Bannayan-Zonana syndrome. *Nat Genet* 1997; 16(4): 33–34.
24. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 1: 29–39.
25. Kutler DI, Singh B, Satagopan J et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003; 101(4): 1249–1256.
26. Taniguchi T, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. *Blood* 2006; 107(11): 4223–4233.
27. Krutíková V, Eckschlagner T. Přehled syndromů spojených s rizikem nádorů dětského věku. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): 45–49.
28. Ball LG, Xiao W. Molecular basis of ataxia telangiectasia and related diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26(8): 897–907.
29. Seemanová E, Mišovicová N, Schindler D. Louis-Barové syndrom (ataxia teleangiectasia) v konsanguinní rodině. *Čes Slov Pediatr* 2006; 61(11): 666–668.
30. Callén E, Samper E, Ramírez MJ et al. Breaks and telomeres and TRF2-independent end fusions in Fanconi anemia. *Hum Mol Genet* 2002; 11(4): 439–444.
31. Amor-Guérét M. Bloom syndrome, genomic instability and cancer: the SOS-like hypothesis. *Cancer Lett* 2006; 236(1): 1–12.
32. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome. *N Engl J Med* 1960; 262: 908–912.
33. Reis A, Küster W, Linss G et al. Localisation of gene for naevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Lancet* 1992; 339(8793): 617.
34. Hahn H, Gillies S, Negus K et al. Mutation of the human homolog of drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996; 85(6): 841–851.
35. Stone DM, Phillips H, Noll M et al. The tumour-suppressor gene patched encodes a candidate receptor for Sonic hedgehog. *Nature* 1996; 384(6605): 129–134.
36. Cowan R, Hoban P, Kelsey A et al. The gene for the naevoid basal cell carcinoma syndrome acts as tumour-suppressor gene in medulloblastoma. *Br J Cancer* 1997; 76(2): 141–145.
37. Featherstone T, Taylor AM, Harnden DG. Studies on the radiosensitivity of cells from patients with basal cell naevus syndrome. *Am J Hum Genet* 1983; 35(1): 58–66.
38. Rubinstein JH, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities A possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child* 1963; 105: 588–608.
39. Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2006; 14(9): 981–985.
40. Lacombe D, Saure R, Taine L et al. Confirmation of assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome gene to 16p13.3. *Am J Med Genet* 1992; 44(1): 126–128.
41. Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995; 376(6538): 348–351.
42. Bartsch O, Schmidt S, Richter M et al. DNA sequencing of CREBBP demonstrates mutations in 56% of patients with Rubinstein-Taybi syndrome (RSTS) and in another patient with incomplete RSTS. *Hum Genet* 2005; 117(5): 485–493.
43. Miller RW, Rubinstein JH. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56(1): 112–115.
44. Kitao S, Shimamoto A, Goto M et al. Mutations in RECQL4 cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. *Nat Genet* 1999; 22(1): 82–84.
45. Cumin I, Cohen JY, David A et al. Rothmund-Thomson syndrome complicated by osteosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26(6): 414–416.
46. Piquero-Casals J, Okubo AY, Nico MM. Rothmund-Thomson syndrome in three siblings and development of cutaneous squamous cell carcinoma. *Pediatr Dermatol* 2002; 19(4): 312–316.
47. Wang LL, Levy ML, Lewis RA et al. Clinical manifestations in cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet* 2001; 102(1): 11–17.
48. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol* 2010; 1(1): 2–26.
49. Wittinghofer A. Signal transduction via Ras. *Biol Chem* 1998; 379(8–9): 933–937.
50. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(1): 161–179.
51. Noonan JA, Ehmke DA. Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963; 63: 468–470.
52. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002; 70(6): 1555–1563.
53. Graham JM Jr, Kramer N, Bejjani BA et al. Genomic duplication of PTPN11 is an uncommon cause of Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(10): 2122–2128.
54. Lepri F, De Luca A, Stella L et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2011; 32(7): 760–762.
55. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007; 39(8): 1007–1012.
56. Schubert S, Zenker M, Rowe SL et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006; 38(3): 331–336.
57. Koudova M, Seemanová E, Zenker M. Novel BRAF mutation in a patient with LEOPARD syndrome and normal intelligence. *Eur J Med Genet* 2009; 52(5): 337–340.
58. Martinelli S, De Luca A, Stellacci E et al. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet* 2010; 87(2): 250–257.
59. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R et al. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet* 2010; 42(1): 27–29.
60. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H et al. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157(2): 83–89.
61. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(8): 870–874.
62. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006; 38(3): 294–296.
63. van Den Berg H, Hennekam RC. Acute lymphoblastic leukaemia in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 1999; 36(10): 799–800.
64. Lin AE, Alexander ME, Colan SD et al. Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: a Ras/MAPK pathway syndrome. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(3): 486–507.
65. Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C(1): 72–77.

66. Allanson JE, Hall JG, van Allen MI. Noonan phenotype associated with neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1985; 21(3): 457–462.
67. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda Md, USA, July 13–15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988; 1(3): 172–178.
68. Opitz JM, Weaver DD. The neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1985; 21(3): 477–490.
69. Hüffmeier U, Zenker M, Hoyer J et al. A variable combination of features of Noonan syndrome and neurofibromatosis type I are caused by mutations in the NF1 gene. *Am J Med Genet A* 2006; 140(24): 2749–2756.
70. Romano JA, Pierpont ME, Roberts AN et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010; 126(4): 746–759.
71. Maertens O, Brems H, Vandesompele J et al. Comprehensive NF1 screening on cultured Schwann cells from neurofibromas. *Hum Mutat* 2006; 27(10): 1030–1040.
72. Li W, Cui Y, Kushner SA et al. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Curr Biol* 2005; 15(21): 1961–1967.

Li-Fraumeni syndrom – návrh komplexní preventivní péče o nosiče *TP53* mutace s použitím celotělové magnetické rezonance

Li-Fraumeni Syndrome – a Proposal of Complex Prevention Care for Carriers of *TP53* Mutation with Total-Body MRI

Foretová L.¹, Štěrbá J.⁴, Opletal P.³, Mach V.⁵, Lisý J.⁸, Petráková K.², Palácová M.², Navrátilová M.¹, Gaillyová R.⁶, Puchmajerová A.⁷, Křepelová A.⁷, Macháčková E.¹

¹ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Klinika dětské onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Klinika dětské radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁶ Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Brno

⁷ Ústav biologie a lékařské genetiky, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁸ Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Souhrn

Li-Fraumeni syndrom (LFS) je jedním z nejzávažnějších dědičných nádorových syndromů s vysokým rizikem onemocnění již v dětském věku. Nejčastěji se u dětí vyskytují karcinomy nadledvin, nádory mozku, leukemie, lymfomy a sarkomy. V dospělém věku se objevují jakékoli solidní nádory, nejčastěji nádory prsu, nádory mozku, sarkomy, ale i kožní nádory, nádory zažívacího traktu, plic, gynekologické, hematologické a další. Prediktivní testování zárodečné mutace v rodinách s prokázaným LFS se nabízí v současné době od 18 let věku. Důvody jsou především nemožnost zajistit účinnou prevenci nádorových onemocnění v dětském věku a dále riziko možného poškození dítěte a jeho rodiny diagnózou tak závažného syndromu. Rozvoj diagnostických metod, především celotělové magnetické rezonance, umožňuje navrhnout preventivní péči pro časnější diagnostiku různých nádorových onemocnění, jak pro dospělé, tak pro děti. Navrhované schéma biochemických testů, ultrazvuku a magnetické rezonance by mohlo přispět ke zlepšení přežívání těchto vysoce rizikových osob a umožnit prediktivní testování dětí v motivovaných rodinách.

Klíčová slova

gen *TP53* – Li-Fraumeni syndrom – magnetická rezonance – MR – prevence – nádory

Summary

Li-Fraumeni syndrome (LFS) is one of the most serious hereditary cancer syndromes with high risk of malignancy already in childhood. Adrenocortical carcinoma, brain tumor, leukemia, sarcoma are the most frequent malignancies in children. Early breast cancer, brain tumor, sarcoma, skin cancer, gastrointestinal, lung, gynecological, hematological and other malignancies can be seen in adults. Predictive testing in families with detected LFS and *TP53* mutation is offered from the age of 18 for various reasons. One of the most important reasons is a very limited effectiveness of prevention especially in children, also the possible risk of psychological harm to the child and his family caused by the diagnosis of this syndrome. Progress in diagnostic methods, especially total body MRI, enables to propose preventive care for early cancer diagnoses for children and adults. Biochemical tests, ultrasound, MRI may improve survival of these high risk individuals and support the possibility of predictive testing in children.

Key words

TP53 gene – Li-Fraumeni syndrome – magnetic resonance imaging – MRI – prevention – tumors

Práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVpI-RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

This study was supported by grants of the European Regional Development Fund and grants of the Czech republic's national budget.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
Oddělení epidemiologie a genetiky
nádorů
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: foretova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 5. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

Li-Fraumeni syndrom (LFS; MIM 151623) je vzácný autozomálně dominantně dědičný syndrom s vysokou predispozicí k časným mnohočetným nádorům, který je způsoben zárodečnou mutací v tumor supresorovém genu *TP53* (17p13.1). LFS byl klinicky popsán již v 60. letech minulého století a je asociován se sarkomy kostí i měkkých tkání, karcinomy nadledvin, nádory mozku, časnými nádory prsu, leukemiemi a lymfomy [1–4].

Gen *TP53* kóduje důležitý regulátor buněčného cyklu a apoptózy. Protein p53 je transkripčním faktorem, který kontroluje přechod z G1 do S fáze cyklu. Gen *TP53* je somaticky mutován také ve velkém procentu sporadických nádorů [5]. Dalším genem s možnou etiologickou souvislostí s LFS je *CHEK2* (22q12.1) kódující protein kinázu regulující buněčný cyklus [6]. Existují i další možné genetické změny, které mohou přispívat ke vzniku LFS [7–10]. De novo mutace v *TP53* genu mohou být příčinou časných nádorových onemocnění bez rodinné anamnézy [11,12].

Klinicky je možné rozlišovat klasickou formu Li-Fraumeni syndromu s výskytem typických nádorů pro LFS u více členů rodiny v mladém věku a dále Li-Fraumeni-like syndrom, kdy se v rodině vyskytují pouze dva z typických nádorů u příbuzných prvního nebo druhého stupně.

Indikační kritéria k testování byla publikována jako klasická kritéria (pravděpodobnost zachytu mutace 70–83 %), kritéria Chompretové (20–35 %), Birchova (20–25 %) a Eeles kritéria (5–8 %) pro Li-Fraumeni like syndrom [13–15]. Genetické testování by mělo být prováděno u všech dětí s karcinomem nadledviny, kdy pravděpodobnost nalezení *TP53* mutace je až 80 % a dále u dětí s nádory choroidálního plexu. Doporučují se i testování u rhabdomyosarkomů a osteosarkomů v dětském věku [11,12].

Klasická kritéria pro diagnostiku LFS [16]:

- v rodině se vyskytl proband se sarkomem diagnostikovaným do 45 let,
- příbuzný 1. nebo 2. stupně s nádorovým onemocněním ve věku pod 45 let,
- další příbuzný 1. nebo 2. stupně s jakýmkoli nádorovým onemocněním před 45. rokem věku nebo sarkomem v jakémkoli věku.

Indikační kritéria podle Chompretové [17] jsou volnější, v jednotlivých kategoriích se snižuje pravděpodobnost zachytu mutace *TP53*:

- proband s typickým nádorem pro LFS do věku 36 let (kromě leukemie) a nejméně jeden příbuzný 1. nebo 2. stupně s nádorem typickým pro LFS do věku 46 let (kromě leukemie a kromě ca prsu, pokud proband měl ca prsu) NEBO
- proband s několika primárními nádory, z nichž alespoň dva jsou typické pro LFS (kromě leukemie) a s diagnózou prvního nádoru pod 36 let NEBO
- proband s adrenokortikálním nádorem.

Modifikovaná kritéria Chompretové [14]. Tato kritéria zohledňují potřebu testování i u sporadického nádoru choroidálního plexu:

- proband s nádorem patřícím do spektra LFS (sarkomy měkkých tkání, osteosarkomy, nádory mozku, premenopauzální nádory prsu, karcinomy nadledviny, leukemie, bronchoalveolární nádory plic) diagnostikované před 46. rokem věku a alespoň jeden příbuzný prvního/druhého stupně s nádorem typickým pro LFS do věku 56 let nebo s mnohočetným nádorem NEBO
- proband s mnohočetným nádorem (kromě nádorů prsu), alespoň dva patří mezi spektrum nádorů u LFS a první se objevil před 46. rokem věku NEBO
- pacient s adrenokortikálním karcinomem nebo nádorem choroidálního plexu, bez ohledu na rodinnou anamnézu.

Celoživotní rizika nádorových onemocnění dosahují až 73 % u nosičů *TP53* mutace, až 93 % nosiček *TP53* mutace. Existuje velká variabilita rizika onemocnění i v rámci jedné rodiny. Zárodečné mutace v *TP53* genu mohou zodpovídat za 2–10 % nádorů mozku v dětském věku, 50–100 % karcinomů nadledvin v dětství, 2–3 % osteosarkomů, 9 % rhabdomyosarkomů, za 7–20 % vícečetných nádorů v časně dospělosti [13,18].

Genetické testování

Genetické testování pacientů s podezřením na LFS probíhá v ČR již mnoho let. Gen *TP53* je sekvenován v rozsahu exonů

2–12 a sestrňových oblastí a dále je prováděno i testování pomocí MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) na velké přestavby genu (delece, nebo inserce celých exonů, chybění celého genu).

Genetické testování *CHEK2* genu je prováděno u rizikových rodin, nicméně jeho klinický význam je zatím v etiologii LFS nejasný jako u většiny středně rizikových genů.

Výsledky genetického testování na MOÚ

V molekulárně genetické laboratoři MOÚ bylo dosud testováno 115 rodin s podezřením na Li-Fraumeni nebo Li-Fraumeni-like syndrom, u devíti probandů byla zachycena patogenní mutace v genu *TP53*, 7× missense mutace, 1× sestrňová mutace a 1× velká delece celé jedné alely genu *TP53*. V těchto rodinách bylo testováno pozitivně devět příbuzných. U sedmi probandů byla nalezena mutace v genu *CHEK2*, 3× delece dvou exonů v centrální oblasti genu, 4× missense mutace.

Ve FN Motol byla prokázána mutace genu *TP53* u 13 probandů z 10 rodin, u 14 osob byla mutace prokázána při prediktivním testování.

Prediktivní testování zdravých je prováděno od 18 let.

Dosavadní preventivní péče

Návrh preventivní péče o děti i dospělé nosiče *TP53* mutace byl publikován v roce 2009 v Supplementu Klinické onkologie [13]. U dospělých osob tento návrh uváděl možnost provádění celotělového vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) s využitím MR pro detekci nádorů prsu a mozku. U dětí doporučoval kombinaci fyzikálního vyšetření, laboratorních vyšetření, UZ břicha, MR mozku včetně neurologických kontrol.

Výsledky aplikace preventivního schématu pro děti i dospělé [19]

V roce 2011 byl v Lancet Oncology [19] publikován přehledný článek, který navrhuje komplexní preventivní péči o děti i dospělé, nosiče *TP53* mutace, včetně celotělové magnetické rezonance (rapid total body MRI) se zaměřením na sar-

komy měkkých částí i kostí. Shrnuje výsledky prospektivní studie preventivního sledování u vysoce rizikových osob ve srovnání se skupinou nesledovaných.

Preventivní protokol byl implementován v osmi rodinách z různých genetických a onkologických center USA. Všechny rodiny podstoupily genetické poradenství před testováním a po něm s návrhem účasti v preventivním protokolu, byly jim vysvětleny možnosti a rizika jednotlivých vyšetření. Podle svých rozhodnutí byli jedinci rozděleni do skupiny sledovaných dle protokolu a skupiny nesledovaných. Testování *TP53* mutací bylo provedeno sekvenováním exonů 2–11 včetně sestřihových oblastí a pomocí MLPA. Diagnózy byly potvrzeny z lékařských záznamů a patologických zpráv. Léčba onkologických onemocnění probíhala dle standardních protokolů.

Informovaný souhlas byl podepsán všemi dospělými osobami a dětmi podle určení zákonného věku. U mladších dětí byl informovaný souhlas podepsán rodiči.

Protokol preventivní péče pro nosiče *TP53* mutace ve studii [19]

Panel 1: Pro jedince s *TP53* mutací

Děti

Karcinom nadledviny

UZ břišních orgánů a pánve po 3–4 měsících.

Kompletní analýza moči po 3–4 měsících.

Krevní testy každé čtyři měsíce: β HCG, alfa-fetoprotein, 17-OH-progesteron, testosteron, dehydroepiandrosteron sulfát, androstendion.

Nádory mozku

MR mozku ročně.

Sarkomy měkkých tkání a kostí

Celotělové (rapid) MR ročně.

Leukemie a lymfomy

Krevní testy po čtyřech měsících – kompletní krevní obraz, sedimentace erytrocytů, LDH.

Dospělí

Nádory prsu

Měsíčně samovyšetřování prsů od 18 let.

Klinické vyšetření prsů dvakrát ročně počínaje 20.–25. rokem nebo 5–10 let před nejčasnějším výskytem nádoru prsu v rodině.

Mamografie a magnetická rezonance od 20–25 let ročně nebo dříve při časnějším výskytu karcinomu prsu v rodině.

Uvažovat o profylaktické mastektomii s redukcí rizika nádorů prsu.

Nádory mozku

MR mozku ročně.

Sarkomy měkkých tkání a kostí

Celotělová MR 1× ročně.

UZ břicha a pánve po šesti měsících.

Nádory kolorekta

Kolonoskopie každé dva roky, počínaje od 40 let nebo 10 let před nejčasnějším výskytem nádoru kolorekta v rodině.

Melanomy

Roční dermatologické kontroly.

Leukemie a lymfomy

Krevní testy po čtyřech měsících – kompletní krevní obraz, sedimentace erytrocytů, LDH.

Výsledky studie [19]

Protokol byl používán od roku 2004. Nosičství mutace bylo zjištěno u 33 osob, 18 z nich se rozhodlo pro sledování v rámci protokolu, 16 z nich se rozhodlo nebýt sledováno. Všichni sledovaní přesně dodržovali protokol.

V rámci protokolu bylo nalezeno 10 malignit u 7 osob z 18 sledovaných, u všech ve stadiu asymptomatického v době detekce – z 5 maligních tumorů byly 2× tumor choroidálního plexu, 2× karcinom nadledviny, 1× maligní fibrózní histiocytom. Dále bylo detekováno 5 lezí s nízkým gradingem nebo premaligních lezí – 3× gliom s nízkým grade, adenom thyreoidei a myelodysplastický syndrom. Všechny solidní nádory byly kompletně resekovány a pacienti jsou v kompletní remisi. U pacienta s MDS se rozhoduje o možnosti alogenní transplantace kostní dřeně. Všichni jsou naživu po průměrné délce sledování 24 měsíců (100 %).

Ve skupině příbuzných nosičů *TP53* mutace, kteří nepodstupovali prevence dle protokolu, se vyskytl nádor u 10 z 16 osob, u všech byly nádory symptomatické, 2× nádory choroidálního plexu, 2× medulloblastom, 1× rhabdomyosarkom, 1× osteosarkom, 1× anaplastický astrocytom, 1× neuroblastom, 1× AML, 1× maligní meningiom, 1× nádor plic a 1× nádor prsu.

Pouze 2 z 10 pacientů (20 %) přežili do konce sledování.

Uvedené sledování významně zvýšilo přežití nosičů *TP53* mutace ($p < 0,0001$). Průměrný věk prvního nádoru ve sledované skupině byl 16,6 let, v nesledované skupině 12,9 let.

Návrh preventivní péče o nosiče mutací v genu *TP53* v ČR

Prediktivní testování *TP53* mutací je dosud nabízeno pouze u osob starších 18 let především vzhledem k tomu, že nebylo možné nabídnout rizikovým osobám v dětském věku účinnou prevenci. Vzhledem k novým možnostem preventivní péče pomocí celotělové magnetické rezonance je vhodné nabídnout rodinám účast v komplexní preventivní péči včetně prediktivního testování *TP53* mutace v centrech, která se touto problematikou zabývají.

Genetické poradenství a testování by mělo probíhat v erudovaných genetických centrech – FN Motol, FN Brno, MOU a event. v dalších specializovaných genetických centrech. Preventivní péče o dětské rizikové osoby by měla probíhat ve FN Motol, FN Brno, kde jsou dětská onkologická centra, péče o dospělé rizikové osoby by měla probíhat dle protokolu v MOU v Brně a dalších komplexních onkologických centrech ČR, které se do tohoto programu aktivně zapojují.

Návrh ČR protokolu prediktivního testování a preventivního sledování dětí a dospělých v rodinách s mutací v genu *TP53*

Genetické poradenství a testování

Rodina, u které již byl Li-Fraumeni syndrom diagnostikován a potvrzen genetickým testováním, bude pozvána na další konzultaci s klinickým genetikem a budou jí znovu vysvětleny základní informace o Li-Fraumeni syndromu, o možnosti prediktivního testování v současné době, o možnosti testování i zdravých dětí. Bude jim vysvětleno, jaké preventivní postupy by v případě pozitivního výsledku testování byly navrhovány a v jakém časovém harmonogramu. Důležité je zdůraznit možnost zvýšit pomocí těchto screeningových vyšetření pravděpodobnost časněho

záchytu nádorového onemocnění u dítěte i dospělého a zlepšit úspěšnost protinádorové léčby a dlouhodobé přežití. Genetické poradenství musí být poskytnuto před testováním i po něm. Vždy musí být podepsán informovaný souhlas s molekulárně-genetickým vyšetřením pacientem a konzultujícím klinickým genetikem.

Preventivní sledování je nutné poskytnout i v případě, že se rodiče nerozhodnou pro testování dětí, ale souhlasí s preventivním sledováním.

Návrh protokolu preventivní péče pro nosiče TP53 mutace v ČR

Modifikace protokolu Lancet

Oncology 2011 a suplementa č. 2

Klinické onkologie 2009 [19,13]

Děti (sledování na dětské onkologii)

U chlapců doporučení: samovyšetřování varlat každý měsíc.

U děvčat doporučení: samovyšetřování prsů 1× měsíčně od 16 let.

Celkové fyzikální vyšetření po šesti měsících, výška, váha, TK, vyšetření genitálu u chlapců, u děvčat klinické vyšetření prsů při každé prohlídce, od 16 let UZ prsů po půl roce.

Karcinom nadledviny

UZ břišních orgánů a pánve po šesti měsících (zaměření i na ledviny, játra a pankreas).

Kompletní analýza moči po šesti měsících (moč a sed.).

Krevní testy po šesti měsících: β HCG, alfa-fetoprotein, 17-OH-progesteron, testosteron, dehydroepiandrosteron sulfát, androstendion.

Nádory mozku

MR mozku ročně.

Oční vyšetření ročně (k vyloučení nitrolební hypertenze).

Sarkomy měkkých tkání a kostí

Celotělové MR (rapid) ročně.

Leukemie a lymfomy

Krevní testy po šesti měsících – kompletní krevní obraz, sedimentace erytrocytů, LDH.

Dospělí (sledování na onkologii a dalšími specialisty)

Fyzikální vyšetření po šesti měsících, TK, moč a sed.

Nádory mozku

MR mozku 1× ročně.

Sarkomy měkkých tkání a kostí

Celotělové MR 1× ročně.

UZ břicha a pánve po šesti měsících.

Nádory kolorekta

Kolonoskopie každé dva roky, počínaje od 30 let nebo 10 let před nejčasnějším výskytem nádoru kolorekta v rodině, od 20 let test na okultní krvácení do stolice ročně.

Nádory žaludku

Gastroskopické vyšetření po třech letech od 35 let.

Melanomy

Roční dermatologické kontroly.

Leukemie a lymfomy

Krevní testy po šesti měsících – kompletní krevní obraz, sedimentace erytrocytů, LDH.

U žen:

Nádory prsu

Měsíčně samovyšetřování prsů.

Klinické vyšetření prsů dvakrát ročně.

Magnetická rezonance prsů po roce od 20 let nebo dříve při časnějším výskytu v rodině.

UZ prsou po šesti měsících, mamografie jako doplňující diagnostické vyšetření.

Uvažovat o možné profylaktické mastektomii.

Gynekologické kontroly po půl roce od 18 let, včetně transvaginálního ultrazvuku, CA125.

U mužů:

Samovyšetřování varlat po měsíci.

Vyšetření varlat onkologem ročně.

Vyšetření prostaty urologem a anti-genu PSA ročně od 40 let.

Další vyšetření je nutno navrhnout specificky v závislosti na manifestaci v konkrétní rodině.

Je nutné dávat přednost vyšetřovacím metodám jiným než na bázi ionizujícího záření vzhledem k radiosenzitivě osob se zárodečnou mutací v genu TP53.

Je nutné informovat sledované osoby a rodinu o tom, jakých příznaků si všímat, a ihned přijít k lékaři-onkologovi – četné modřiny, bledost, nechutenství, zvracení, déle trávající bolesti hlavy a jiné bolesti bez infekční příčiny, přetrvávající teploty, bulky, krvácení ve stolici nebo moči, poruchy vidění, závratě, déletrávající kašel, u dětí špatný růst a neprospívání.

Magnetická rezonance – celotělové vyšetření

Technický pokrok přibližně od počátku 21. století umožnil díky rozvoji nových rychlých sekvencí a možnosti posunu vyšetřovacího stolu vyšetření celého těla pomocí magnetické rezonance (WBMRI – Whole Body Magnetic Resonance Imaging), postupně i v přijatelném čase a s uspokojivým geometrickým rozlišením. Výhodou této metody je vynikající kontrastní rozlišení měkkých tkání při absenci vedlejších účinků, kterými je pacient zatížen při použití rentgenového záření či radioizotopů.

Nejprve byla WBMRI užívána k posouzení primárního poškození kostní dřene a skeletu u nemocných s mnohočetným myelomem a dále k celotělové MR angiografii při systémových chorobách a zánětech. V současné době se indikace WBMRI rozšiřují, a tak se stává mimo jiné součástí protokolů preventivního vyšetřování klientů s vysokou genetickou zátěží.

Zobrazovaná oblast zájmu na MR je vždy omezená technickými možnostmi přístroje a její maximální velikost činí zhruba 50 × 50 cm. Celotělové zobrazení se tudíž musí skládat z více (cca 5–6) na sebe navazujících kroků, jejichž obrazy mohou být následně v rámci počítačového zpracování spojeny dohromady, a vzniká tak zobrazení celého těla.

Tento postup je však časově náročný a celotělový protokol oproti cílenému vyšetření jedné oblasti musí být nutně omezen na vybrané základní sekvence a ani jejich geometrické rozlišení nedosahuje většinou obdobně vysokých hodnot (malé léze).

Aplikace kontrastní látky se u celotělového MR provádí pouze přísně výběrově pro časovou náročnost a možnost postkontrastního vyšetření pouze jednoho úseku zejména při dynamické studii (játra, ledviny, mammy aj.).

Také výměna vyšetřovacích cívek, např. spinální × mamární, s následným polohováním pacienta, je časově náročná, a tedy v našich podmínkách prakticky neumožňuje vyšetřit tyto orgány současně.

Magnetická rezonance – Klinika dětské radiologie FN Brno, Klinika zobrazovacích metod FN Motol

Na Klinice dětské radiologie ve FN Brno je v současné době k dispozici „Otevřený“ MR přístroj Philips Panorama HFO o síle magnetického pole 1,0 Tesla, který umožňuje řadu specializovaných vyšetření se zaměřením na onkologickou problematiku. S použitím nových moderních sekvencí poskytuje možnost lepší detekce primárních tumorózních lézí, vč. jejich metastatické diseminace. Mezi tyto moderní sekvence patří sekvence DWIBS (Diffusion Weighted Whole Body Imaging with Background Body Signal Suppression), někdy nazývána MR ekvivalent PETu. Jedná se o EPI sekvenci se saturací tuku a následným 3D zpracováním. Bylo prokázáno, že restriktci difuze vykazují lymfatické uzliny postižené metastatickou infiltrací, tumorózní léze i abnormality kostní dřeně. Tato sekvence je velmi vhodná pro celotělové screeningové vyšetření dětských i dospělých pacientů.

Doba vyšetření je závislá na rozsahu vyšetřované oblasti a pohybuje se od 20 min do cca 1,5 hod při celotělovém vyšetření pacientů v celkové anestezii. MR pracoviště Kliniky dětské radiologie FN Brno, jako jedno ze dvou pracovišť v ČR, je vybaveno unikátním systémem AMBIENT, který umožňuje redukci počtu vyšetření v celkové anestezii u nespupracujících pacientů. Navíc MR vyšetření v otevřeném systému je lépe snášena pacienty trpícími klaustrofobií.

Díky úzké spolupráci s Klinikou dětské onkologie FN Brno, která je jedním ze dvou center pro diagnostiku a léčbu solidních nádorů v ČR, mají lékaři Kliniky dětské radiologie bohaté zkušenosti s primární diagnostikou nádorových lézí i jejich následného sledování v průběhu léčebného procesu.

Magnetická rezonance – Oddělení radiologie Masarykův onkologický ústav Brno

Z požadavků na preventivní celotělové vyšetřování u rizikových osob vyplynul „kompromisní“ MR protokol, jehož základní vyšetřovací sekvencí je T2 vážená inversion recovery sekvence rychlého spinového echa s potlačením signálu

tuku (T2-STIR) v koronární a případně transverzální rovině. Tato sekvence je doplňována T1 váženou sekvencí gradientního echa ve fázi opozice (T1 FLASH opposed phase) v rovině koronární a difúzně váženými sekvencemi (EPI DWI STIR) v rovině transverzální. Pro vyšetření mozku pak je přidávána T1 vážená sagitální a T2 vážená transverzální rovina. Pokud je ve vybraných případech doplňováno cílené postkontrastní vyšetření, pak je využito samozřejmě T1 TSE sekvence, s výhodou s potlačením tuku (FatSat, VIBE). Výsledný čas vyšetření se většinou pohybuje do 60 min.

Zkušenosti i výsledky dosavadních studií ukazují na dobrou senzitivitu této metody při nižší specifitě. Nelze však předpokládat zcela totožnou výtěžnost WBMRI jako u cíleného vyšetření jedné tělesné oblasti, a proto je vhodné u rizikových klientů neopomenout doplnit ostatní cílené vyšetření jako např. snímek plic (lowdose CT plic), ultrazvuk, mamografie, resp. cílené MR, CT vyšetření predilekčních lokalit.

Při WBMRI vyšetření se soustředíme zejména na oblasti, které jinými cílenými vyšetřeními nejsou pokryty, tedy v první řadě na měkkotkáňové nádory periferie (sarkomy).

Komplikací zatím zůstává omezená dostupnost této metody, pro vyšetřovaného nutnost vydržet bez pohnutí po celou dobu vyšetření a samozřejmě i známé kontraindikace.

Diskuze

Preventivní péče u Li-Fraumeni syndromu je problematická především kvůli skutečnosti, že nádorová onemocnění se objevují již v dětském věku a nejčastější typy nádorů, jako jsou leukemie, sarkomy, nádory mozku, je složité zachytit v časném stadiu. Použitím nového protokolu bylo ve studii [19] možné pomocí biochemických vyšetření a zobrazovacími metodami objevit nádorová onemocnění presymptomaticky.

U LFS jsou spektra nádorových rizik odlišná v dětství, dospívání i časně dospělosti. Průměrný věk diagnostikování nádorů u nosičů *TP53* mutace z Database of Germline p53 Mutations (ve srovnání s populačním výskytem v ČR) je: adrenokortikální karcinomy 3,7 let (54

let v populaci ČR), osteosarkomy 18,6 let (31 let), sarkomy měkkých tkání 17 let (55 let), rhabdomyosarkomy 4 roky (46 let), nádory mozku 24 let (52 let), nádory prsu 36 let (62 let) a hematologické nádory 18,7 let [20]. Dále se objevují u nosičů i nádory GIT, plic, gynekologické, urologického traktu a jiné [21].

V prospektivní studii publikované v Lancet Oncology [19] bylo během šestiletého období zachyceno u sedmi pacientů s *TP53* mutací 10 nádorových onemocnění. V mnoha případech časný záchyt umožnil definitivní lokální léčbu a zabránil nutnosti systémové a radiační léčby. Zavedení jednotného systému preventivní péče včetně celotělové magnetické rezonance významně zvýšilo pravděpodobnost časnější diagnózy nádorových onemocnění v presymptomatickém stadiu. Byly zachyceny maligní nádory choroidálního plexu, karcinomy nadledvin, maligní fibrózní histiocytom, premaligní gliomy, adenom štítnice, myelodysplastický syndrom. Všichni sledovaní přežívají při průměrné délce sledování 24 měsíců (100 %), zatímco ve druhé skupině nesledovaných přežívá pouze 20 %.

Tyto výsledky umožňují zavedení komplexního preventivního programu do systému péče o dospělé osoby i děti s Li-Fraumeni syndromem i v naší republice. Genetické poradenství a testování by mělo probíhat v MOÚ, FN Motol a FN Brno, event. v dalších specializovaných genetických centrech. Program komplexní preventivní péče pro dospělé by měl fungovat ve všech Komplexních onkologických centrech, která mají k dispozici celotělové MR, pro děti ve dvou onkologických centrech ve FN Brno a FN Motol. Všechny údaje o follow-up sledovaných osob by měly být zaznamenávány pro průběžné zhodnocení.

Úzkou spoluprací klinických a molekulárních genetiků, onkologů, pediatrů, radiodiagnostiků, dalších specialistů a zdravotních sester by mohla být zajištěna prevence rizikových osob na maximální úrovni.

Je důležité však zdůraznit, že uváděné screeningové programy mohou být náročné fyzicky i psychicky pro zúčastněné osoby, především pro děti, že MR v časném

dětském věku vyžaduje celkovou anestezii a že program musí věnovat zvýšenou pozornost potřebám sledovaných osob.

Závěr

Předkládáme návrh komplexního preventivního programu pro vysoce rizikové osoby s Li-Fraumeni syndromem dospělého i dětského věku. Tento program by měl zajistit časnou diagnostiku nádorových onemocnění různého typu, které se u tohoto syndromu vyskytují.

Použitím celotělové magnetické rezonance, MR mozku, dalších klinických a laboratorních vyšetření v pravidelných intervalech by mělo být zlepšeno přežívání osob s Li-Fraumeni syndromem.

Literatura

- Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71(4): 747–752.
- Li FP, Garber JE, Friend SH et al. Recommendations on predictive testing for germ line p53 mutations among cancer-prone individuals. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(15): 1156–1160.
- Krutilková V, Trková M, Kodet R et al. Syndrom Li-Fraumeni. *Čes Slov Pediat* 2003; 58(8): 552–555.
- Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med* 2011; 13(7): 651–657.
- Sedláček Z, Kodet R, Pouška A et al. A database of germline p53 mutations in cancer-prone families. *Nucleic Acids Res* 1998; 26(1): 214–215.
- Ruijs MW, Broeks A, Menko FH et al. The contribution of CHEK2 to the TP53-negative Li-Fraumeni phenotype. *Hered Cancer Clin Pract* 2009; 7(1): 4.
- Palmero EI, Achatz MI, Ashton-Prolla P et al. Tumor protein 53 mutations and inherited cancer: beyond Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(1): 64–69.
- Trková M, Prochazkova K, Krutilkova V et al. Telomere length in peripheral blood cells of germline TP53 mutation carriers is shorter than that of normal individuals of corresponding age. *Cancer* 2007; 110(3): 694–702.
- Wu CC, Krahe R, Lozano G et al. Joint effects of germline TP53 mutation, MDM2 SNP309 and gender on cancer risk in family studies of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Genet* 2011; 129(6): 663–673.
- Marcel V, Palmero EI, Falagan-Lotsch P et al. TP53 PIN3 and MDM2 SNP309 polymorphisms as genetic modifiers in Li-Fraumeni syndrome: impact on age at first diagnosis. *J Med Genet* 2009; 46(11): 766–772.
- Gonzales KD, Buzin CH, Noltner KA et al. High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2009; 46(10): 686–693.
- Krutilková V, Trková M, Fleitz J et al. Identification of five families strengthens the link between childhood cho-
- roid plexus carcinoma and germline TP53 mutation. *Eur J Cancer* 2005; 41(11): 1597–1603.
- Plevová P, Krutilková V, Petráková K et al. Li-Fraumeni syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S20–S22.
- Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009; 27(26): e108–e109.
- Chompret A, Brugieres L, Ronsin M et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 2000; 82(12): 1932–1937.
- Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48(18): 5358–5362.
- Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001; 38(1): 43–47.
- Hodgson SV, Foulkes WD, Eng C et al. A practical guide to human cancer genetics. Cambridge: University Press 2007.
- Villani A, Tabori U, Schiffman J et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2011; 12(6): 559–567.
- Trková M, Sedláček Z. Kdy má smysl hledat v rodinách onkologických pacientů zárodečné mutace v genu TP53? *Čas Lék Česk* 2003; 142(4): 220–225.
- Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA et al. TP53 mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet* 2010; 47(6): 421–428.

Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom – HLRCC / Mnohočetná kožní a děložní leiomyomatóza – MCUL

Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer – HLRCC / Multiple Cutaneous and Uterine Leiomyomatosis – MCUL

Plevová P.^{1,2}, Hladíková A.¹, Tesařová M.³

¹ Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava

² Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

³ Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom / mnohočetná kožní a děložní leiomyomatóza je relativně vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění s predispozicí k tvorbě mnohočetných kožních a děložních leiomyomů a renálního karcinomu, nejčastěji papilárního karcinomu II. typu. Jeho příčinou jsou zárodečné mutace genu *FH* pro fumaráthydratázu. K vyhledávání přenašečů zárodečné mutace v genu *FH* lze využít stanovení aktivity fumaráthydratázy v lymfocytech s následnou mutační analýzou genu *FH* u jedinců se sníženou aktivitou enzymu. Osoby s touto diagnózou by měly být sledovány s ohledem na výskyt příslušných onemocnění. Léčba renálního karcinomu u tohoto syndromu by měla být radikální s ohledem na jeho agresivní povahu.

Klíčová slova

leiomyomatóza kožní – leiomyomatóza děložní – renální karcinom – fumaráthydratáza – gen *FH* – hereditární nádorové syndromy

Summary

Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer / multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis is a relatively rare autosomal dominant condition which predisposes to the development of cutaneous and uterine leiomyomas and early-onset renal cell carcinoma, typically papillary carcinoma type II. It is caused by germline mutations in the *FH* gene encoding the fumarate hydratase enzyme. The test of fumarate hydratase activity in lymphocytes may be used as a screening method with subsequent mutation analysis of the *FH* gene in persons with reduced enzyme activity. Persons with this syndrome should be followed to detect any occurrence of these diseases. Treatment of renal cancer associated with the hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome should be radical with respect to its aggressive nature.

Key words

cutaneous leiomyomatosis – uterine leiomyomatosis – renal cancer – fumarate hydratase – *FH* gene – hereditary cancer syndromes

Zodpovědné geny: *FH* (fumaráthydratáza, fumaráza), lokalizace na 1q42.3–43.

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní.

Genetické testování indikuje klinický genetik.

Pracoviště poskytující analýzu genu a stanovení aktivity enzymu v ČR

(pracovník odpovědný za analýzu genu):

1. Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze (Ing. Markéta Tesařová, Ph.D., e-mail: mitolab@lf1.cuni.cz, marketa.tesarova@lf1.cuni.cz)

2. ÚBLG FN v Motole (MUDr. Anna Křepelová, CSc., e-mail: anna.krepelova@fnmotol.cz)

Práce byla podpořena projektem ESF Operačním programem Vzdělávání pro konkurenceschopnost CZ.1.07/2.3.00/20.0040.

This study was supported by ESF Operational program Education for Competitiveness OP (ECOP) CZ.1.07/2.3.00/20.0040.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.

Oddělení lékařské genetiky

Fakultní nemocnice Ostrava

tř. 17. listopadu 1790

708 52 Ostrava 8

e-mail: pavlina.plevova@volny.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 5. 2012

Přijato/Accepted: 26. 5. 2012

Charakteristika syndromu

Fumaráthydratáza (též fumaráza) je enzym, který katalyzuje konverzi fumarátu na malát. Vyskytuje se ve dvou formách, mitochondriální a cytozolické. Mitochondriální izoenzym je součástí Krebsova cyklu a cytozolický se podílí na přeměně fumarátu uvolňovaného při metabolismu aminokyselin a nukleotidů. Gen *FH* je také nádorový supresorový gen, u něhož ztráta zdravé, divoké alely je „druhým zásahem“ obdobně jako u klasické ztráty heterozygotnosti [1,2]. Mutace genu *FH* mohou být příčinou dvou různých onemocnění. Jednak autozomálně dominantně dědičného syndromu hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu/mnohočetné kožní a děložní leiomyomatózy (HLRCC/MUCL, ke vzniku onemocnění postčuje mutace jedné alely genu) a dále vzácného autozomálně recesivně dědičného deficitu fumaráthydratázy neboli fumarové acidurie (ke vzniku onemocnění je nutná mutace obou alel genu), závažného metabolického onemocnění, které se projevuje hypotonií, encephalopatií, psychomotorickou retardací a obvykle smrtí během prvních několika let života [3–5]. Spektrum mutací detekovaných u deficitu fumaráthydratázy se liší od mutací nalézáných u syndromu HLRCC/MUCL. V souvislosti se syndromem HLRCC/MUCL bylo popsáno přibližně 75 různých mutací v průběhu celého genu *FH* včetně missense a nonsense mutací, mutací s posunem čtecího rámce, sestřihových mutací, delecí celého genu nebo jednotlivých exonů. Nebyla pozorována jednoznačná korelace mezi genotypem a fenotypem [6]. U rodičů pacientů s deficitem fumaráthydratázy byly zcela vzácně popsány leiomyomy [7], avšak prozatím u nich nebyl nikdy popsán maligní fenotyp [5].

Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom neboli Reedův syndrom (popsán Reedem et al v roce 1973 [8]) je relativně vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění s predispozicí k tvorbě mnohočetných kožních a děložních leiomyomů a renálního karcinomu. Kožní leiomyomy jsou benigní tumory vznikající z drobných svalů kolem vlasových folikulů a vyskytují se u více než 80 % pacientů

s HLRCC/MUCL [9,10]. K rozvoji mnohočetných kožních leiomyomů dochází typicky ve třetí dekádě života (průměrně od 25. roku života). Nejčastěji vznikají kožní léze v oblasti horních končetin, ale popisuje se i lokalizace na trupu, tváři a dolních končetinách. Se zvyšujícím se věkem jich přibývá. U některých osob se leiomyomy nevyvinou vůbec nebo jen v malém počtu, ale mají tendenci růst. Myomy dělohy jsou obecně v populaci velmi časté, avšak u žen se syndromem hereditární leiomyomatózy a karcinomu ledviny/mnohočetné kožní a děložní myomatózy vznikají v mladším věku než v obecné populaci (věk manifestace děložních myomů je 18–50 let, průměrně 30 let), bývají mnohočetné a větší než myomy sporadické. Je zde také riziko vzniku kožních a děložních leiomyosarkomů. Kožní leiomyosarkomy jsou popisovány u 1–2 % pacientů s HLRCC/MUCL [10,11]. Podle jedné studie 1,5 % patientek s nesyndromickým kožním leiomyosarkomem neslo mutaci v genu *FH* [12]. U přibližně 15–20 % pacientů se syndromem HLRCC/MUCL dojde k rozvoji karcinomu ledviny [6,7,10,11, 13–16]. Histologicky se většinou jedná o papilární karcinom II. typu, avšak byly pozorovány také karcinomy jiných histologických typů, např. karcinomy z buněk sběrného kanálku, sarkomatoidní, onkocytické, tubulopapilární, renální karcinomy z jasných buněk a také Wilmův tumor [6,9,11,17]. Papilární renální karcinom II. typu, „eozinofilní“, je méně častou variantou papilárního karcinomu s odlišnou histologickou strukturou a genetickými charakteristikami [18]. Obvykle bývá unilaterální a velmi agresivní, s vysokým metastatickým potenciálem [19]. Ojediněle byl popsán i bilaterální nádor v souvislosti s HLRCC/MUCL [17,20]. Průměrný věk diagnózy renálního karcinomu u HLRCC/MUCL je přibližně 43–44 let [1,5,10], byly popsány případy dětí mladších 18 let s tímto onemocněním [21,22].

Onemocnění HLRCC/MUCL je charakterizováno značnou fenotypovou variabilitou. Mohou být přítomny mnohočetné kožní leiomyomy, ojedinělý kožní leiomyom nebo se kožní léze nemusí vyvinout vůbec, renální tumor je diagnostikován jen u části ne-

mocných, děložní myomy mohou, ale nemusí být přítomny. Variabilita exprese fenotypových znaků se popisuje i u jedinců v rámci jedné rodiny [11]. U většiny pacientů se onemocnění manifestuje nejprve mnohočetnými kožní leiomyomy. V literatuře je rovněž popsána rodina s mutací genu *FH* s familiárním výskytem izolované pouze karcinomu ledviny bez nálezu kožních nebo děložních leiomyomů [5]. Anekdoticke jsou u pacientů s HLRCC/MUCL popisována i jiná nádorová onemocnění, zejména karcinom prsu, prostaty a močového měchýře, nádory varlat, ovariální a ledvinné cysty, cerebrální kavernomy a adenomy nadledvin. Většina uvedených nádorových onemocnění však pravděpodobně vznikla u těchto pacientů náhodně a není přímo asociována se syndromem HLRCC/MUCL [23].

Diferenciální diagnóza

Kožní leiomyomatóza je nutné diferenciatně diagnosticky odlišit od autozomálně dominantně dědičné familiární mnohočetné angioliopomatózy, která je charakterizována tvorbou podkožních opouzdřených lipomů/angioliopomů ve 3.–5. dekádě zejména na trupu a končetinách. Toto onemocnění není spojeno s rizikem tvorby jiných orgánových nádorových onemocnění. Je zapotřebí také odlišit neurofibromatózu zejména I. typu, kde však většinou kromě subkutánních neurofibromů bývají přítomny další typické kožní a jiné příznaky [24]. Histologická verifikace kožních leiomyomů bývá nutná.

Diferenciální diagnostika renálních nádorových onemocnění je uvedena v tab. 1 [5].

Indikace k molekulárně genetickému vyšetření genu *FH* nebo ke screeningu pomocí stanovení aktivity fumaráthydratázy v lymfocytech

Familiární formy, tj. nemocné osoby s rodinným výskytem nádorů

- ojedinělý kožní leiomyom u probanda s rodinnou anamnézou výskytu kožních leiomyomů, leiomyomu/leiomyosarkomu dělohy a/nebo karcinomu ledviny u příbuzných 1. stupně;

Tab. 1. Diferenciální diagnostika familiárního karcinomu ledviny [5].

Syndrom	Odpovědný gen	Histologický typ renálního karcinomu	Ostatní nálezy
Birt-Hogg-Dubé (BHD)	<i>FLCN</i>	chromofobní, onkocytární, hybridní	fibrofolikulom, trichodiskom, akrochordon, spontánní pneumothorax
familiární karcinom ledviny asociovaný s chromozomem 3	popsány mnohočetné chromozomální translokace	z jasných buněk	žádné
hereditární leiomyomatóza a karcinom z renálních buněk (HLRCC)	<i>FH</i>	papilární typu II, nádor ze sběrných kanálků	kožní a děložní leiomyomy
hereditární papilární renální karcinom (HPRC)	<i>c-MET</i>	papilární typu I	žádné
syndrom hereditárního paragangliomu (HPGL)	<i>SDHB</i> <i>SDHD*</i>	z jasných buněk, papilární, onkocytární, chromofobní	paragangliom v oblasti hlavy, krku, hrudníku, adrenální/extraadrenální feochromocytom
tuberózní skleróza (TS)	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	angiolipom, z jasných buněk, onkocytom	korové tubery, hypomelanotické makuly, angiofibromy, nehtové fibromy
von Hippel-Lindau (VHL)	<i>VHL</i>	z jasných buněk	cerebellární/spinální hemangioblastomy, angiomy sítnice, pankreatické neuroendokrinní nádory

*U ostatních genů zodpovědných za HPGL včetně genů *SDHC*, *SDH5* a *TMEM127* není známo, že by byly spojeny s rizikem vzniku renálního karcinomu.

- dva nebo více příbuzných s izolovaným karcinomem ledviny, kdy alespoň v jednom případě se jedná histologicky o papilární karcinom II. typu, karcinom ze sběrných kanálků nebo tubulopapilární karcinom.

Sporadické formy

- mnohočetné kožní leiomyomy, kdy alespoň jeden byl potvrzen histologicky;
- izolovaný výskyt kožního leiomyomu a současně leiomyomu/leiomyosarkomu dělohy a/nebo karcinomu ledviny u jedné osoby v jakémkoli věku;
- výskyt karcinomu ledviny histologických typů papilárního II. typu, ze sběrných kanálků nebo tubulopapilárního.

K vyhledávání přenašečů zárodečné mutace v genu *FH* lze využít stanovení aktivity fumaráthydratázy v izolovaných lymfocytech s následnou mutační analýzou genu *FH* u jedinců se sníženou aktivitou enzymu [25].

Molekulárně genetické vyšetření/stanovení aktivity enzymu s následným

molekulárně genetickým vyšetřením je indikováno genetikem po genetickém poradenství a podepsání informovaného souhlasu. Prediktivní vyšetření je indikováno po dosažení plnoletosti u osob v 50% riziku vzniku onemocnění. Prenatální diagnostika HLRCC/MCUL není indikována. Je možné nabídnout preimplantační diagnostiku onemocnění ve specializovaném centru asistované reprodukce.

Pozitivní výsledek molekulárně genetického vyšetření, tj. zjištění patogenní mutace v genu *FH* znamená potvrzení diagnózy HLRCC/MCUL na molekulárně genetické úrovni a rodinným příslušníkům lze nabídnout prediktivní vyšetření na nosičství mutace v případě nálezu mutace preventivní sledování. **Negativní výsledek molekulárně genetického vyšetření** znamená, že se u vyšetřovaného jedince s velkou pravděpodobností nejedná o syndrom HLRCC/MCUL. Nelze však s určitou malou pravděpodobností vyloučit, že je nositelem jiné mutace, která unikla mutační analýze nebo ji nejsme schopni vyšetřit.

Doporučení

Doporučení preventivních opatření pro osoby nesoucí zárodečné mutace v genu *FH*

Pro ženy

- celkové kožní vyšetření 1× ročně, event. řešení kožních leiomyomů v případě obtíží, nadměrného růstu, riziko leiomyosarkomu;
- samovyšetřování prsou 1× měsíčně;
- ultrazvukové vyšetření prsou a mamografie 1× za 2 roky od 45 let;
- gynekologické vyšetření 1× ročně od 18 let, včetně transvaginálního ultrazvuku, léčba myomů, hysterektomie při nálezu myomů v případě ukončení reprodukčního věku;
- ultrazvukové vyšetření břicha 1× ročně od 20 let, od 30–35 let zvážit MR břicha 1× za 2 roky, event. CT břicha s aplikací kontrastní látky;
- moč + sed. 1× ročně od 20–25 let.

Pro muže

- celkové kožní vyšetření 1× ročně, event. řešení kožních leiomyomů v případě obtíží, nadměrného růstu, riziko leiomyosarkomu;

- ultrazvukové vyšetření břicha 1× ročně od 20 let, od 30–35 let zvažít MR břicha 1× za 2 roky, event. CT břicha s aplikací kontrastní látky;
- moč + sed. 1× ročně od 20–25 let.

Riziková pacientka by měla být poučena o příznacích nádorů ledviny včetně příměsí krve v moči, hmatné rezistence v břišní dutině, hubnutí, nechutenství, bolestí zad, teplot bez infekční příčiny (většina těchto příznaků je však často projevem již pokročilého onemocnění). Nápadné zvětšování dříve stacionárního kožního leiomyomu může být suspektní z leiomyosarkomu.

Léčba projevů HLRCC

Bolestivá kožní ložiska je možné řešit chirurgicky. V případě solitárního leiomyomu je extirpace efektivním řešením, v případě mnohočetných leiomyomů však postrádá smyslu, neboť k rekurenci kožních leiomyomů dochází až v 50 % případů. Jiné druhy terapie představují léčbu CO nebo laserovou ablací, kryoterapie a elektrokoagulaci [26].

V léčbě symptomatických děložních leiomyomů připadá v úvahu myomektomie a hysterektomie. Je zapotřebí vzít v úvahu přání pacientky ohledně možnosti zachování fertility.

Léčba renálního karcinomu u pacientů s HLRCC by měla být radikální. Radikální nefrektomie je metodou volby s ohledem na agresivní povahu a vysoký metastatický potenciál těchto nádorů. Toto umožňuje nízké riziko vzniku oboustranného karcinomu ledviny. Tímto se liší přístup v léčbě renálního karcinomu u HLRCC od přístupu u nádorů ledvin vznikajících u osob s von Hippel-Lindauovou chorobou, hereditárním papilárním renálním karcinomem a syndromem Birt-Hogg-Dubé, které jsou typicky léčeny konzervativně kryoablací a chirurgickými výkony šetrnými

k nefronům z důvodu pravděpodobnosti multifokální a bilaterální manifestace onemocnění a relativně odhadnutelnému klinickému průběhu choroby. U těchto syndromů je cílem zachování co největšího možného množství zdravé tkáně a z dlouhodobého hlediska renálních funkcí. Karcinom ledviny patří také do obrazu syndromu hereditárního paragangliomu, zde však přístup k léčbě renálního karcinomu není prozatím jasně definován [5,27].

Literatura

1. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet* 2003; 12(11): 1241–1252.
2. Kiuru M, Launonen V, Hietala M et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* 2001; 159(3): 825–829.
3. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(6): 3387–3392.
4. Chan I, Wong T, Martinez-Mir A et al. Familial multiple cutaneous and uterine leiomyomas associated with papillary renal cell cancer. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(1): 75–78.
5. Raymond VM, Herron CM, Giordano TJ et al. Familial renal cancer as an indicator of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. *Fam Cancer* 2012; 11(1): 115–121.
6. Gardie B, Remenieras A, Kattygnarath D et al. Novel FH mutations in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and patients with isolated type 2 papillary renal cell carcinoma. *J Med Genet* 2011; 48(4): 226–234.
7. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002; 30(4): 406–410.
8. Reed WB, Walker R, Horowitz R. Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Derm Venereol* 1973; 53(5): 409–416.
9. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet* 2011; 79(1): 49–59.
10. Toro JR, Nickerson ML, Wei MH et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet* 2003; 73(1): 95–106.
11. Wei MH, Toure O, Glenn GM et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expres-

- sed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet* 2006; 43(1): 18–27.
12. Ylisaukko-oja SK, Kiuru M, Lehtonen HJ et al. Analysis of fumarate hydratase mutations in population-based series of early onset uterine leiomyosarcoma patients. *Int J Cancer* 2006; 119(2): 283–287.
 13. Lehtonen HJ. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics. *Fam Cancer* 2011; 10(2): 397–411.
 14. Lehtonen HJ, Kiuru M, Ylisaukko-Oja SK et al. Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation. *J Med Genet* 2006; 43(6): 523–526.
 15. Chuang GS, Martinez-Mir A, Engler DE et al. Multiple cutaneous and uterine leiomyomata resulting from missense mutations in the fumarate hydratase gene. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(1): 118–121.
 16. Alam NA, Barclay E, Rowan AJ et al. Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: an underdiagnosed tumor syndrome. *Arch Dermatol* 2005; 141(2): 199–206.
 17. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P et al. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(10): 1578–1585.
 18. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. *Curr Mol Med* 2004; 4(8): 855–868.
 19. Refae MA, Wong N, Patenaude F et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: an unusual and aggressive form of hereditary renal carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(4): 256–261.
 20. Lehtonen HJ, Blanco I, Piulats JM et al. Conventional renal cancer in a patient with fumarate hydratase mutation. *Hum Pathol* 2007; 38(5): 793–796.
 21. Alrashdi I, Levine S, Paterson J et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: very early diagnosis of renal cancer in a paediatric patient. *Fam Cancer* 2010; 9(2): 239–243.
 22. van Spaendonck-Zwarts KY, Badeloe S, Oosting SF et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer presenting as metastatic kidney cancer at 18 years of age: implications for surveillance. *Fam Cancer* 2012; 11(1): 123–129.
 23. Badeloe S, van Spaendonck-Zwarts KY, van Steensel MA et al. Wilms tumour as a possible early manifestation of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer? *Br J Dermatol* 2009; 160(3): 707–709.
 24. Goodman JC, Baskin DS. Autosomal dominant familial angiolipomatosis clinically mimicking neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1989; 2(5–6): 326–331.
 25. Kubinova K, Tesarova M, Hansikova H et al. Fumarate Hydratase gene mutation in two young patients with sporadic uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol Res. In Press.*
 26. Holst VA, Jenkins-Hopkins JM, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(4): 477–490.
 27. Singer EA, Bratslavsky G, Middleton L et al. Impact of genetics on the diagnosis and treatment of renal cancer. *Curr Urol Rep* 2011; 12(1): 47–55.

Klinický význam analýz genů středního rizika pro hodnocení rizika vzniku karcinomu prsu a dalších nádorů v České republice

The Clinical Importance of a Genetic Analysis of Moderate-Risk Cancer Susceptibility Genes in Breast and Other Cancer Patients from the Czech Republic

Pohlreich P.¹, Kleibl Z.¹, Kleiblová P.¹, Janatová M.¹, Soukupová J.¹, Macháček E.², Házová J.², Vašíčková P.², Šťáhlavá Hrabincová E.², Navrátilová M.^{2,3}, Svoboda M.^{2,3}, Foretová L.²

¹ Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK a VFN v Praze

² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Analýza hlavních predispozičních genů *BRCA1* a *BRCA2* podmiňujících vznik dědičných forem karcinomu prsu umožňuje identifikaci vysoce rizikových osob. Kromě zpřesnění odhadu rizika onemocnění lze nosiče patogenních mutací zařadit do programů pro časnou diagnostiku a prevenci onemocnění a v případě jeho rozvoje i specifickou léčbu. Nosiči mutací v hlavních predispozičních genech však tvoří přibližně jen 25 % populace vysoce rizikových pacientů. V nedávné době byla identifikována řada dalších genů, jejichž alterace zvyšují riziko karcinomu prsu a některých dalších nádorů. Tyto geny se však vyznačují nižším rizikem vzniku onemocnění a výraznou populační variabilitou ve světě. **Cíl:** Provedli jsme shrnutí studií analyzujících dědičné mutace v genech středního rizika v populaci pacientů s karcinomem prsu a případně dalšími nádorovými onemocněními v ČR s cílem vyhodnotit současné možnosti uplatnění analýz těchto genů v klinické praxi. **Výsledky:** V populaci onkologických pacientů v ČR byly provedeny analýzy genů *ATM*, *CHEK2*, *NBS1 (NBN)* a *PALB2*. Vyšetřované populace pacientů zahrnovaly především soubory vysoce rizikových pacientek s karcinomem prsu bez nálezu alterací v hlavních predispozičních genech *BRCA1/2*. **Závěry:** Na základě výsledků provedených studií lze u *BRCA1/2*-negativních pacientek z rizikových rodin s karcinomem prsu pro klinické testování v ČR doporučit analýzu patogenních variant genu *CHEK2* (především mutace c.1100delC a rozsáhlé delece postihující exony 9–10). Missense varianty genu *CHEK2* nelze zatím jednoznačně klinicky hodnotit. Analýzy mutací genů *ATM* a *NBS1 (NBN)* nejsou s ohledem na malou frekvenci jejich výskytu vhodné pro klinické hodnocení. Nadějná je analýza patogenních variant genu *PALB2* u *BRCA1/2*-negativních pacientek z rodin s mnohočetným výskytem karcinomu prsu, jejíž význam v této skupině může být v naší populaci srovnatelný s významem mutací v genu *BRCA2*.

Klíčová slova

dědičné nádory – genetické testování – *ATM* – *CHEK2* – *NBS1 (NBN)* – *PALB2*

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT/13343 a Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVpl - RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

This study was supported by IGA MZ ČR NT/13343 grant and by the European Regional Development Fund and by the National budget of the Czech republic (OP VaVpl - RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Petr Pohlreich, Ph.D.

Ústav biochemie a experimentální onkologie

1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 5

128 53 Praha 2

e-mail: ppohl@lf1.cuni.cz

doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: foretova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 5. 2012

Přijato/Accepted: 26. 5. 2012

Summary

Background: Analysis of the major breast cancer (BC) predisposition genes *BRCA1* and *BRCA2* enables identification of high-risk individuals. Specialized programs enrolling the carriers of *BRCA1/2* mutations facilitate an improvement in prevention and early diagnostics in asymptomatic individuals and rationalize the selection of individualized treatment in case of a BC onset. However, the carriers of mutations in the major predisposition genes represent only approximately 25% of cases among high-risk BC patients. Numerous candidate predisposing genes for breast and other cancers have recently been identified. The risk of cancer development associated with alterations in these genes is lower, and there is a considerable population variability in different regions worldwide. **Aim:** We have performed mutation analyses of moderate-risk cancer susceptibility genes to evaluate their clinical importance for genetic counseling in high-risk patients suffering from breast and other cancers in the Czech population. **Results:** Czech oncological patients were analysed for mutation in *ATM*, *CHEK2*, *NBS1* (*NBN*) and *PALB2* genes. The majority of analyzed individuals represent the population of high-risk *BRCA1/2*-negative BC patients. **Conclusions:** Based on results of this study, we recommend an analysis of recurrent truncating mutations in the *CHEK2* gene (the c.1100delC mutation and a large deletion affecting exons 9–10) in *BRCA1/2*-negative patients from high-risk BC families. A clinical assessment of missense variants in *CHEK2* is not suitable. A routine mutation analysis of the *ATM* and *NBS1* (*NBN*) genes is not recommended in BC patients due to the low frequency of alterations in these genes in the Czech Republic. An identification of truncating mutations in the *PALB2* gene is important in *BRCA1/2*-negative BC patients from families with a strong history of BC (HBC families). The frequency of *PALB2* mutations may be comparable to the frequency of mutations in the *BRCA2* gene in Czech HBC families.

Key words

hereditary cancer – genetic testing – *ATM* – *CHEK2* – *NBS1* (*NBN*) – *PALB2*

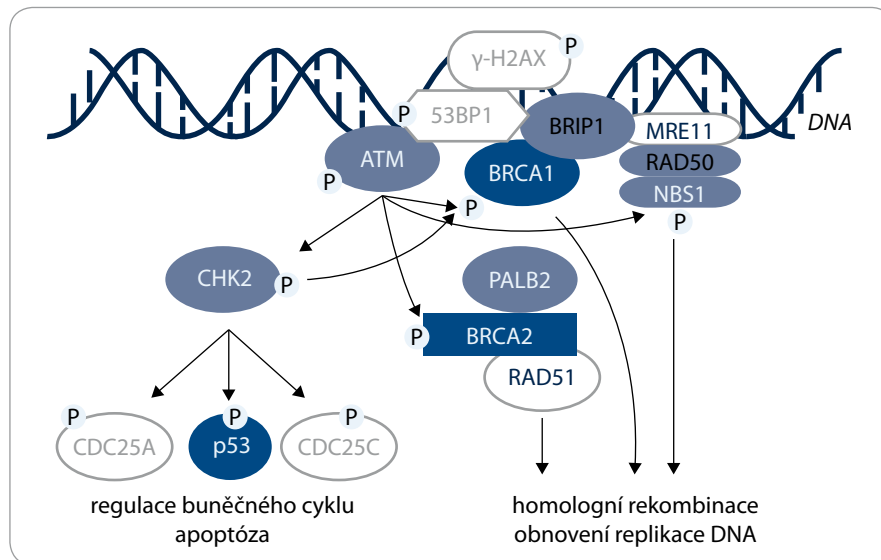
Úvod

Karcinom prsu se vyskytuje ve dvou patogeneticky rozdílných formách. U většiny žen se karcinom prsu vyvíjí ve formě sporadického onemocnění, které vzniká v důsledku akumulace somatických mutací v buňkách prsní žlázy. Nádorová transformace mamárních epitelů se dotýká deregulace kritických signálně-transdukčních cest (buněčného dělení, apoptózy a reparace genomové DNA) způsobených aktivací protoonkogenů a inaktivací tumor supresorových genů na základě genetických inzultů doprovázených epigenetickými změnami. Výsledkem těchto selhání je vznik maligně transformované buňky *in situ*, která může na základě genomové nestability způsobené poruchami DNA reparačních pochodů vytvářet řadu geneticky nestabilních dceřiných buněk tolerujících genomové defekty postihující další regulační mechanismy.

U dědičných forem karcinomu prsu tvořících 5–10 % mamárních tumorů dochází k obdobnému vývoji jako v případě nádorů sporadických. Proces nádorové transformace je však výrazně pravděpodobnější kvůli existenci patogenní mutace v některém z predispozičních genů kódujících proteinů zúčastněných v (pravděpodobně tkáňově specifickém) procesu nádorové supresivity. Pro nosičky mutací v genech predisponujících ke vzniku hereditární formy karcinomu prsu je tak

typické, že riziko vzniku karcinomu prsu je oproti populačnímu riziku významně zvýšeno, k onemocnění dochází v nižším věku, postižení je často bilaterální, a kromě samotného karcinomu prsu jsou nosiči onemocnění ohroženi i zvýšeným

rizikem vzniku nádorů v dalších lokalizacích. Do současné doby bylo charakterizováno několik predispozičních genů, jejichž patogenní alterace významně zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu (*BRCA1* a *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *LKB1/STK11*) [1].



Obr. 1. Schematické znázornění hlavních proteinů podílejících se na reparaci dvouřetězcových zlomů v DNA pomocí homologní rekombinace.

Řada genů kódujících proteiny reparace dvouřetězcových zlomů DNA vykazuje přímý vliv na patogenezi hereditárních i sporadických forem karcinomu prsu, počínaje senzoryckými proteiny (*ATM*) a proteiny MRN komplexu (*MRE11*, *RAD50*, *NBS1* (*NBN*)), přenašeči signálu (*CHEK2*) i výkonnými molekulami regulujícími vlastní reparační pochody (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51*), kontrolní body buněčného cyklu (*CDC25A* a *C*) nebo aktivaci apoptózy (*p53*). Proteiny kódované hlavními predispozičními geny jsou znázorněny tmavomodře (■), proteiny kódované geny se středním rizikem světlemodře (▒). Geny analyzované jako hereditární nádorové predispoziční faktory v populaci pacientů v ČR jsou vyznačeny bílým písmem.

Další geny ovlivňující riziko vzniku karcinomu prsu se vyskytují v podstatně menší míře (geny s nízkou a střední penetrancí), avšak tvoří rozrůstající se pestrá skupinu genů (*ATM*, *CHEK2*, *NBS1* (*NBN*), *PALB2*, *TGFβ1*, *CASP-8* a další).

Až nápadným, ve výčtu genů podílejících se na vzniku hereditárních forem karcinomu prsu, je jejich blízký vztah k pochodům přímo zprostředkujícím nebo regulujícím kontrolní body (check-points) buněčného cyklu a reparaci genomové DNA (obr. 1) [2].

Jak již bylo řečeno, predispoziční geny modifikují riziko vzniku karcinomu prsu (a dalších nádorů) nestejnoměrně. Zatímco u některých vysoce penetrantních genů (*BRCA1/2*) je nosičství patogenních alterací spojené s rizikem vysokým, u jiných je zvýšení rizika pouze střední či malé (tab. 1) a lze předpokládat, že některé z variant riziko vzniku nádorů snižují – jejich význam je tak protektivní.

Po objevu *BRCA1* a *BRCA2* v polovině 90. let bylo věnováno enormní úsilí charakterizaci dalších predispozičních genů (*BRCA3/BRCA4*). Přes jeho neúspěch byla na základě asociačních studií a vazebných analýz vytvářena řada genů ovlivňujících riziko vzniku karcinomu prsu, avšak na rozdíl od hlavních predispozičních genů je pravděpodobnost vývoje nádoru u nosičů mutací jen mírně či středně zvýšena ve srovnání s rizikem v obecné populaci. Tyto geny byly nazvány jako geny se střední až nízkou penetrancí. Zatímco alterace vysoce penetrantních genů se v populaci vyskytují s malou četností (~0,1–0,01 %), alterace v genech s nízkou penetrancí (resp. nízkopenetrantní alely) jsou relativně časté (1–30 %) [3]. Přestože se geny se střední a nízkou penetrancí vyznačují klinicky méně závažným ovlivněním rizika onemocnění, vysoká alelická frekvence umožňuje kooperativní účinek nízkopenetrantních alel, které tak mohou být příčinou zvýšeného rodinného výskytu nádorového onemocnění u osob bez alterací v hlavních predispozičních genech. Za arbitrárně stanovenou hranici odlišující geny s nízkou penetrancí od vysoce penetrantních genů se považuje relativní riziko (RR) ~2. S ohledem na skutečnost, že penetrance je spojitou veličinou a skupina kandidátních genů se významně

Tab 1. Relativní riziko (RR) vzniku karcinomu prsu u nosičů mutací v jedné z alel uvedených genů (podle [46]).

Penetrance	Gen	MAF	RR/alelu	Fam. riziko (%)
vysoká	<i>BRCA1</i>	1/1 500	20	10
	<i>BRCA2</i>	1/1 500	12	10
	<i>PTEN</i>	1/25 000	10	1,0
	<i>TP53</i>	1/5 000	50	1,0
střední	<i>ATM</i>	0,3%	2,3	0,7
	<i>PALB2</i>	0,1%	2,3	0,2
	<i>CHEK2</i>	0,5%	2,2	1,0
	<i>BRIP1</i>	0,1%	2,1	0,1
malá	<i>FGFR2</i>	38%	1,26	2,0
	<i>TNRC9</i>	25%	1,2	1,0
	<i>MAP3K1</i>	28%	1,13	0,5
	<i>LSP1</i>	30%	1,07	0,2
	<i>CASP8</i>	13%	0,89	0,2

MAF – Minor Allele Frequency (frekvence recesivní alely)

zvýšuje, setkáváme se v poslední době ještě s termínem „geny se střední penetrancí“ (geny středního rizika), u kterých se RR vyskytuje v intervalu 2–5.

V předkládané práci uvádíme přehled vybraných genů se střední penetrancí (*ATM*, *CHEK2*, *NBS1* (*NBN*) a *PALB2*) zvyšujících riziko vzniku karcinomu prsu, u kterých byly provedeny alespoň pilotní studie v populaci pacientů v ČR. Změřujeme se na zhodnocení jejich klinického významu v onkogenetice.

1. *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated)

Hereditární mutace obou alel genu *ATM* (OMIM 607585) zapříčiňují vznik vzácného autozomálně recesivního onemocnění ataxia telangiectasia (AT) charakterizovaného mozečkovou ataxií, okulokutánními telangiektáziemi, defekty imunitního systému, zvýšenou citlivostí na účinky ionizujícího záření a výrazným sklonem ke vzniku nádorů, především lymfomů a leukemií [4]. Vznik karcinomu prsu u pacientů s AT je poměrně raritní, na čemž se podílí především významné zkrácení života nosičů bílelických mutací. Vztah mutací *ATM* ke karcinomu prsu tak vychází z epidemiologických analýz prokazujících mírné, avšak signifikantně zvýšené celoživotní riziko karcinomu prsu u heterozygotů s mutací genu *ATM*.

Protein *ATM* je iniciální kinázou regulující buněčnou odpověď na přítomnost dvouřetězcových zlomů genomové DNA. Tyto alterace znamenají závažné poruchy integrity genomu s výraznými patologickými důsledky pro postižené buňky. Jejich příčinou jsou exogenní vlivy (ionizující záření, radiomimetika) i endogenní procesy (poruchy replikace, radikálové ataky, meiotické rekombinace). V závislosti na proliferacním stavu buňky jsou dvouřetězcové zlomy reparovány v G0, G1–S fázi buněčného cyklu pomocí nehomologního spojení konců DNA (NHEJ) nebo přesnějším způsobem reparace docíleným homologní rekombinací v postreplikačních fázích buněčného cyklu. *ATM* kináza primárně iniciuje reparaci procesem homologní rekombinace, čímž se významně podílí na tvorbě bariéry zabraňující vzniku maligně transformovaných buněk *in vivo* [5]. Aktivovaná kináza *ATM* následně fosforyluje řadu substrátů, které se účastní reparace DNA, ale i regulace buněčného cyklu a apoptózy [6]. Gen *ATM*, zahrnující oblast 150 kb (11q22–23), kóduje v 66 exonech protein o velikosti 350 kDa (62 kódujících exonů).

Mutační analýza *ATM* u pacientek s karcinomem prsu v ČR

Soukupová et al [7] analyzovali gen *ATM* u 161 osob s karcinomem prsu z vysoce

Tab. 2. Výsledky mutační analýzy genu *ATM* u 161 vysoce rizikových patientek s karcinomem prsu z ČR.

Mutace (lokalizace)	Změna proteinu	Diagnóza (věk)	Nádory v rodině (věk)
c.1066-6T>G (IVS 10)	Δe11, 372X	C50 (32)	C50 (60), C50 (?)
c.5177+1G>A (IVS 36)	Δe36, 1680X	C50 (42,44)	C50 (64), C50 (?), C25 (75)
c.5932G>T (e 42)	E1978X	C50 (53, 60), C56 (61)	C56 (57), C9X (?), C64 (?), C34 (59)
c.6096-9del5 (IVS 43)	Δe44, 2044X	C50 (37)	C25 (73)

rizikových rodin, u kterých nebyla zaznamenána přítomnost patogenních alterací v genech *BRCA1/2* a 183 vzorků kontrolní nenádorové populace. Analýza prokázala přítomnost alterací vedoucích ke zkrácení proteinového produktu u 4 (2,5 %) ze 161 vyšetřených pacientů (tab. 2). S výjimkou alterace postihující sestřih exonu 11 (c.1066-6 T>G), která byla detekována u dvou ze 183 souběžně vyšetřených vzorků kontrolní skupiny a jejíž patogenita je sporná, nebyly u kontrol zachyceny žádné další patogenní varianty genu *ATM*.

Klinický význam analýzy *ATM* v ČR

Z výsledků jediné doposud provedené studie vyplývá, že četnost hereditárních alterací v genu *ATM* v naší populaci je pravděpodobně nízká (< 2 % u osob s karcinomem prsu z vysoce rizikových rodin). Míra zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu u vysoce rizikových osob je $RR = 2,37$ (95% CI = 1,51–3,78) [8]. Provádění mutační analýzy genu *ATM* (i s ohledem na velikost genu) se, kromě podezření na onemocnění ataxií telangiektázií, u rizikových patientek s karcinomem prsu zatím nedoporučuje. Diskutabilní otázkou zůstává vztah alterací genu *ATM* k radiosenzitivitě.

2. *CHEK2* (Checkpoint kinase 2)

Gen *CHEK2* (OMIM 604373) je lokalizován na chromozomu 22q12.1. Výsledný protein, označovaný jako CHK2, má velikost přibližně 60 kD a tvoří jej 546 aminokyselinových zbytků [9]. CHK2 je jaderný fosfoprotein, který se účastní přenosu a amplifikace signálů od senzorických proteinů rozpoznávajících přítomnost dvouřetězcových zlomů v DNA na efektorové proteiny fosforylované CHK2 kinázou, které následně regulují intracelulární pochody v odpovědi na poškození genomu (obr. 1).

Mutace v genu *CHEK2* byly na přelomu tisíciletí popsány v souvislosti se vznikem Li-Fraumeni syndromu u nemocných bez přítomnosti mutace v genu *TP53* [10]. Třebaže tato asociace byla v dalších studiích značně zpochybněna, provedené analýzy naznačily, že alterace *CHEK2* genu se podílejí na zvýšení rizika vzniku řady nádorových onemocnění čítajících nejen karcinomy prsu, ale i karcinomy kolorekta, prostaty, ovaria, štítné žlázy a ledviny [11–15]. Mutace c.1100delC, vedoucí k posunu čtecího rámce a translaci zkráceného proteinového produktu s nefunkční kinázovou aktivitou, je nejvíce studovanou alterací *CHEK2* genu. V současné době známe výsledky řady rozsáhlých studií provedených především na populacích pacientů s hereditárními a sporadickými karcinomy prsu, které ukazují, že frekvence této alterace oplývá výraznou geografickou odlišností, s vysokou četností v severní a západní Evropě a Rusku, nižším výskytem ve střední a východní Evropě, USA a Austrálii a zanedbatelným výskytem v jižní Evropě, Jižní Americe a Asii [16].

Mezi další často sledované alterace *CHEK2* patří mutace c.470C>A (I157T) postihující funkci FHA domény (vysoce konzervativní oblasti genu *CHEK2*), alterace donorového místa sestřihu c.444+1G>A (známé jako IVS2+1G>A) způsobující aberantní sestřih vedoucí k posunu čtecího rámce a vzniku zkráceného translačního produktu a rozsáhlá delece c.909-2028_1095+330del5395 (p.Met304Leufs15X) postihující dva exony v centrální části genu, která se endemicky objevuje v regionu zahrnujícím ČR [17]. Kromě těchto patogenních alterací genu *CHEK2* však bylo do současné doby popsáno více než 80 dalších genetických změn, mezi kterými jasně dominují missense alterace,

jejichž význam je ve většině případů nejasný.

Analýza genu *CHEK2* v ČR

Analýza posunových mutací

Výskyt patogenní mutace c.1100delC vedoucí k syntéze zkráceného proteinového produktu (p. T367MfsX15) byl analyzován u 358 nemocných s karcinomem prsu z vysoce rizikových rodin a 688 neselektovaných patientek se sporadickým karcinomem prsu [18]. Výsledky analýzy ukázaly, že četnost této alterace ve vyšetřované populaci byla nízká (1/358 (0,28 %) a 3/688 (0,44 %)). Vyšetření kontrolního souboru odhalilo dva nosiče této alterace v 730 vyšetřených vzorcích (0,27 %). Od uvedení do praxe v roce 2006 je screening mutace c.1100delC zahrnut do vyšetření rozsáhlých delecí *BRCA2* pomocí standardně prováděné MLPA. Na základě souhrnných výsledků analýz provedených na pracovištích Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOÚ Brno a Ústavu biochemie a experimentální onkologie (ÚBEO) 1. LF UK v Praze se ukazuje, že četnost mutace c.1100delC je v ČR vyšší než prvotní zjištění. Mutace byla identifikována u 17 z 1 866 vysoce rizikových *BRCA1/2*-negativních pacientů (0,91 %). U 18 pacientů z tohoto souboru (0,96 %) byla nalezena rozsáhlá delece 5395bp. V současné době dokončujeme analýzu *CHEK2* v souboru vysoce rizikových *BRCA1/2*-negativních pacientů, která kromě shora uvedených alterací odhalila i přítomnost čtyř dalších posunových mutací u 6 z 616 vyšetřovaných pacientů.

Význam posunových mutací v genu *CHEK2* byl rovněž studován jako rizikový faktor vzniku maligního onemocnění i u dalších onkologických pacientů v ČR. Četnost výskytu nosičů c.1100delC ve skupině nemocných s karcinomem ko-

lorekta (4/631, 0,63 %) se nelišila od výskytu v kontrolní populaci (2/730, 0,27 %, $p = 0,4$) [19]. Ve vzorcích 113 osob s adenomatózní familiární polypózou (FAP) a její atenuovanou formou (AFAP) nebyl nalezen žádný nosič mutace c.1100delC [20]. Rovněž jsme nenalezli žádného nosiče této mutace ve skupině 270 nemocných s karcinomem pankreatu [21].

Rozsáhlá delece genu *CHEK2* postihující exony 9 a 10 nebyla nalezena u nemocných s kolorektálním karcinomem či sporadickým karcinomem pankreatu, a je tedy pravděpodobně asociována pouze se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu.

Analýza dalších alterací genu *CHEK2*

V rámci výzkumných programů jsme se zabývali i studiem výskytu missense variant (mutací vedoucích k záměně jedné aminokyseliny za jinou) ve vybraných oblastech genu *CHEK2* u pacientek s karcinomem prsu a dalšími nádory dospělého věku v české populaci (tab. 3). Analýza byla zaměřena na oblast tzv. FHA domény, kde se vyskytuje missense varianty genu *CHEK2* c.470T>C (p.I157T). Tato varianta byla nejčastější změnou v kódující oblasti genu *CHEK2* ve vyšetřovaných souborech. Její výskyt byl ve srovnání s kontrolní populací však významně vyšší pouze u pacientů s karcinomem kolorekta (2,5 vs 4,8 %, $p = 0,03$), ale nelišil se u nemocných se sporadickým karcinomem prsu (2,5 vs 2,8 %, $p = 0,7$). Výskyt alterace I157T vedl ke zvýšení rizika vzniku sporadického karcinomu kolorekta (OR = 2,0), ale ne karcinomu prsu. Ve srovnání s výsledky studií v Polsku nebo Finsku je výskyt alterace I157T v ČR nižší [24–26].

V souborech pacientů se sporadickým karcinomem prsu i kolorekta jsme analyzovali vztah nalezených alterací ve FHA doméně k familiárnímu výskytu nádorových onemocnění, který však nebyl nalezen ani v populaci karcinomu prsu ani v případě karcinomu kolorekta, kde přítomnost mutace I157T prokazatelně zvyšovala riziko vzniku „sporadického“ onemocnění. Hraničního významu dosahovala korelace mezi současným výskytem karcinomu kolorekta a karcinomu plic u nosičů alterace v oblasti FHA domény ($p = 0,051$). Tento nesignifikantní

Tab 3. Četnost missense varianty I157T v genu *CHEK2* v populacích pacientů a kontrol z ČR.

Analyzovaná populace; počet	I157T	Citace
vysoce rizikový ca prsu (<i>BRCA1/2</i> -negat.; 1. LF UK); n = 616	22 (3,57 %)	nepublikovaná data
vysoce rizikový ca prsu (<i>BRCA1/2</i> -negat.; MOÚ); n = 1 250	11 (0,88 %)	[31]
sporadický ca prsu; n = 673	19 (2,82 %)	[22]
sporadický ca kolorekta; n = 631	30 (4,75 %)	[19]
sporadický ca pankreatu; n = 270	6 (2,22 %)	[21]
Hodgkinův lymfom; n = 298	12 (4,02 %)	[23]
karcinom plic; n = 277	6 (2,17 %)	[12]
nádory hlavy a krku; n = 55	1 (1,8 %)	[12]
karcinom ledviny; n = 471	17 (3,77 %)	[12]
kontroly 1; n = 683	17 (2,49 %)	[22]
kontroly 2; n = 636	16 (2,52 %)	[12]

výsledek je potenciálně zajímavým zjištěním, neboť byla na dvou nezávislých studiích prokázána negativní asociace výskytu mutace I157T a karcinomu plic (RR = 0,44, 95% CI 0,31–0,63) [12,27]. Zjištění, že I157T může vykazovat protektivní účinek na vznik karcinomu plic a rizikový účinek na vznik dalších nádorů, včetně karcinomu prsu a kolorekta, oživil zájem o místně specifický charakter alterací *CHEK2*, který naznačuje, že v některých tkáních (prs, kolorektum) vedou alterace *CHK2* k „vyřazení“ DNA reparačních mechanismů umožňujících destabilizaci genomu a vznik následných genetických inzultů zodpovědných za nádorovou transformaci, zatímco v jiných tkáních (plíce) iniciuje porucha této signalizace netolerovatelné selhání genomové integrity iniciující zánik takto poškozených buněk [28]. Této spekulaci nahrává i pozorovaný akcentovaný protektivní účinek (snížení RR přibližně o polovinu) mutace I157T na vznik karcinomu plic u kuřáků, kde se předpokládá, že haploinsuficientní stav *CHK2* vede k akcentované apoptóze buněk získávajících rozsáhlá genotoxická poškození v důsledku kouření. Odpověď na tuto zatím nevyjasněnou otázku je důležitým předpokladem pro racionální použití specifické terapie založené na ovlivnění signálních cest regulovaných *CHK2* kinázou ve smyslu použití jejích inhibitorů na straně jedné, nebo reaktivace její funkce na straně druhé.

Klinický význam analýzy *CHEK2* v ČR

Z doposud provedených studií a výsledků genetických analýz vyplývá, že četnost nosičů s vysokou pravděpodobností prokazatelně patogenních alterací (posunových mutací) v genu *CHEK2* v české populaci bude vyšší než 2 %.

V roce 2008 Weischer et al [29] publikovali rozsáhlou metaanalýzu (26 000 nemocných a 27 000 kontrol) mutace c.1100delC u pacientů s karcinomem prsu. Její výsledky odhalily větší význam mutace c.1100delC, než vyplývalo z předchozích dílčích výsledků jednotlivých studií (OR = 2,7; 95% CI 2,1–3,4 u pacientek se sporadickým karcinomem prsu, s kumulativním rizikem 37 % do 70 let; 95% CI 26–57 %). Ještě podstatně vyšší riziko bylo nalezeno pro pacientky s familiárním karcinomem prsu (OR = 4,8; 95% CI 3,3–7,2). Autoři doporučují zařazení nosičů mutace c.1100delC do intenzivních screeningových programů pro nosiče mutací v hlavních predispozičních genech zodpovědných za vznik hereditárních karcinomů prsu a/nebo ovaria. S tímto závěrem se ztotožňuje i shrnující práce Naroda [30], ve které je doporučen screening nosiček mutace c.1100delC pomocí MR a chemoprevence tamoxifenem. Je pravděpodobné, že ostatní posunové mutace v genu *CHEK2* se budou vyznačovat obdobným ovlivněním rizika, jako je tomu v případě c.1100delC.

Testování dvou prokazatelně patogenních a rekurentních mutací v genu *CHEK2* (c.1100delC a rozsáhlé delece postihující dva exony centrální oblasti) je možné v ČR doporučit v rodinách s familiálním nebo sporadickým výskytem nádoru prsu, kde je indikováno vyšetření i *BRCA1/2* genů pro možnou dědičnou příčinu. Pokud byla mutace zjištěna v rizikové rodině s nádory prsu, je vhodné provést prediktivní testování u příbuzných. U nosiček mutace c.1100delC přesahuje přepokládané celoživotní riziko nádorů prsu 25 %, pokud má žena příbuznou prvního stupně s nádorem prsu, nicméně může být vyšší v rodinách s mnohočetným výskytem nádorů prsu. Přesto se běžně nenabízí nosičkám *CHEK2* mutace profylaktická mastektomie.

V preventivní péči je nutné použití i roční magnetické rezonance prsů. Nádory prsu jsou u většiny pacientek ER a PR pozitivní, objevují se o něco později než u nosiček *BRCA1/2* mutací. V souboru byl průměrný věk onemocnění nádorem prsu u žen s velkou delecí dvou exonů *CHEK2* 48,1 let (32–71 let), u nosiček c.1100delC *CHEK2* 43,3 let (24–59 let) [31].

Genetické poradenství v rodinách s *CHEK2* mutací je na základě neúplné penetrance patogenních alterací problematické, jelikož riziko nádorů nemusí záviset pouze na samotné mutaci, ale i na významnosti rodinné anamnézy. Nelze zcela vyloučit, že mutace v *CHEK2* genu může být modifikačním faktorem, který moduluje riziko dalšího predispozičního genu.

U žen, které nejsou nosičkami familiární *CHEK2* mutace, je nutné opatrně posuzovat nutnost preventivní péče. Vzhledem k tomu, že je možná polygenní etiologie rizika nádoru prsu v rodině, je vhodné navrhnout preventivní péči dle empirického rizika rodinné anamnézy.

CHEK2 mutace se pouze minimálně vyskytuje v rodinách s *BRCA1/2* mutací. V souboru 1 250 pacientek analyzovaných v MOÚ byly nalezeny obě mutace *BRCA1* a *CHEK2* pouze v jedné rodině. V běžném testování vyšetřování končí nálezem patogenní *BRCA1/2* mutace a mutace v *CHEK2* genu již není zjišťována. Zachycení obou mutací je proto možné pouze v rámci studií.

Metaanalýza mutace c.1100delC u kolorektálního karcinomu (4 194 pacientů a 10 010 kontrol) prokázala zvýšení rizika vzniku onemocnění u neselektovaných nemocných s kolorektálním karcinomem (OR = 2,11; 95% CI 1,41–3,16), u nemocných s familiálním onemocněním (OR = 2,80; 95% CI 1,74–4,51), ale ne se sporadickou formou onemocnění (OR = 1,45; 95% CI 0,49–4,30). S ohledem na malou četnost této varianty a nejasná indikační kritéria nelze zatím vyšetření v klinické praxi doporučit.

Výsledky nedávné rozsáhlé studie mutace c.1100delC u pacientů s maligním melanomem z Německa a Dánska rovněž ukazují, že tato alterace se podílí na dvojnásobném zvýšení rizika onemocnění (OR = 2,01; 95% CI 1,03–3,91). Analýza genu *CHEK2* u nemocných s melanomem v ČR zatím neproběhla.

Analýza mutací v genu *CHEK2* u ostatních nádorů, u kterých byla nalezena asociace nosičství mutace v genu *CHEK2* (obvykle c.1100delC) se zvýšeným rizikem vzniku onemocnění (karcinom prostaty (OR = 3,0), karcinom štítné žlázy, karcinom ledviny), není zatím pro klinickou praxi doporučena. Výsledky vyplývají z ojedinělých studií a analýza u pacientů v ČR neproběhla vůbec nebo jen na malém souboru nemocných.

Mutace I157T *CHEK2* je missense variantou, která by mohla zvyšovat rizika různých nádorů; riziko nádorů prsu asi 1,5násobně, uváděna jsou i vyšší rizika nádorů tlustého střeva a prostaty. Na základě současných výsledků nelze přesně hodnotit její vliv na vznik karcinomu prsu a dalších nádorů a její klinické využití zatím není možné. Pro další missense varianty v *CHEK2* genu (Arg180Cys, Thr387Asn, Ala392Val) je v současnosti klinické využití ještě více problematické.

3. NBS1 (Nibrin, NBN)

Gen *NBS1* (dnes NBN; OMIM*602667) se nachází na chromozomu 8q21 a kóduje protein skládající se ze 754 aminokyselin nazývaný nibrin [32]. Nibrin je součástí heterotrimerního MRN komplexu (složeného z proteinů MRE11/RAD50/NBS1; obr. 1), který sehrává základní úlohu v reparaci dvouřetězcových zlomů procesem homologní rekombinace. Zatímco MRE11 svou nukleolytickou aktivitou

upravuje místo zlomu DNA pro zahájení homologní rekombinace a RAD50 udržuje MRN komplex a přerušené konce DNA, NBS1 působí jako komunikační uzel dodávající celému komplexu možnost interakce s dalšími proteiny odpovědi na vznik dvouřetězcových zlomů (ATM, CtIP), čímž vzniká velmi komplexní struktura reparačního ohniska [33]. Dědičné mutace v genu *NBS1* způsobují autozomálně recesivní onemocnění Nijmegen Breakage Syndrome (NBS), charakterizovaný mikrocefalií, růstovou retardací, imunodeficiencí, hypersenzitivitou na ionizující záření a zvýšeným rizikem vzniku lymfoidních malignit [34]. U více než 90 % nemocných s NBS se vyskytuje patogenní mutace c.657del5 (p.K219DfsX16) v exonu 6, méně častá je pravděpodobně rovněž patogenní missense varianta c.643C>T (R215W). Řada studií nalezla zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu a dalších nádorů (karcinom kolorekta, leukemie) u heterozygotů s c.657del5 [35].

Mutační analýza v genech kódujících dalších dva proteiny MRN komplexu (MRE11 a RAD50) v ČR doposud provedena nebyla. Předpokládá se, že alterace v těchto genech by se mohly podílet na zvýšeném riziku vzniku karcinomu prsu [2].

Mutační analýza NBS1 v ČR

V nedávné době byly publikovány výsledky dvou rozsáhlých analýz mutace c.657del5 u pacientů s kolorektálním karcinomem [36] a *BRCA1/2*-negativních pacientek z vysoce rizikových rodin s karcinomem prsu a v populaci pacientek s neselektovaným karcinomem prsu [37]. Obě studie ukazují nízkou četnost výskytu studované mutace mezi nemocnými s kolorektálním karcinomem (3/750, 0,40 %), vysoce rizikovým karcinomem prsu (2/600, 0,33 %) i sporadickým karcinomem prsu (2/703, 0,28 %). Výskyt mutace v populacích pacientů c.657del5 se nadto nelišil od výskytu v kontrolních populacích (5/1411, 0,35 % a 2/915, 0,22 %).

Klinický význam analýzy NBS1 (NBN) v ČR

S ohledem na velmi nízký výskyt alterací v genu *NBS1* je praktický význam mu-

Tab. 4. Výsledky mutační analýzy genu *PALB2* u 190 vysoce rizikových pacientek s karcinomem prsu z ČR.

Mutace (lokalizace)	Změna proteinu	Diagnóza (věk)	Nádory v rodině (věk)
c.73A/T	p.K25X	C50 bilat. (75/75)	C50 (40), C54 (49)
c.172_175delTTGT	p.L58fsX8	C50 (39)	C50 (41), C50 (70), C18 (50)
c.172_175delTTGT	p.L58fsX8	C50 (38)	C50 (56), C50 (40)
c.172_175delTTGT	p.L58fsX8	C50 bilat. (42/52)	C50 (55), C50 (?), C18 (56), C25 (46)
c.509_510delGA	p.R170fsX14	C50 (59)	C50 (40), C50 (50), C?? (?)
c.1227_1231delTGTTA	p.Y409fsX0	C50 (37)	C50 (37), C50 (65)

tační analýzy pro pacientky s karcinomem prsu a nemocné s kolorektálním karcinomem malý.

4. *PALB2* (Partner and Localizer of *BRCA2*)

Gen *PALB2* (OMIM 610355) byl objeven v roce 2006 [38]. Je lokalizován na chromozomu 16p12.2 a skládá se ze 13 exonů. Proteinový produkt o 1 186 aminokyselinách je součástí endogenního *BRCA2*-komplexu. Předpokládá se, že *PALB2* proteiny oligomerizují a zprostředkovávají vstup *BRCA2* s *RAD51* a *BRCA1* proteinů do reparačního ohniska. Tato interakce je zásadní pro spuštění HR.

Krátce po objevu genu *PALB2* byly prokázány jeho bialelické patogenní mutace jako příčina nového subtypu Fanconio anémie (FA-N) [39]. Vzhledem k fenotypové podobnosti subtypu Fanconio anémie (FA-D1) způsobené bialelickými mutacemi genu *BRCA2* s typem FA-N a s ohledem na úzké funkční spojení proteinů *BRCA2* a *PALB2* bylo možné předpokládat, že monoalelické mutace *PALB2* genu mohou být – jak je tomu u genu *BRCA2* – příčinou dědičné predispozice k nádorovému onemocnění, zejména ke karcinomu prsu. Zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu na dvou- až šestnásobek bylo následně u heterozygotních nosičů mutací genu *PALB2* skutečně prokázáno v řadě především bělošských populací [40]. Jako patogenní byly klasifikovány nonsense mutace, posunové mutace a sestřihové mutace spojené s posunem čtecího rámce; naopak klinický význam různých zachycených missense variant genu *PALB2* zůstává nejistý [41]. Relativní riziko karcinomu prsu u nosiček mutací v genu *PALB2* bylo zpočátku od-

hadnuto na 2,3 (95% CI 1,4–3,9), resp. (3,0 u žen mladších 50. let a 1,9 u starších pacientek). V následujících studiích ale bylo popsáno riziko vyšší (2,3–6,1) [42–44]. Do současné doby byla charakterizována řada populačně-specifických alterací genu *PALB2*, které jsou často unikátní pro studovaný region.

Mutační analýza *PALB2* v ČR

Doposud jsou k dispozici pouze pilotní výsledky mutační analýzy genu *PALB2* u vysoce rizikových *BRCA1/2*-negativních pacientek s karcinomem prsu [45]. Tyto výsledky však naznačují, že prokazatelně patogenní posunové mutace v genu *PALB2* se u vysoce rizikových pacientek s karcinomem prsu vyskytují v ČR relativně často (6/190, 3,1 %). Nalezené mutace (tab. 4) nebyly zachyceny v souboru 1 227 vzorků kontrolní populace.

Klinický význam analýzy *PALB2* v ČR

O zařazení mutační analýzy bude možné kvalifikovaně rozhodnout po dokončení studie. Z dosavadních výsledků vyplývá, že o mutační analýze genu *PALB2* by bylo možné uvažovat u pacientek s karcinomem prsu z rodin s familiárním výskytem karcinomu prsu. Nosičky patogenních alterací v genu *PALB2* by měly být zařazeny do sledování podobně jako nosičky mutací v genu *BRCA2*. Vzhledem k neúplné segregaci variant genu *PALB2* s nádorovým fenotypem je indikace pacientek s prokazatelně patogenními mutacemi v *PALB2* k preventivním chirurgickým výkonům doposud nejasná. Alterace v genu *PALB2* neasociují se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu ovaria. Jejich zvýšený výskyt u nemocných s karcinomem pankreatu je předmětem dalších analýz.

Závěr

Identifikace nosičů patogenních mutací predisponujících ke vzniku nádorů je důležitým cílem klinické onkogenetiky. Umožňuje zařazení onkologických pacientů do specializovaných programů pro časnou diagnostiku případného vzniku metachronního nádorového onemocnění či aplikaci specializovaných léčebných modalit (např. inhibitory PARP1). U klinicky asymptomatických jedinců v rodinách nosičů mutací umožňuje diferencovat preventivní programy na základě přítomnosti, či nepřítomnosti příčinné alterace. Vedle zřejmého klinického významu (záchyt onemocnění v časném, tedy obvykle lépe kurbilním stadiu, možnosti profylaktických výkonů, aplikace specializovaných terapeutických postupů) má identifikace příčinných mutací podmiňující vznik hereditárních nádorových syndromů i psychologicko-sociální význam pro postižené rodiny a v neposlední řadě prokazatelný ekonomický přínos.

V současné době dochází k výraznému rozšiřování spektra kandidátních predispozičních genů. V případě karcinomu prsu tak vedle klasických a relativně častých hlavních predispozičních genů *BRCA1/2* a vysoce rizikových, avšak velmi vzácných genů *TP53* a *PTEN*, byla identifikována další skupina genů zahrnující *CHEK2*, *ATM*, *NBS1*, *RAD50*, *BRIP1*, a *PALB2* [46]. Je vysoce pravděpodobné, že díky rozvoji next-generation sekvenování budou brzy identifikovány i geny další [47,48]. Na rozdíl od hlavních predispozičních genů však patrně nelze očekávat, že jejich výskyt bude uniformní ve všech populacích (pravděpodobnost objevu *BRCA3* je velmi malá). Zdá se, že tyto další predispoziční geny (jejich hereditární mutace) budou u jednotlivých

nádorových onemocnění nebo skupiny nádorů charakteristické pro určité populace či regiony, z čehož vyplývá urgentní potřeba studií predispozičních genů na národních úrovních. Kromě toho, pro klinické využití umožňující aplikaci racionálních diagnostických, preventivních či terapeutických postupů je nezbytné, aby byl k dispozici dostatečně rozsáhlý a dobře charakterizovaný soubor nosičů mutací, který umožňuje zpřesnění kvalifikovaného odhadu rizika studovaných alterací. Přes nepochybné pokroky tento požadavek dnes splňuje, s výjimkou hlavních predispozičních genů, pouze mizivé procento alterací v ostatních predispozičních genech.

Závěrem lze tak konstatovat, že pro zařazení do rutinního screeningu u vysoce rizikových pacientek s karcinomem prsu lze v současnosti jednoznačně doporučit screening posunových mutací v genu *CHEK2* (především c.1100delC a rozsáhlá delece postihující dva exony). V dohledné době bude patrně možné kvalifikovaně rozhodnout i v otázce analýzy genu *PALB2*. Naopak, analýza dědičných alterací v genu *ATM* a *NBS1* na základě současných výsledků pro identifikaci rizika karcinomu prsu (a u *NBS1* i karcinomu kolorekta) vhodná není.

Poděkování

Autoři práce děkují všem spolupracujícím klinickým genetikům a onkologům za jejich pochopení a pomoc.

Literatura

- Oldenburg RA, Meijers-Heijboer H, Cornelisse CJ et al. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63(2): 125–149.
- Bartkova J, Tommiska J, Oplustilova L et al. Aberrations of the MRE11-RAD50-NBS1 DNA damage sensor complex in human breast cancer: MRE11 as a candidate familial cancer-predisposing gene. *Mol Oncol* 2008; 2(4): 296–316.
- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008; 359(20): 2143–2153.
- Soukupova J, Pohlreich P, Seemanova E. Characterisation of ATM mutations in Slavic Ataxia telangiectasia patients. *Neuromolecular Med* 2011; 13(3): 204–211.
- Bartek J, Bartkova J, Lukas J. DNA damage signalling guards against activated oncogenes and tumour progression. *Oncogene* 2007; 26(56): 7773–7779.
- Prokopcova J, Kleibl Z, Banwell CM et al. The role of ATM in breast cancer development. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104(2): 121–128.
- Soukupova J, Dunder P, Kleibl Z et al. Contribution of mutations in ATM to breast cancer development in the Czech population. *Oncol Rep* 2008; 19(6): 1505–1510.
- Renwick A, Thompson D, Seal S et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006; 38(8): 873–875.
- Matsuoka S, Huang M, Elledge SJ. Linkage of ATM to cell cycle regulation by the Chk2 protein kinase. *Science* 1998; 282(5395): 1893–1897.
- Bell DW, Varley JM, Szydlowski TE et al. Heterozygous germline hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999; 286(5449): 2528–2531.
- Cybulski C, Górski B, Huzarski T et al. CHEK2 is a multi-organ cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004; 75(6): 1131–1135.
- Brennan P, McKay J, Moore L et al. Uncommon CHEK2 mis-sense variant and reduced risk of tobacco-related cancers: case control study. *Hum Mol Genet* 2007; 16(15): 1794–1801.
- Seppälä EH, Ikonen T, Mononen N et al. CHEK2 variants associate with hereditary prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 89(10): 1966–1970.
- Thompson D, Seal S, Schutte M et al. A multicenter study of cancer incidence in CHEK2 1100delC mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(12): 2542–2545.
- Nevanlinna H, Bartek J. The CHEK2 gene and inherited breast cancer susceptibility. *Oncogene* 2006; 25(43): 5912–5919.
- Kleibl Z, Novotný J, Bezdicova D et al. The CHEK2 c.1100delC germline mutation rarely contributes to breast cancer development in the Czech Republic. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90(2): 165–167.
- Walsh T, Casadei S, Coats KH et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295(12): 1379–1388.
- Kleibl Z, Novotný J, Malik R et al. Výskyt a význam mutace CHEK2*1100delC u pacientek s karcinomem prsu a v kontrolní skupině zdravých žen v České republice. *Klin Onkol* 2005; 18(3): 98–101.
- Kleibl Z, Havranek O, Hlavata I et al. The CHEK2 gene I157T mutation and other alterations in its proximity increase the risk of sporadic colorectal cancer in the Czech population. *Eur J Cancer* 2009; 45(4): 618–624.
- Kleibl Z, Havranek O, Novotný J et al. Analýza mutace c.1100delC genu CHEK2 v populaci pacientů se sporadickým karcinomem kolorekta a familiární adenomatózní polypózou. *Klin Onkol* 2007; 20(2): 224–226.
- Mohelnikova-Duchonova B, Havranek O, Hlavata I et al. CHEK2 gene alterations in the forkhead-associated domain, 1100delC and del5395 do not modify the risk of sporadic pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol* 2010; 34(5): 656–658.
- Kleibl Z, Havranek O, Novotný J et al. Analysis of CHEK2 FHA domain in Czech patients with sporadic breast cancer revealed distinct rare genetic alterations. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(1): 159–164.
- Havranek O, Spacek M, Hubacek P et al. Alterations of CHEK2 forkhead-associated domain increase the risk of Hodgkin lymphoma. *Neoplasma* 2011; 58(5): 392–395.
- Cybulski C, Wokolorczyk D, Kladny J et al. Germline CHEK2 mutations and colorectal cancer risk: different effects of a missense and truncating mutations? *Eur J Hum Genet* 2007; 15(2): 237–241.
- Kilpivaara O, Vahteristo P, Falck J et al. CHEK2 variant I157T may be associated with increased breast cancer risk. *Int J Cancer* 2004; 111(4): 543–547.
- Kilpivaara O, Alhopuro P, Vahteristo P et al. CHEK2 I157T associates with familial and sporadic colorectal cancer. *J Med Genet* 2006; 43(7): e34.
- Cybulski C, Masojc B, Oszutowska D et al. Constitutional CHEK2 mutations are associated with a decreased risk of lung and laryngeal cancers. *Carcinogenesis* 2008; 29(4): 762–765.
- Antoni L, Sodha N, Collins I et al. CHK2 kinase: cancer susceptibility and cancer therapy – two sides of the same coin? *Nat Rev Cancer* 2007; 7(12): 925–936.
- Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C et al. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 542–548.
- Narod SA. Testing for CHEK2 in the cancer genetics clinic: ready for prime time? *Clin Genet* 2010; 78(1): 1–7.
- Macháčková E, Vašíčková P, Stáhlová Hrabincová E et al. Zárudečné mutace v genu CHEK2 u českých pacientů s nádorovou predispozicí. Abstrakt 005. In: Edukační sborník. Brno: XXXVI Brněnské onkologické dny a XXVI Konference pro sestry a laboranty 2012.
- Varon R, Vissinga C, Platzer M et al. Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell* 1998; 93(3): 467–476.
- Williams RS, Dodson GE, Limbo O et al. NBS1 flexibly tethers Ctp1 and Mre11-RAD50 to coordinate DNA double-strand break processing and repair. *Cell* 2009; 139(1): 87–99.
- Seemanova E, Sperling K, Neitzel H et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS) with neurological abnormalities and without chromosomal instability. *J Med Genet* 2006; 43(3): 218–224.
- Seemanova E, Jarolim P, Seeman P et al. Increased risk of malignancies in heterozygotes in families of patients with Nijmegen breakage syndrome. *Čas Lék Česk* 2006; 145(2): 138–143.
- Pardini B, Naccarati A, Polakova V et al. NBN 657del5 heterozygous mutations and colorectal cancer risk in the Czech Republic. *Mutat Res* 2009; 666(1–2): 64–67.
- Mateju M, Kleiblova P, Kleibl Z et al. Germline mutations 657del5 and 643C>T (R215W) in NBN are not likely to be associated with increased risk of breast cancer in Czech women. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133(2): 809–811.
- Xia B, Sheng Q, Nakanishi K et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Mol Cell* 2006; 22(6): 719–729.
- Xia B, Dorsman JC, Ameiziane N et al. Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2. *Nat Genet* 2007; 39(2): 159–161.
- Rahman N, Seal S, Thompson D et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2007; 39(2): 165–167.
- Hellebrand H, Sutter C, Honisch E et al. Germline mutations in the PALB2 gene are population specific and occur with low frequencies in familial breast cancer. *Hum Mutat* 2011; 32(6): E2176–E2188.
- Casadei S, Norquist BM, Walsh T et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71(6): 2222–2229.
- Erkko H, Dowty JG, Nikkilä J et al. Penetrance analysis of the PALB2 c.1592delT founder mutation. *Clin Cancer Res* 2008; 14(14): 4667–4671.
- Tischkowitz M, Capanu M, Sabbaghian N et al. Rare germline mutations in PALB2 and breast cancer risk: a population-based study. *Hum Mutat* 2012; 33(4): 674–680.
- Janatova M, Pohlreich P, Kotlas J. PALB2 mutations in familial breast cancer in the Czech republic. *Eur J Cancer* 2011; 47 (Suppl 1): S133.
- Walsh T, King MC. Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell* 2007; 11(2): 103–105.
- Walsh T, Casadei S, Lee MK et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(44): 18032–18037.
- Brownstein Z, Friedman LM, Shahin H et al. Targeted genomic capture and massively parallel sequencing to identify genes for hereditary hearing loss in middle eastern families. *Genome Biol* 2011; 12(9): R89.

Genetické poradenství u mužů nosičů mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*

Genetic Counselling in Male Carriers of *BRCA1* and *BRCA2* Gene Mutations

Plevová P.^{1,2}, Hladíková A.¹

¹ Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava

² Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

Souhrn

Mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2* jsou příčinou onemocnění zvaného syndrom hereditárního karcinomu prsu a vaječníků. Onemocnění se dědí autozomálně dominantním způsobem. Pravděpodobnost, že vloh u zdědí, mají obě pohlaví stejné. Fenotypové projevy jsou však rozdílné a pravděpodobnost, že se onemocnění manifestuje, je u mužů výrazně nižší. Ačkoli výsledky mnoha studií nejsou vždy zcela jednoznačné, je za základě současných poznatků prokazatelné, že muži nosiči mutací v *BRCA* genech jsou predisponováni ke zvýšenému riziku vzniku nádorů prsu, prostaty, pankreatu a žaludku ve srovnání s obecnou populací. Vzhledem k dnes již rutinně prováděnému prediktivnímu testování zdravých osob v rodinách s mutací *BRCA* genů jsou tyto výsledky zohledňovány a pacientům jsou nabízeny screeningové programy s cílem co nejčasnějšího zachytu případného nádorového onemocnění.

Klíčová slova

gen *BRCA1* – gen *BRCA2* – mutace – muž – karcinom prostaty – karcinom pankreatu – kolorektální karcinom – karcinom žaludku

Summary

BRCA1 and *BRCA2* gene mutations cause hereditary breast and ovarian cancer syndrome. The disease has autosomal dominant mode of inheritance, and both genders have the same probability of inheriting the trait. However, the phenotype is different in males and females, and the risk of cancer is significantly lower in males. Although the results of some studies are conflicting, it has been clearly shown that male *BRCA* mutation carriers are predisposed to an increased risk of breast, prostate, pancreas and stomach cancer when compared to the general population. With respect to the routinely performed predictive testing of healthy persons in families with *BRCA* gene mutations, results of these studies are taken into consideration. Screening programs are offered to the patients with the goal of early detection of cancer.

Key words

BRCA1 gene – *BRCA2* gene – mutation – male carrier – prostate cancer – pancreatic cancer – colorectal cancer – gastric cancer

Práce byla podpořena projektem ESF Operačním programem Vzdělávání pro konkurenceschopnost CZ.1.07/2.3.00/20.0040.

This study was supported by the Education for Competitiveness OP project: CZ.1.07/2.3.00/20.0040.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.

Oddělení lékařské genetiky

Fakultní nemocnice Ostrava

tř. 17. listopadu 1790

708 52 Ostrava 8

e-mail: pavlina.plevova@volny.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 5. 2012

Přijato/Accepted: 26. 5. 2012

Úvod

Mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2* jsou příčinou onemocnění zvaného syndrom hereditárního karcinomu prsu a vaječníků [1,2]. Oba geny jsou součástí mechanismu oprav zlomů dvouvláknové DNA, kontroly buněčného dělení a spolupodílejí se na regulaci transkripce a remodelace chromatinu [3]. Zárodečné mutace v těchto genech představují pro příslušné osoby zvýšené riziko vzniku nádorových onemocnění, a to nejen prsu a vaječníků, ale i dalších orgánů. Onemocnění se dědí autozomálně dominantním způsobem. Pravděpodobnost, že vlohů zdědí, tedy mají obě pohlaví stejné. Fenotypové projevy jsou však rozdílné, neboť funkce *BRCA* genů je pravděpodobně nejstejnější v tkáňích podléhajících regulaci pohlavními hormony [4]. Je jednoznačně prokázáno, že zárodečné mutace v *BRCA* genech jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu a ovarií u žen. Výsledky studií týkajících se rizika vzniku nádorových onemocnění u žen s mutacemi v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* v jiných lokalizacích nejsou zcela jednoznačné [5]. Přestože riziko nosičství mutace v *BRCA* genech je stejné pro muže i pro ženy, pravděpodobnost, že se onemocnění manifestuje, je u mužů výrazně nižší. S ohledem na plánování preventivních opatření u mužů nosičů zárodečných mutací v *BRCA* genech jsou důležité výsledky studií, které zkoumají rizika vzniku nádorových onemocnění v různých lokalizacích u těchto mužů. V následujícím přehledu se pokoušíme o shrnutí jejich výsledků.

Karcinom prsu

Sporadický karcinom prsu u mužů je poměrně vzácným onemocněním. Rizikové faktory zahrnují kromě genetických příčin změny v poměru estrogenů a testosteronu, expozici radiačnímu záření, profesorní rizika a životní styl [6]. Podíl nádorů prsu vzniklých na pokladě mutací *BRCA* genů u mužů se v různých studiích a populacích významně liší. Obecně je vyšší v populacích, v nichž se vyskytují zakladatelské („founder“) mutace [5,7,8]. Například 40 % mužů s karcinomem prsu diagnostikovaným na Islandu během posledních 40 let 20. století neslo pato-

genní mutaci v genu *BRCA2* [7]. Naproti tomu v etnicky smíšených populacích Evropy a USA byla v 90. letech 20. století frekvence mnohem nižší, kolem 4 % [9]. Nelze samozřejmě vyloučit, že v populacích bez výskytu zakladatelských mutací mohla být frekvence výskytu mutací podhodnocená, neboť senzitivita nejběžněji používaných screeningových testů k detekci mutací v *BRCA* genech se pohybovala mezi 70 a 80 % [10]. Novější studie udávají záchyt vyšší. V naší populaci byla mutace v *BRCA* genech zachycena u 28,6 % testovaných mužů s nádorem prsu, přičemž 7,1 % mužů neslo mutaci v genu *BRCA1* a 21,4 % v genu *BRCA2* [11]. V čínské populaci byla mutace v genu *BRCA2* zjištěna u 20 % mužů s karcinomem prsu [12]. Ve všech studiích je častější záchyt mutací v genu *BRCA2* než *BRCA1* [9–12]. Je samozřejmě pravděpodobné, že další případy nádorů prsu mohou souviset s mutacemi jiných genů, které nejsou běžně vyšetřovány. Byla například popsána patogenní mutace v genu *PALB2* u non-*BRCA* muže s karcinomem prsu [13]. Nádorová onemocnění prsu u mužů s mutací v genu *BRCA2* vykazovala agresivnější fenotyp v porovnání s nádory prsu u mužů bez mutace, byla charakterizována negativitou exprese progesteronových receptorů a pozitivitou *Her-2-Neu* [14].

Také v klinických studiích bývá s výskytem mužského karcinomu prsu asocioováno nosičství mutace v genu *BRCA2* častěji nebo výhradně [15,16]. Přesto celoživotní kumulativní riziko vzniku karcinomu prsu u mužů nosičů mutace v genu *BRCA1* bylo popsáno jako 5,8% při relativním riziku 58,2 [17] a u nosičů mutace v genu *BRCA2* 6–7% oproti 0,1% riziku pro běžnou mužskou populaci [15,18]. Jejich riziko tedy odpovídá běžnému sporadickému riziku vzniku karcinomu prsu u ženy.

Karcinom prostaty

Výsledky studií z 90. let 20. století ukázaly, že nosičství patogenní mutace jak v genu *BRCA1*, tak v genu *BRCA2* je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prostaty asi 3–5násobně oproti běžné populaci [15,19–25]. Struewing et al shledali vyšší riziko spojené s nosičstvím mutace v genu *BRCA1* než *BRCA2*

(celoživotní riziko 39 vs 10 %) [21], avšak jimi stanovené riziko pro nosiče *BRCA1* mutací je ve světle dalších studií příliš nadhodnocené. Riziko u nosičů mutací v genu *BRCA2* je uváděno mezi 10 a 20 % [22,25].

Studie založené na detekci závažných patogenních mutací v *BRCA* genech v neselektovaných skupinách Židů Ashkenazi s karcinomem prostaty však pro zvýšené riziko vzniku karcinomu prostaty nesvědčily [26–29] a další dvě klinické studie sledující výskyt nádorových onemocnění u mužů s *BRCA* mutacemi dospěly ke stejnému závěru [17,30], ačkoli v jedné z nich bylo nosičství *BRCA1* mutace spojeno s vyšším rizikem vzniku karcinomu prostaty u mužů mladších 65 let (RR 1,82) [30].

Další studie jak v populaci Ashkenazi Židů, tak v jiných populacích prokázaly, že pouze nosičství mutace v genu *BRCA2* je spojeno se signifikantně vyšším rizikem vzniku karcinomu prostaty [22,25,31–37]. Agalliu et al označují toto riziko za trojnásobné [35], Moran et al za šestnásobné [37]. Na základě těchto studií se karcinom prostaty u mužů s mutací genu *BRCA2* vyskytuje v mladším věku, je častěji agresivnější a je spojen s horší prognózou, s vyšším rizikem rekurence a horším přežíváním [33–36,38,39]. Mitra et al stanovili relativní riziko vzniku karcinomu prostaty u nosičů mutací v genu *BRCA1* na 1,82 [34]. V dosud probíhající prospektivní studii je prozatím karcinom prostaty detekován s dvojnásobnou incidencí u pacientů s *BRCA1/BRCA2* mutací oproti kontrolní skupině, výskyt onemocnění je stejný u pacientů s mutací genu *BRCA1* i *BRCA2* [40]. V nejnovější studii, v níž byl přímou sekvenací vyšetřen gen *BRCA1* u 913 pacientů s karcinomem prostaty, byla zjištěna 0,45% frekvence patogenních mutací v tomto genu, což odpovídá relativnímu riziku 3,75 [41].

Z výše uvedeného je patrné, že výsledky různých studií jsou poměrně rozporuplné, nicméně v každém případě celoživotní riziko vzniku karcinomu prostaty u nosičů mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* kolem 10–20 % je reálné a opravňuje k provádění screeningových opatření.

Karcinom pankreatu

Většina studií zaměřených na asociaci mutací *BRCA* genů s rizikem vzniku karcinomu pankreatu prokázala zvýšené riziko rozvoje karcinomu pankreatu u nositelů *BRCA* mutací s relativním rizikem 2,26–5,9 oproti obecné populaci [5,17,22,25,30,32,42,43], a to u mutací genu *BRCA1* [17,30,32,42] i *BRCA2* [22,32,42,43]. Většina uvedených studií nerozlišovala riziko mezi muži a ženami [17,22,30,32,42,43]. Asperen et al stanovili celoživotní kumulativní riziko vzniku karcinomu pankreatu u mužů s mutací v genu *BRCA2* na 6,9 %. Brose et al odhadli v relativně velkém souboru 483 pacientů/tek s mutacemi genu *BRCA1* kumulativní celoživotní riziko na 3,6 %, tedy 3× vyšší než běžné populační riziko, které je odhadováno na 1,3 % (RR 2,8) [17]. Moran et al zjistili zvýšené riziko pouze pro nosiče mutací v genu *BRCA2* obojího pohlaví s relativním rizikem 4,1 [37]. V holandské studii, která zahrnovala 303 nosičů mutací v genu *BRCA2*, bylo pozorováno šestnásobné zvýšení rizika karcinomu pankreatu bez ohledu na to, zda se onemocnění vyskytlo ve věku nižším, nebo vyšším než 65 let [25]. Vysoké riziko se však týkalo pouze mužů [25].

Lowery et al popsali soubor 15 osob (5 mužů a 10 žen) s adenokarcinomem pankreatu, přičemž čtyři byli nosiči mutace v genu *BRCA1* a jedenáct neslo mutaci v genu *BRCA2* [44]. Mezi 211 rodinnými příslušníky obojího pohlaví Ashkenazi židovských žen s karcinomem prsu a současně rodinnou anamnézou karcinomu pankreatu byla zárodečná mutace genů *BRCA1/BRCA2* nalezena ve 14,2 %, z nich 14 (47 %) neslo mutaci v genu *BRCA1* a 16 (53 %) neslo mutaci v genu *BRCA2* [45].

V neselektovaných skupinách pacientů s karcinomem pankreatu byla zjištěna prevalence závažných mutací genu *BRCA2* 17,2–27 % [46–48].

Karcinom pankreatu se tedy může vyskytnout v souvislosti s mutací obou genů, nosičství mutace v genu *BRCA2* je spojeno s vyšší pravděpodobností vzniku tohoto onemocnění.

Kolorektální karcinom

V roce 1994 uveřejnilo „Breast Cancer Linkage Consortium“ výsledky studie,

v níž je riziko vzniku kolorektálního karcinomu u nosičů mutací v genu *BRCA1* signifikantně zvýšené (RR 4,11) na rozdíl od rizika u nosičů mutací v genu *BRCA2* (RR 1,43) [22]. V jiné studii bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku nádoru kolorekta u příbuzných (obou pohlaví) žen s mutací genu *BRCA2* (RR 2,57), nikoli však *BRCA1* [43].

Brose et al stanovili celoživotní kumulativní riziko vzniku kolorektálního karcinomu u nosičů/nosiček mutace v genu *BRCA1* na 11 % [17], tedy dvojnásobné oproti běžnému populačnímu riziku, které je 5,6 %. Thompson a Easton [30] pozorovali dvojnásobné zvýšení rizika vzniku karcinomu coli (RR 2,03), ale statisticky signifikantní snížení rizika karcinomu rekta (RR 0,23) v populaci nosičů/ček *BRCA1* mutací oproti obecné populaci. Pokud byl brán v úvahu výskyt kolorektálního karcinomu i karcinomu coli, nebylo pozorováno statisticky signifikantní zvýšení rizika při srovnání skupiny nositelů *BRCA1* mutace a skupiny jedinců bez mutace (RR 1,25). Nebylo pozorováno zvýšení rizika vzniku kolorektálního karcinomu u mužů (RR 0,93) [30].

Také další studie nenalezly statisticky významnou asociaci mezi *BRCA1* i *BRCA2* mutacemi a rizikem vzniku kolorektálního karcinomu [16,21,22,25,37,49,50], riziko v těchto studiích není odlišeno pro muže a ženy. Asperen et al [25] zjistili vyšší riziko kolorektálního karcinomu nosičů i nosiček ve věku mladším 65 let.

Lze tedy shrnout, že většina studií neprokázala, že by nosičství mutace v *BRCA* genech bylo spojeno se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu kolorekta, ale výsledky studií nejsou zcela jednoznačné. Údaje o výskytu karcinomu kolorekta u nosičů mutací v *BRCA* genech v ČR nejsou dostupné. Vzhledem k relativně vysoké incidenci sporadického karcinomu kolorekta v naší populaci je zapotřebí navrhnout nosičům mutace preventivní screening.

Karcinom žaludku

V několika studiích bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku karcinomu žaludku u nosičů *BRCA* mutací s relativním rizikem 2,59–6,9, vyšší riziko bylo pozorováno v rodinách s mutací genu *BRCA1* [17,32,43], studie nerozlišovaly rizika mezi pohlavími. Moran et al popsali

relativní riziko 2,9 pro karcinom jícnu a 2,4 pro karcinom žaludku u osob obojího pohlaví s mutací genu *BRCA1*, u nosičů mutací v genu *BRCA2* zvýšené riziko těchto onemocnění pozorováno nebylo [37]. Naopak v jiné studii byla popsána vyšší prevalence u obojího pohlaví pouze v rodinách s mutací v genu *BRCA2* oproti běžné populaci [16,22]. Jindy nebylo u mužů s mutací v genu *BRCA2* ani u osob obojího pohlaví s mutací genu *BRCA1* zjištěno vyšší riziko vzniku karcinomu žaludku [25,30].

Je zde nutné zdůraznit, že rizikovými faktory pro vznik karcinomu žaludku obecně jsou kouření a infekce *Helicobacter pylori*, a je možné, že nosičství mutace v *BRCA* genech snižuje odolnost žaludeční sliznice vůči těmto faktorům.

Hematologické malignity

Dvě epidemiologické studie zjistily zvýšené riziko rozvoje leukemie u jedinců s vysokou pravděpodobností nosičství *BRCA1* a *BRCA2* mutací s relativním rizikem 2,31–2,6 pro osoby obojího pohlaví [43,51]. Jiné studie vyšší riziko hematologických malignit neprokázaly u osob s mutací genu *BRCA1* [30] ani *BRCA2* [22,25].

Maligní melanom

Ve třech studiích týkajících se rizika maligního melanomu u nosičů *BRCA2* mutací bylo zjištěno relativní riziko 2,3–2,6 [22,43,51]. V jiných studiích bylo zjištěno signifikantně nižší riziko vzniku melanomu [16] nebo riziko nezvýšené v souvislosti s mutacemi genu *BRCA1* [30] nebo *BRCA2* [25]. V souboru 92 pacientů obojího pohlaví z populace Ashkenazi Židů s kožním maligním melanomem nebyla detekována žádná ze tří zakladatelských Ashkenazi mutací (dvou v genu *BRCA1* a jedné v genu *BRCA2*) [52].

Nosičství mutace v genu *BRCA2* bylo u obojího pohlaví spojeno s relativním rizikem 99,4 pro vznik uveálního melanomu [37]. Naproti tomu v souboru 385 pacientů s melanomem uvey nebyla detekována žádná mutace v genu *BRCA2* [53].

Laryngeální karcinom

Bylo popsáno zvýšené riziko vzniku laryngeálního karcinomu u nosičů mu-

tací *BRCA1* i *BRCA2* genu obojího pohlaví (RR 2,26–7,67) [15,54]. V jiné studii zvýšené riziko nebylo zjištěno u nosičů mutací genu *BRCA1* [30] a *BRCA2* [19].

Žlučník a žlučové cesty, primární nádory jater

Ve studii „Breast Cancer Linkage Consortium“ bylo popsáno zvýšené riziko vzniku karcinomu žlučníku a žlučových cest u osob s *BRCA2* mutací (RR 4,97) [22]. V dalších studiích však nebylo zjištěno zvýšené riziko tohoto onemocnění [15,25,30,43].

Zvýšené riziko nádorového onemocnění jater bylo zjištěno ve třech studiích u osob s *BRCA1* [32] a *BRCA2* mutací [22,25], přičemž však histopatologicky byly jako primární nádorové onemocnění potvrzeny pouze některé případy, mohlo se tedy jednat o metastatické onemocnění. Relativní riziko bylo stanoveno na 4,18 [19]. Jindy bylo riziko tohoto onemocnění nezvýšené u osob s mutací genu *BRCA1* [30].

Duplicitní nádorová onemocnění

Zatímco u žen nosiček mutací v *BRCA* genech jsou duplicitní nádorová onemocnění relativně častá, ať již v podobě bilaterálního karcinomu prsu, karcinomu prsu a ovarií nebo vzácněji jiné kombinace nádorových onemocnění [55], u mužů se jedná o anekdotické popisy případů s duplicitním nádorovým onemocněním. Byl popsán například současný výskyt karcinomu prostaty a kolorekta [55] a karcinomu prostaty a prsu [56].

Doporučená preventivní opatření

Ačkoli výsledky mnoha studií nejsou zcela jednoznačné, je na základě současných poznatků prokazatelné, že muži nosiči mutací v *BRCA* genech jsou predisponováni ke zvýšenému riziku vzniku nádorů prsu, prostaty, pankreatu a žaludku ve srovnání s obecnou populací. Vzhledem k dnes již rutinně prováděnému prediktivnímu testování zdravých osob v rodinách s mutací *BRCA* genů jsou tyto výsledky zohledňovány a jsou pacientům nabízeny screeningové programy s cílem co nejčasnějšího zachytu případného nádorového onemocnění.

Karcinom prsu

Je doporučováno samovyšetřování prsů, **ultrazvukové vyšetření prsů 1× ročně od 30 let a u gynekologií screeningová mamografie po 40. roce věku** [57–59]. Účinnost screeningové mamografie u mužů byla prokázána [60]. Je zde také důležité poučení pacienta o tom, aby v případě abnormálního nálezu v prsu nevyčkával a nechal se co nejdříve odborně vyšetřit, neboť nepoučený jedinec může případnou rezistenci v prsu považovat spíše za nezhoubný lipom než za zhoubné nádorové onemocnění prsu.

Přestože nádorové onemocnění prsu u mužů jsou častěji pozorována u nosičů mutací genu *BRCA2*, tato onemocnění se vyskytují i v souvislosti s mutacemi genu *BRCA1* a prozatím nejsou klinická data natolik validní, aby bylo možné doporučit sledování jen určité selektované skupiny pacientů.

Karcinom prostaty

Většina studií potvrdila, že zejména nosiči mutací v genu *BRCA2* jsou vysoce rizikovou skupinou pro rozvoj karcinomu prostaty, a screeningový program by tedy měl být tomuto přizpůsoben [5]. V našich platných standardech pro péči o pacienty s mutacemi *BRCA1/2* genů doporučujeme **urologické vyšetření včetně digitálního vyšetření prostaty rektálně a PSA 1× ročně od 45 let věku** [57]. Tato doporučení jsou v souladu s doporučeními platnými v zahraničí [5,61,62]. Ačkoli by se zvýšené riziko mělo týkat podle většiny studií především mužů s mutací genu *BRCA2*, tato skutečnost není prozatím zohledňována a doporučení ke screeningu se týká všech mužů bez ohledu na to, ve kterém genu mutaci nesou. Tato opatrnost je podporována výsledky dvou nejnovějších studií, které prokazují zvýšené riziko i u nosičů mutací v genu *BRCA1* [40,41].

Vyšetření PSA v rámci screeningu karcinomu prostaty je široce diskutováno, neboť je relativně často falešně pozitivní a přínos ve smyslu snížení mortality není jednoznačný [40].

Muži by měli být informováni o omezeních, výhodách a rizicích screeningového programu.

V současnosti probíhá první mezinárodní multicentrická studie IMPACT (Identification of Men with a genetic predisposition to Prostate Cancer: Targeted screening in *BRCA1/2* mutation carriers and controls) zaměřená na screening karcinomu prostaty u mužů se známou genetickou predispozicí k tomuto onemocnění. Do studie je zařazeno 300 mužů, z nich 89 mužů s mutací genu *BRCA1*, 116 mužů s mutací genu *BRCA2* a 95 kontrol. Její předběžné výsledky ukazují, že pozitivní prediktivní hodnota vyšetření PSA je 47,6 %, tj. poměrně vysoká. Během prvních 33 měsíců bylo diagnostikováno 11 případů karcinomu prostaty, z nichž devět bylo u nosičů mutací v *BRCA* genech a dva v kontrolní skupině (rozdíl byl statisticky významný). Výsledky svědčí pro smysluplnost doporučeného screeningu pomocí PSA u mužů nosičů mutací v *BRCA* genech [40].

Karcinom pankreatu

Mohammed et al 2008 přehledně shrnuje doporučení pro osoby s vysokým rizikem vzniku karcinomu pankreatu. Prozatím není známa spolehlivá screeningová metoda, která by byla dostatečně senzitivní a specifická pro screening asymptomatické obecné populace za účelem detekce karcinomu pankreatu. Intenzivní sledování je obecně doporučováno pouze u vysoce rizikové populace jedinců, kteří mají pozitivní rodinnou anamnézu s více případy karcinomu pankreatu, u jedinců z rodin se syndromem maligního melanomu nebo osoby s Peutz-Jeghersovým syndromem. Optimální screeningová metoda však neexistuje [5,63–65].

U asymptomatických **vysoce rizikových** pacientů je doporučováno **endoskopické ultrazvukové vyšetření každým rokem jako screeningové vyšetření se začátkem o 10 let dříve než byla stanovena diagnóza karcinomu pankreatu u rodinného příslušníka nebo od věku 50 let** [5,63–66]. V případě abnormálního výsledku se doporučuje provést vyšetření ERCP. Pokud je pacient symptomatický nebo má pozitivní anamnézu pankreatitidy, abúzu alkoholu nebo cholelithiázy, tedy faktorů, které mohou ovlivňovat nálezy při endosko-

pickém ultrazvukovém vyšetření, mělo by být provedeno **ERCP jako přídatné vyšetření k endoskopickému ultrazvuku**. Totální pankreatektomie by měla být zvážena při histologickém nálezů podezřelém z neoplazie či podezřelých nálezech detekovaných ERCP [5,64,65].

Americká gastroenterologická společnost doporučuje spirální CT jako iniciační screeningové vyšetření. V případě, že je výsledek CT nálezů nedignostický, měl by být proveden endoskopický ultrazvuk a vyšetření sérové hladiny CA 19–9 [63]. Zvýšení zachytu onemocnění ve skupině vysoce rizikových jedinců lze dosáhnout, pokud se **vyšetření CA 19–9** ve spojitosti s endoskopickým ultrazvukem provádí v jednorozhodných intervalech. Parker et al [64] navrhovali vyšetření hladiny CA 19–9 a endoskopický ultrazvuk v jednorozhodných intervalech jako primární screeningové vyšetření. Pokud má pacient hladinu CA 19–9 vyšší než 37 U/mL nebo byl zjištěn dramatický vzestup během jednoho roku, je indikováno ERCP [5].

Je otázkou, zda při reálném riziku vzniku karcinomu pankreatu přibližně 2,5–5 % lze osoby s mutací *BRCA* genů považovat za vysoce rizikovou skupinu. Dle našeho názoru se jedná spíše o **skupinu se středním rizikem** a každoroční endoskopické sledování lze považovat spíše za traumatizující pro pacienta nepřiměřené riziku vzniku onemocnění, stejně tak screeningové vyšetřování pankreatu pomocí CT nelze považovat za úměrné riziku vzniku onemocnění, pokud vezmeme v úvahu radiační zátěž. Dosavadní doporučení zahrnují **klasické ultrazvukové vyšetření a stanovení markru CA19–9** [57]. Senzitivita klasického ultrazvukového vyšetření pro zachyt karcinomu pankreatu je nízká. Je otázkou, zda **nezvážit zařazení endoskopického ultrazvuku pankreatu například ve dvou až tříletých intervalech od 50 let věku**.

Byla popsána kazuistika muže, nosiče mutace v genu *BRCA2*, s adenokarcinomem pankreatu, u něhož došlo k dosažení kompletní remise po přidání cisplatinu ke standardní monochemoterapii gemcitabinem, jež byla bez efektu. Byla vyslovena hypotéza, že nosičství mutace v genu *BRCA2* by mohlo být příči-

nou dramatického účinku léčby, neboť v obecné populaci přidání cisplatinu ke gemcitabinu nevede k prodloužení přežívání pacientů. Bylo doporučeno zvážit testování *BRCA* genů, pokud pacient s karcinomem pankreatu pochází z etnické skupiny s výskytem zakladatelských („founder“) mutací [67]. Jedná se o anekdotickou kazuistiku a je zapotřebí dalších studií, zda se nejedná o náhodné pozorování.

Karcinom žaludku

Dle platných doporučení by měli být muži nosiči *BRCA* mutací **sledování gastroscopicky od 45. roku věku v intervalu tři roky** [57]. Zásadní je upozornění pacientů, aby se vyhýbali tabákovému kouři, dodržovali zásady správné výživy a aby byla v začátcích léčena „premaligní“ stadia, jako je Barrettův jícn, atrofická gastritis nebo infekce a kolonizace *Helicobacter pylori* [5,68].

Kolorektální karcinom

V zahraničí se v současnosti v preventivní péči o nosiče *BRCA1/BRCA2* mutací doporučuje informovat je o možném zvýšeném riziku kolorektálního karcinomu s doporučením, aby dodržovali screeningové programy doporučené pro běžnou populaci [5]. V ČR je vysoké populační riziko karcinomu kolorekta a incidence nádorů kolorekta u nosičů *BRCA* mutací není známa, proto bylo doporučeno [57] provádět **test na okultní krvácení do stolice (pokud možno kvantitativní stanovení, které je citlivější) od 40 let ročně a koloskopické vyšetření jednou za tři roky od 45 let**. Zda je možné tato doporučení upravit a event. navrhnout pouze populační screening, musí být předmětem další studie.

Závěr

Z výše uvedeného vyplývá, že u mužů nosičů mutací v *BRCA* genech bylo skutečně zvýšené riziko potvrzeno pro karcinom prsu, prostaty, pankreatu a žaludku. U ostatních onemocnění zvýšené riziko buď nebylo potvrzeno (kolorektální karcinom), nebo se jedná o výsledky pouze malého počtu studií (hematologické malignity, laryngeální karcinom, karcinom žlučníku a žlučových cest, primární nádorová onemocnění jater). Údaje vět-

šinou pocházejí ze zahraniční literatury, v české populaci nosičů mutací v *BRCA* genech prozatím nebyla provedena studie, která by zjišťovala rizika jednotlivých typů nádorových onemocnění, a nelze tedy vyloučit určitá specifika v naší populaci. V každém případě je však zapotřebí zdůraznit, že přestože rizika vzniku těchto onemocnění jsou zvýšená oproti běžnému populačnímu riziku, s výjimkou karcinomu prostaty se jedná o onemocnění relativně méně častá a riziko vzniku každého z těchto onemocnění se pohybuje pod 10 %. Tedy v žádném případě nedosahuje vysokých rizik platných pro ženy, u nichž je riziko vzniku karcinomu prsu 58–85 % (nosičky mutace v genu *BRCA1*), resp. 40–85 % (nosičky mutace v genu *BRCA2*) a karcinomu ovarií 27–66 % (nosičky mutace v genu *BRCA1*), resp. 11–37 % (nosičky mutace v genu *BRCA2*) [10,17,19,30,69–74].

Celoživotní kumulativní riziko všech nádorů pro muže s mutací genu *BRCA1* bylo stanoveno na 30–32 % [22,43] a genu *BRCA2* na 38,9 % [43]. V jiné studii Thompson a Easton nezjistili u mužů s mutacemi genu *BRCA1* zvýšené celkové riziko všech nádorových onemocnění oproti běžnému populačnímu riziku (RR 1,05 pro muže ve věku pod 65 let a 0,85 pro muže nad 65 let) [30].

Přes uvedená rizika tedy většina mužů nosičů mutací v *BRCA* genech nikdy nádorovým onemocněním ne onemocní a tuto skutečnost je zapotřebí vzít v úvahu při poradenství a pacientům z těchto rodin ji zdůraznit, aby byli ušetřeni nadměrné psychické traumatizace. Je také nutné vzít v úvahu, že primární motivací mužů k vyhledání genetického testování je spíše zájem o stanovení rizika pro své potomky, zejména dcery, než obavy o jejich vlastní zdravotní rizika [75,76].

Navzdory těmto skutečnostem je nutné muže nosiče mutací v *BRCA* genech informovat o zvýšeném riziku uvedených onemocnění a měly by jim být nabídnuty preventivní screeningové programy. Měli by být seznámeni s důležitostí samovyšetřování a s možnými příznaky, které mohou být projevem nádorového onemocnění. Podstatnou součástí poradenství je i poučení o důleži-

tosti vedení zdravého životního stylu, včetně zdravé životosprávy, dostatečné fyzické aktivity a vyvarování se kouření a nadměrnému dlouhodobému stresu. Tyto faktory mohou mít podstatný modifikující vliv ovlivňující manifestaci onemocnění.

Literatura

- Macháčková E, Plevová P, Lukešová M et al. Genetická predispozice ke vzniku maligního nádoru prsu. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 48–54.
- Foretová L. Genetické vyšetření a klinické sledování u dědičného syndromu nádorů prsu a vaječníků. *Onkologická Péče* 2007; 2: 3–5.
- Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002; 108(2): 171–182.
- Mote PA, Leary JA, Avery KA et al. Germ-line mutations in BRCA1 or BRCA2 in the normal breast are associated with altered expression of estrogen-responsive proteins and the predominance of progesterone receptor A. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39(3): 236–248.
- Mohamad HB, Apffelstaedt JP. Counseling for male BRCA mutation carriers: a review. *Breast* 2008; 17(5): 441–450.
- Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep* 2010; 24(5): 1115–1120.
- Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997; 60(5): 1079–1084.
- Rahman N, Stratton MR. The genetics of breast cancer susceptibility. *Annu Rev Genet* 1998; 32: 95–121.
- Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 1997; 60(2): 313–319.
- Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 676–689.
- Lukešová M, Macháčková E, Vašíčková P. Výsledky testování BRCA1 a BRCA2 genů v molekulárně genetické laboratoři Masarykova onkologického ústavu. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): S55–S62.
- Kwong A, Wong CH, Suen DT et al. Accuracy of BRCA1/2 mutation prediction models for different ethnicities and genders: experience in a southern Chinese cohort. *World J Surg* 2012; 36(4): 702–713.
- Adank MA, van Mil SE, Gille JJ et al. PALB2 analysis in BRCA2-like families. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(2): 357–362.
- Ottini L, Silvestri V, Rizzolo P et al. Clinical and pathologic characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative male breast cancer patients: results from a collaborative multicenter study in Italy. *Breast Cancer Res Treat* 2012. In press.
- Easton D, Steele L, Fields P et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12e13. *Am J Hum Genet* 1997; 61(1): 120–128.
- Schlebusch CM, Dreyer G, Sluiter MD et al. Cancer prevalence in 129 breast-ovarian cancer families tested for BRCA1 and BRCA2 mutations. *S Afr Med J* 2010; 100(2): 113–117.
- Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1365–1372.
- Thompson D, Easton D. Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68(2): 410–419.
- Ford D, Easton DF, Bishop DT et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994; 343(8899): 692–695.
- Sigurdsson S, Thorlacius S, Tomasson J et al. BRCA2 mutation in Icelandic prostate cancer patients. *J Mol Med* 1997; 75(10): 758–761.
- Struwing JP, Hartge P, Wacholder S et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336(20): 1401–1408.
- Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(15): 1310–1316.
- Foulkes WD, Brunet JS, Warner E et al. The importance of a family history of breast cancer in predicting the presence of a BRCA mutation. *Am J Hum Genet* 1999; 65(6): 1776–1779.
- Warner E, Foulkes W, Goodwin P et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14): 1241–1247.
- van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005; 42(9): 711–719.
- Lehrer S, Fodor F, Stock RG et al. Absence of 185delAG mutation of the BRCA1 gene and 6174delT mutation of the BRCA2 gene in Ashkenazi Jewish men with prostate cancer. *Br J Cancer* 1998; 78(6): 771–773.
- Nastuk KL, Mansukhani M, Terry MB et al. Common mutations in BRCA1 and BRCA2 do not contribute to early prostate cancer in Jewish men. *Prostate* 1999; 40(3): 172–177.
- Hubert A, Peretz T, Manor O et al. The Jewish Ashkenazi founder mutations in the BRCA1/BRCA2 genes are not found at an increased frequency in Ashkenazi patients with prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1999; 65(3): 921–924.
- Vazina A, Baniel J, Yaacobi Y et al. The rate of the founder Jewish mutations in BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer patients in Israel. *Br J Cancer* 2000; 83(4): 463–466.
- Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1358–1365.
- Kirchoff T, Kauff N, Kolachana P et al. BRCA mutations and the risk of prostate and colorectal cancer in Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 2003; 73(5): 246.
- Lorenzo Bermejo J, Hemminki K. Risk of cancer at sites other than the breast in Swedish families eligible for BRCA1 or BRCA2 mutation testing. *Ann Oncol* 2004; 15(12): 1834–1841.
- Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(12): 929–935.
- Mitra A, Fisher C, Foster CS et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer* 2008; 98(2): 502–507.
- Agalliu I, Gern R, Leanza S et al. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15(3): 1112–1120.
- Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16(7): 2115–2121.
- Moran A, O'Hara C, Khan S et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* 2012; 11(2): 235–242.
- Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2008; 99(2): 371–374.
- Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res* 2011; 4(7): 1002–1010.
- Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int* 2011; 107(1): 28–39.
- Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012. In press.
- Shih HA, Nathanson KL, Seal S et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families with multiple primary cancers. *Clin Cancer Res* 2000; 6(11): 4259–4254.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68(3): 700–710.
- Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 2011; 16(10): 1397–1402.
- Stadler ZK, Salo-Mullen E, Patil SM et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer. *Cancer* 2012; 118(2): 493–499.
- Goggins M, Schutte M, Lu J et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1996; 56(23): 5360–5364.
- Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(3): 214–221.
- Murphy KM, Brune KA, Griffin C et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002; 62(13): 3789–3793.
- Niell BL, Rennett G, Bonner JD et al. BRCA1 and BRCA2 founder mutations and the risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(1): 15–21.
- Kirchoff T, Satagopan J, Kauff N et al. Frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected Ashkenazi Jewish patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(1): 68–70.
- Evans HS, Lewis CM, Robinson D et al. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *Br J Cancer* 2001; 84(3): 435–440.
- Kadouri L, Temper M, Grenader T et al. Absence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations in cutaneous malignant melanoma patients of Ashkenazi origin. *Fam Cancer* 2009; 8(1): 29–32.
- Hearle N, Damato BE, Humphreys J et al. Contribution of germline mutations in BRCA2, P16(INK4A), P14(ARF) and P15 to uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(2): 458–462.
- Jaworowska E, Tarnowska K, Lubiński J et al. Clinical characteristics of laryngeal cancer in BRCA-1 mutation carriers. *Anticancer Res* 2009; 29(7): 2703–2705.
- Al-Mulla F, Bland JM, Serratt D et al. Age-dependent penetrance of different germline mutations in the BRCA1 gene. *J Clin Pathol* 2009; 62(4): 350–356.
- Panchal S, Shachar O, O'Malley F et al. Breast cancer in a BRCA2 mutation carrier with a history of prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(10): 604–607.
- Plevová P, Novotný J, Foretová L et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovaria. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S8–S11.
- Daly M. NCCN. Practice guidelines: genetics/familial high-risk cancer screening. *Oncol* 1999; 13(11A): 161–182.
- Munn S. When should men undergo mammography? *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(6): 1419–1420.
- Brenner RJ, Weitzel JN, Hansen N et al. Screening-detected breast cancer in a man with BRCA2 mutation: case report. *Radiol* 2004; 230(2): 553–555.
- Villers A, Rébillard X, Soulié M et al. Prostate cancer screening. *Prog Urol* 2003; 13(2): 209–214.

62. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53(1): 27–43.
63. Hruban RH, Canto MI, Yeo CJ. Prevention of pancreatic cancer and strategies for management of familial pancreatic cancer. *Dig Dis* 2001; 19(1): 76–84.
64. Canto MI, Goggins M, Hruban RH et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(6): 766–781.
65. Brentnall TA. Cancer surveillance of patients from familial pancreatic cancer kindreds. *Med Clin North Am* 2000; 84(3): 707–718.
66. American gastroenterological association medical position statement: epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999; 117(6): 1463–1484.
67. Sonnenblick A, Kadouri L, Appelbaum L et al. Complete remission, in BRCA2 mutation carrier with metastatic pancreatic adenocarcinoma, treated with cisplatin based therapy. *Cancer Biol Ther* 2011; 12(3): 165–168.
68. Layke JC, Lopez PP. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. *Am Fam Phys* 2004; 69(5): 1133–1140.
69. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 60(3): 496–504.
70. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2000; 83(10): 1301–1308.
71. Satagopan JM, Offit K, Foulkes W et al. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(5): 467–473.
72. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117–1130.
73. King MC, Marks JH, Mandell JB. New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302(5645): 643–646.
74. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT et al. Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(24): 1874–1878.
75. Evans DG, Binchy A, Shenton A et al. Comparison of proactive and usual approaches to offering predictive testing for BRCA1/2 mutations in unaffected relatives. *Clin Genet* 2009; 75(2): 124–132.
76. McAllister MF, Evans DG, Ormiston W et al. Men in breast cancer families: a preliminary qualitative study of awareness and experience. *J Med Genet* 1998; 35(9): 739–744.

Vliv profylaktické mastektomie s rekonstrukcí na kvalitu života žen s BRCA pozitivitou

The Effect of Prophylactic Mastectomy with Reconstruction on Quality of Life in BRCA Positive Women

Spurná Z.¹, Dražan L.², Foretová L.³, Dvorská L.¹

¹ Oddělení klinické psychologie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

² Klinika plastické a estetické chirurgie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Předpokládá se, že zatím jediným účinným způsobem, jak zabránit rozvoji karcinomu prsu u BRCA pozitivních pacientek, je oboustranná mastektomie. Tento mutilizující zákrok však může být pro většinu pacientek kosmeticky nepřijatelný. Cílem tohoto sledování bylo posoudit vliv profylaktické mastektomie s rekonstrukcí na kvalitu života BRCA-pozitivních pacientek porovnáním výsledků psychodiagnostických dotazníkových metod před operací a po ní. Sledovaný soubor představuje 25 BRCA-pozitivních zdravých pacientek a 19 BRCA-pozitivních pacientek v remisi. Všechny tyto pacientky se podrobily rekonstrukčnímu chirurgickému zákroku po mastektomii. Věk pacientek v tomto souboru byl v rozmezí 38–55 let. Byly použity tyto psychodiagnostické metody: Dotazník životní spokojenosti autorů J. Fahrenberga, M. Myrteka, J. Schumachera a E. Brählera, Dotazník klinické analýzy („Clinical analysis questionnaire“) autorů S. E. Kruga a R. B. Cattela, Dotazník IES-R (Impact of Event Scale-Revised – Revidovaný dotazník vlivu událostí) autorů D. S. Weiss a C. R. Marmara. **Výsledky:** U žen v remisi byl zaznamenán nejvýznamnější pokles v kategorii Finanční situace a malý pokles v kategorii Práce a zaměstnání a Přátelé, známí a příbuzní. Zvýšení kvality života bylo zaznamenáno především v oblasti Zdraví, Sexuality, Vlastní osoby, Manželství a partnerství i ve vztahu k Vlastním dětem a významně vzrostla také Celková životní spokojenost. U zdravých pacientek bylo zjištěno zlepšení v rámci škál Zdraví a Vlastní osoba. Nejvýznamnější pokles byl zaznamenán ve škále Finanční situace a Práce a zaměstnání. Profylaktická mastektomie s rekonstrukcí může být cestou prevence karcinomu prsu, protože z psychologického hlediska je jednoznačně důležitější fakt, že bylo zvýšeno pozitivní vnímání vlastního zdraví a vztahu k vlastní osobě, a to u obou skupin žen. Toto jsou aspekty kvality života, které jsou z hlediska dynamiky vnitřního života považovány za bazální a osobnostně dlouhodobě stabilizující, čímž také systémově ovlivňují ostatní aspekty kvality života – sociální oblasti a vztahy, které z nich vychází.

Klíčová slova

kvalita života – mastektomie – BRCA1 gen – BRCA2 gen – karcinom prsu – hereditární nádorové syndromy

Práce byla podpořena grantem IGA Ministerstva zdravotnictví ČR Registrační číslo: NS 10401 – 3/2009.

This study was supported by grant of the Ministry of Health, number: NS 10401 – 3/2009.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers.



PhDr. Zuzana Spurná, Ph.D.

Oddělení klinické psychologie
Fakultní nemocnice u sv. Anny
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: zuzana.spurna@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 5. 2012

Přijato/Accepted: 24. 5. 2012

Summary

It is presumed that bilateral mastectomy is so far the most efficient way how to prevent development of breast carcinoma among BRCA positive patients. This mutilating intervention might be unacceptable for cosmetic reasons for most women. The purpose of this study was to determine the influence of prophylactic mastectomy on the quality of life of BRCA positive patients by comparing results of psychodiagnostic questionnaire methods before surgical intervention and after it. Our data set consisted of 25 BRCA positive healthy women and 19 BRCA positive women in remission. All these patients underwent a reconstructive surgical intervention after mastectomy. Age of patients was 38–55 years. The following questionnaires were used: Life Satisfaction Questionnaire by J. Fahrenberg, M. Myrtek and E. Brähler, Clinical analysis questionnaire by S. E. Krüge and R. B. Cattel, Impact of Event Scale – Revised by D. S. Weiss and C. R. Marmar. **Results:** Women in remission showed most significant decrease in Financial position category and minor decrease in Work and Employment category and Friends, Acquaintances and Relatives category. Improvement of quality of life was recorded especially in category of Health, Sexuality, Own person, Partnership and in Relationship with own children and there was also a significant improvement to overall life satisfaction. Among healthy patients, there was a significant improvement in category of Health and Own person. Most significant decrease was in dimension of Financial position and Work and employment. Prophylactic mastectomy with reconstruction might be the way of prevention of breast carcinoma because from psychological point of view there is the unambiguously significant fact that there was improvement of perception of own health and own person in both groups of women. These are the quality of life aspects that are considered to be basal and long term stabilizing from the perspective of dynamics of own self and they also systematically influence other aspects of quality of life which are derived from them.

Key words

quality of life – mastectomy – BRCA1 gene – BRCA2 gene – breast cancer – hereditary cancer syndromes

Soubor

Sledovaný soubor představuje 25 zdravých pacientek s nálezem patogenních mutací v BRCA1 a BRCA2 genu a 19 pacientek v remisi. Všechny tyto pacientky se podrobily rekonstrukčnímu chirurgickému zákroku po mastektomii. Věk pacientek v tomto souboru byl v rozmezí 38–55 let.

Metoda č. 1 – Dotazník životní spokojenosti

V rámci sledování kvality života pacientek byl použit Dotazník životní spokojenosti autorů J. Fahrenberga, M. Myrteka, J. Schumachera a E. Brählera, který je určen k objektivnímu posuzování celkové životní spokojenosti. Dotazník je rozčleněn do deseti významných oblastí, které se na aspektech životní spokojenosti podílí. Tyto oblasti tvoří jednotlivé škály dotazníku – Zdraví, Práce a zaměstnání, Finanční situace, Volný čas, Manželství a partnerství, Vztah k vlastním dětem, Vlastní osoba, Sexualita, Přátelé, známí a příbuzní, Bydlení. Každá z těchto deseti škál je sycena sedmi položkami.

Tento dotazník se využívá pro individuální diagnostiku i pro posuzování kvality života u různých vybraných skupin populace. Jednotlivé pacientky vyplňovaly Dotazník životní spokojenosti v rozmezí několika týdnů před rekonstrukčním zákrokem a poté v rozmezí několika měsíců po rekonstrukčním operačním

zákroku. Sledovaným kritériem byly statisticky významné rozdíly v jednotlivých škálách dotazníku.

Výsledky testu a jejich interpretace

Tab. 1 ukazuje průměry jednotlivých škál u zdravých pacientek s profylaktickou operací s BRCA1 a BRCA2 pozitivitou před rekonstrukčním zákrokem a po zákroku.

U pacientek bylo zjištěno zlepšení v rámci škál Zdraví a Vlastní osoba. Znamená to, že profylaktická rekonstrukční operace zlepšila postoje v rámci osobního zdraví, vlastního sebehodnocení a kvalita prožívání sexuálního ži-

vota zůstává zcela nezměněna. Lze říci, že rekonstrukční operace nenarušila intimní soužití a sexuální život pacientek. Jedná se o škály, které jsou úzce spojeny s vnitřním postojem k sobě samému a s pocitem vlastní sebehodnoty. U pacientek se evidentně zlepšil pocit osobního zdraví a tento pocit významně ovlivňuje vlastní sebehodnotu. Pokud se člověk cítí zdravý a plnohodnotný, zvyšuje to jeho psychickou stabilitu a odolnost. U pacientek byly eliminovány pocity méněcennosti, což je zásadním faktem určujícím budoucí schopnost být v životě úspěšný, ať už sociálně, finančně či v kontextu rodiny. Zlepšení pocitu

Tab. 1. Průměry jednotlivých škál u zdravých pacientek s profylaktickou operací s BRCA1 a BRCA2 pozitivitou před rekonstrukčním zákrokem a po zákroku.

	Před rekonstrukčním zákrokem	Po rekonstrukčním zákroku
zdraví	3,142	3,800
práce a zaměstnání	4,600	4,333
finanční situace	4,400	3,933
volný čas	5,067	4,267
manželství a partnerství	5,067	4,867
vztah k vlastním dětem	4,133	4,133
vlastní osoba	3,933	4,267
sexualita	4,733	4,733
přátelé, známí a příbuzní	4,733	4,533
bydlení	4,933	5,000
celková životní spokojenost	4,333	3,933

osobní sebehodnoty zvyšuje pozitivní vnímání budoucnosti a schopnosti se dobře uplatnit v reálném životě.

Nezměněna zůstala také škála Vztah k vlastním dětem, což je zcela logické, protože vztah k dětem je dlouhodobá a stabilní záležitost a nebyl nijak ovlivněn profylaktickým zákrokem. Nezměněna zůstala také škála Bydlení.

Nejvýznamnější pokles byl zaznamenán ve škále Finanční situace a Práce a zaměstnání, kde skutečně může vlivem dlouhodobé pracovní neschopnosti dojít k omezení příjmů finančních prostředků a zhoršení pracovních vztahů. Mírný pokles byl zaznamenán ve škále Volný čas a Přátelé, známí a příbuzní. Snížení kvality života v těchto aspektech pravděpodobně vyplývá z doby léčeni a rekonvalescence, kdy je pacientka po určitou dobu vyřazena z pracovního procesu a nemůže se v plném rozsahu věnovat ani zálibám, sportu a jiným volnočasovým aktivitám. Lze reálně předpokládat, že tyto kategorie jsou ovlivnitelné ukončenou rekonvalescencí pacientky, která se po několika měsících po ukončení léčeni i rekonvalescence vrátí do svých dřívějších životních stereotypů a ve výše jmenovaných aspektech se kvalita života přirozeným způsobem vrátí do předchozího stavu anebo se může i zlepšit. Návrat do pracovního procesu způsobí jak zlepšení finanční situace, tak zlepšení pracovních vztahů i širšího sociálního života. Je v osobní kompetenci pacientek, aby tyto

aspekty svého života ovlivnily samy svou vůlí a věnovaným úsilím. Z psychologického hlediska není bráno snížení hodnot v těchto aspektech jako trvalý a dlouhodobý proces snížení kvality života. Z psychologického hlediska je jednoznačně důležitější fakt, že bylo zvýšeno pozitivní vnímání vlastního zdraví a vztahu k vlastní osobě. Toto jsou aspekty kvality života, které jsou z hlediska dynamiky vnitřního života považovány za bazální a osobnostně dlouhodobě stabilizující, čímž také systémově ovlivňují ostatní aspekty kvality života, které z nich vychází.

Tab. 2 ukazuje průměry jednotlivých škál u pacientek v remisi s profylaktickou operací s BRCA1 a BRCA2 pozitivitou před rekonstrukčním zákrokem a po zákroku. V rámci této skupiny žen zaznamenáváme nejvýznamnější pokles v kategorii Finanční situace a malý pokles v kategorii Práce a zaměstnání a Přátelé, známí a příbuzní. Toto lze vysvětlit tím, že ženy byly v rámci hospitalizace a rekonvalescence ve stavu pracovní neschopnosti, v jehož důsledku došlo ke snížení hodnot v těchto kategoriích – nemohly ani pracovat ani se v plné míře setkávat s přáteli. Zcela nezměněna zůstala kategorie Vlastní bydlení, což odpovídá reálné situaci.

Zvýšení kvality života bylo zaznamenáno především v oblasti Zdraví, Sexuality, Vlastní osoby, Manželství a partnerství i ve vztahu k Vlastním dětem a významně vzrostla také Celková životní spokojenost. V této skupině žen je výsle-

dek velmi uspokojující z hlediska hodnocení kvality života především proto, že se kvalita života významně zlepšila stejně tak jako u první kategorie žen v těch aspektech života, které jsou více osobní, individuální a související s intimním prožíváním sebe sama a s vlastní sebehodnotou.

Metoda č. 2 – Dotazník klinické analýzy (CAQ)

Dále byl u obou skupin pacientek, použit Dotazník klinické analýzy („Clinical analysis questionnaire“) autorů S. E. Kruga a R. B. Cattela, dále jen CAQ. Tento dotazník byl použit k tomu, aby měřil normální a patologické rysy osobnosti žen v našem výzkumu. Dotazník CAQ by nám v případě vážné psychické patologie přinesl důkazy o této patologii a poskytuje nám informace o struktuře osobnosti jako takové. Dotazník CAQ je poměrně konzistentní v různých kulturách i věkových spektrech. Tento test by nám byl schopen ukázat, zda kvalita života popisovaná souborem pacientek není výrazně ovlivněna jejich psychickou patologií (zvýšenou úzkostí, depresivitou atd.). Tím by mohly být výsledky o kvalitě života zkoumaných žen významně ovlivněny a nebyly by dostatečně objektivní. Mohly by popisovat prožívání reality více pod vlivem psychické patologie a nikoli pod vlivem somatického onemocnění a aktuální životní situace.

Výsledky testu a jejich interpretace

U obou zkoumaných skupin žen, tedy u skupiny zdravých žen s BRCA pozitivitou a u skupiny žen v remisi s BRCA pozitivitou, se v rámci průměrných hodnot u jednotlivých škál osobnostního dotazníku CAQ nevyskytovaly hodnoty, které by spadaly mimo interval 5,5 se směrodatnou odchylkou 2. Znamená to tedy, že zkoumaný vzorek žen nebyl v žádném ohledu zatížen výraznou osobnostní abnormalitou či psychologickou patologií.

Metoda č. 3. – Škála vlivu událostí (IES-R)

Za účelem zjištění, do jaké míry prožívaly pacientky samotnou mastektomii jako zatěžující, jsme použili dotazník IES-R (Impact of Event Scale-Revised – Revidovaný dotazník vlivu událostí).

Tab. 2. Průměry jednotlivých škál u pacientek v remisi s profylaktickou operací s BRCA1 a BRCA2 pozitivitou před rekonstrukčním zákrokem a po zákroku.

	Před rekonstrukčním zákrokem	Po rekonstrukčním zákroku
zdraví	2,857	4,071
práce a zaměstnání	4,857	4,643
finanční situace	4,286	3,786
volný čas	4,500	4,571
manželství a partnerství	5,071	5,643
vztah k vlastním dětem	4,286	4,714
vlastní osoba	3,214	4,000
sexualita	4,571	5,500
přátelé, známí a příbuzní	5,429	5,071
bydlení	4,786	4,786
celková životní spokojenost	4,000	4,571

Tento sebesposuzovací dotazník se skládá z 22 otázek, které byly přidány k původnímu IES dotazníku autory Weiss & Marmar, aby lépe odpovídaly kritériím DSM-IV. Tento dotazník je vhodným a standardizovaným nástrojem pro měření subjektivních reakcí na specifické traumatizující události u dospělé populace, za jakou se rekonstrukční operační zákrok dá považovat. Sady otázek v tomto dotazníku se zaměřují na projevy intruzivního (vtíravého či obsesivního) myšlení (vtíravé myšlenky, noční můry, vtíravé představy a pocity, znovu-prožívání traumatu), vyhýbání se (otupění rezpozitivity, vyhýbání se pocitům, situacím a myšlenkám), předrážděnost (vztek, podrážděnost, hypervigilance – zvýšení citlivosti na senzorické podněty, obtížné soustředění, zvýšená lekavost) a celkovou subjektivně vnímanou míru stresu.

V tomto specifickém případě však pacientky nepocitovaly jako stresující pouze samotný operační zákrok. Ve většině případů obě skupiny pacientek uváděly jako stresující faktor jak samotnou mastektomii, tak i strach z maligního onkologického onemocnění. Tento dotazník byl ženám předložen několik dní před operací a poté několik dní po operaci. Znamená to tedy, že v období, kdy byly aktuálně zatíženy operačním zákrokem, byly stejně tak zatíženy obavou ze život ohrožujícího maligního onemocnění. Můžeme se domnívat, že tyto dva faktory se vzájemně posilovaly.

Výsledky testu a jejich interpretace

U pacientek s profylaktickou operací s BRCA pozitivitou bylo celkové skóre stresu 26,78 před operací a 22,44 po operaci. U pacientek v remisi bylo celkové skóre před operací 30,70 a po operaci 17,8.

U skupiny žen, která již onkologické onemocnění prodělala a podrobovala se operačnímu zákroku, je patrné, že míra stresu výrazně klesla, protože se profylaktickým zákrokem zbavily hrozby dalšího onemocnění. Protože situaci vnímaly subjektivně tak, že se touto operací vyhýbají možné recidivě onkologického onemocnění, bylo u nich subjektivní vnímání úzkosti zákrokem významně sníženo proto, že již měly za sebou léčbu, a měly proto reálný prožitek onkologické malignity.

Skupina zdravých žen s BRCA pozitivitou vnímala tuto situaci v méně ostrých kontrastech, ale i u těchto žen míra aktuálního stresu po operaci klesla. Profylaktická operace u nich měla vliv na snížení prožívaného stresu z hrozby propuknutí onkologického onemocnění, nicméně tento efekt není tak silný jako u žen s již podstoupenou léčbou, protože tyto ženy nemají konkrétní představu o tom, jak onkologické onemocnění probíhá a co jeho léčba obnáší. Tato léčba je velmi psychicky i somaticky zatěžující, a proto ženy s již prodělanou léčbou vnímají profylaktický zákrok jako více úlevný, poněvadž jej mají spojeny s tím, že se tato léčba bude eliminovat.

Závěr

Celý zkoumaný vzorek žen nebyl v žádném ohledu zatížen výraznou osobnostní abnormalitou či psychologickou patologií. U zdravých žen s profylaktickou operací s BRCA pozitivitou bylo celkové skóre stresu 26,78 před operací a 22,44 po operaci. U pacientek v remisi bylo celkové skóre stresu před operací 30,70 a po operaci 17,8. U žen v remisi byl v oblasti kvality života zaznamenán nejvýznamnější pokles v kategorii Finanční situace, malý pokles v kategorii Práce a zaměstnání a Přátelé,

známí a příbuzní. Zvýšení kvality života bylo zaznamenáno především v oblasti Zdraví, Sexuality, Vlastní osoby, Manželství a partnerství i ve vztahu k Vlastním dětem a významně vzrostla také Celková životní spokojenost. U skupiny zdravých pacientek bylo zjištěno zlepšení v rámci škál Zdraví a Vlastní osoba. Nejvýznamnější pokles byl zaznamenán ve škále Finanční situace a Práce a zaměstnání. Mírný pokles byl zaznamenán ve škále Volný čas a Přátelé, známí a příbuzní.

Navzdory mírnému snížení kvality života v dimenzi Celková životní spokojenost u skupiny zdravých pacientek může být profylaktická mastektomie s rekonstrukcí cestou prevence karcinomu prsu, protože z psychologického hlediska je jednoznačně důležitější fakt, že bylo zvýšeno pozitivní vnímání vlastního zdraví a vztahu k vlastní osobě. Toto jsou aspekty kvality života, které jsou z hlediska dynamiky vnitřního života považovány za bazální a osobnostně dlouhodobě stabilizující, čímž také systémově ovlivňují ostatní aspekty kvality života (sociální a vztahové), které z nich vychází, a mají tak dobrou prognózu.

Literatura

1. Cordova M, Giese-Davis J, Golant M et al. Breast Cancer as Trauma: Posttraumatic Stress and Posttraumatic Growth. *J Clin Psychol Med Settings* 2007; 14: 308–319.
2. Dražan L. Profylaktická mastektomie a její indikace u rizikových žen. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 97–100.
3. Dražan L, Hýža P, Stupka I et al. Oboustranná rekonstrukce prsů dvěma DIEP laloky. Jak ji hodnotí pacientky? *Prakt Lek* 2009; 89(6): 306–311.
4. Dražan L, Měšťák J. Rekonstrukce prsu po mastektomii. Praha: Grada 2006.
5. Kebza V. Psychosociální determinanty zdraví. Praha: Academia 2005.
6. Payne J et al. Kvalita života a zdraví. Praha: Triton 2005.
7. Poněšický J. Neurózy, psychosomatická onemocnění a psychotherapie. Praha: Triton 2004.
8. Metcalfe KA, Esplen M, Goel V, Narod SA. Predictors of Quality of Life in Women with a Bilateral Prophylactic Mastectomy. *Breast J* 2005; 11(1): 65–69.

Chirurgická prevence karcinomu prsu u pacientek s dědičným rizikem

Surgical Prevention of Breast Carcinoma in Patients with Hereditary Risk

Dražan L.¹, Veselý J.¹, Hýža P.¹, Kubek T.¹, Foretová L.², Coufal O.²

¹ Klinika plastické a estetické chirurgie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

² Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východisko: Celoživotní riziko rozvoje karcinomu prsu je u žen s mutací genu *BRCA1* až 85 %, u mutace *BRCA2* až 45 %. Cílem studie bylo ověřit, zda profylaktická mastektomie s okamžitou rekonstrukcí dokáže zabránit vzniku karcinomu prsu u nosiček genu *BRCA1/2*. **Materiál:** Během období 2000–2011 byla provedena u 100 žen nosiček *BRCA1/2* genu profylaktická mastektomie s okamžitou rekonstrukcí. Skupinu A tvořilo 41 zdravých žen, skupinu B – 59 pacientek, které se předtím již na karcinom prsu léčily, a jsou v remisi. Tyto skupiny se porovnály se skupinou C – 219 zdravých, neoperovaných nosiček *BRCA1/2* genu z registru oddělení epidemiologie a genetiky nádorů Masarykova onkologického ústavu v Brně z let 2000–2011. **Metoda:** V září 2011 se zjistil stav všech pacientek. **Výsledky:** Při průměrné délce sledování 21 měsíců se ukázalo, že ve skupině A se nevyskytlo žádné onemocnění, ve skupině B zemřely čtyři pacientky a dvě se léčí na rozsev a ve skupině C vzniklo 16 nových případů onemocnění. **Závěr:** Profylaktická mastektomie s okamžitou rekonstrukcí u zdravých nosiček mutace genu *BRCA1/2* se jeví jako reálná cesta k prevenci tohoto onemocnění. U pacientek, nosiček mutace genu *BRCA1/2*, které byly již předtím pro karcinom léčeny, je efekt mastektomie nejasný. Jejich riziko vychází především z původního onemocnění, nikoli ze vzniku nového nádoru prsu.

Klíčová slova

profylaktická mastektomie – BRCA – okamžitá rekonstrukce prsu

Summary

Background: Women with *BRCA1* gene mutation have 85% risk of breast cancer; the risk for *BRCA2* carriers is 45%. The aim of the study was to verify if prophylactic mastectomy with immediate breast reconstruction can prevent breast cancer in *BRCA* positive patients. **Material:** There were 100 *BRCA* positive women in which prophylactic mastectomy with immediate reconstruction, 75 dieps, 25 with implants, performed in period 2000–2011. Group A was composed of healthy, non-affected 41 patients, group B of 59 patients in remission after breast cancer treatment. These groups were compared to group C that consisted of 219 healthy carriers of *BRCA1/2*, non-operated, from registry of genetic department of the Masaryk Memorial Cancer in Brno, from 2000–2011. **Method:** Follow-up for oncology status was done in September 2011 for all 3 groups. **Results:** Average follow-up of 21 months revealed that in group A there was no breast cancer, in group B 4 patients died and 2 had treatment for metastases. In group C, there were 16 new cases of breast cancer. **Conclusion:** Bilateral prophylactic mastectomy with immediate reconstruction can be an effective way in breast cancer prevention in healthy carriers of *BRCA1/2* mutation. In *BRCA* positive patients treated for breast cancer, the effect of prophylactic mastectomy is unclear. Their survival is more influenced by their previous disease than by a new tumor in the breast.

Key words

prophylactic mastectomy – BRCA – immediate breast reconstruction

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR č. NS10401-3, genetické testování bylo podpořeno prostředky z operačního programu OP VaVpl – RECAMO a rozvojovým projektem Vlády ČR číslo: CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

The study was supported by: grant of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NS10401-3. Genetical testing was supported by the EU Operational Program OP VaVpl – RECAMO and by development project of the Government of the Czech Republic under contract No.CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Luboš Dražan, Ph.D.

Klinika plastické a estetické chirurgie,
Fakultní nemocnice u sv. Anny
Berkova 34
612 00 Brno
e-mail: ldrazan@volny.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 4. 2012

Přijato/Accepted: 21. 5. 2012

Úvod

Profylaktickou mastektomií se myslí odstranění prsu nesoucího riziko pozdějšího nádorového bujení. Jde o mutilující zákrok na prsu, jenž není zatím v okamžiku mastektomie postižen invazivním karcinomem, a jako takový je pro většinu žen nepřijatelný. Proto byla profylaktická mastektomie vždy vázána na rekonstrukci odstraněného prsu, a tím spojena s oborem plastické chirurgie.

Od začátku 80. let minulého století prováděli plastiční chirurgové, např. prof. Bařinka s patologem doc. Feitem, subkutánní mastektomie indikované na základě bioptického nálezu *in situ* karcinomu nebo atypických hyperplazií. Možnosti rekonstrukcí chybějícího objemu prsu byly ale velmi omezené. Používaly se volné koriotukové štěpy z gluteální krajiny sešívání do kuželu, tyto však zpravidla podlehy ischemické tukové nekróze a pštlěl se pak vyprázdnily z prsu ven. Nedostatek silikonových implantátů ze zahraničí se řešil vývojem vlastních polyetylenových a hydronových implantátů (Bařinka, Vodňanský). Implantáty byly tuhé konzistence a rekonstruované prsy nepřirozené jak svou pevností, tak i tvarem.

Od počátku 90. let se na náš trh začaly dovážet měkké, kvalitní silikonové implantáty a především vznikla dovednost přenášet do prsu vlastní, živý tuk a kůži podbřišku – TRAM laloky a později DIEP laloky. Prsy rekonstruované těmito moderními metodami mohou vypadat velmi přirozeně [1–3].

Na druhé straně se objevují metody genetické analýzy DNA s objevem mutace genu *BRCA1/2* či *TP53*, které objektivně kvantifikují vysoké riziko pro budoucí rozvoj karcinomu prsu. U genové mutace *BRCA1* je riziko rozvoje karcinomu prsu do věku 70 let až 85 %, zatímco u *BRCA2* je to 40 % [4–8].

I když se profylaktické mastektomie s rekonstrukcemi u nás provádějí bezmála 30 let, výsledky těchto operací nebyly objektivizovány. Není známa efektivita profylaktické mastektomie, tedy výskyt nových nádorů v operovaném prsu, nejsou známy estetické výsledky ani to, jak pacientky operaci vnímají.

Cíl

Zjistit, zda lze profylaktickou mastektomii s rekonstrukcí prováděnou plastickým chirurgem považovat za prevenci karcinomu prsu u žen-nosiček mutace genu *BRCA1,2*.

Soubor

Soubor tvoří 100 *BRCA1,2* pacientek, u nichž byla provedena profylaktická mastektomie s rekonstrukcí. Pacientky byly odeslány převážně z oddělení epidemiologie a genetiky nádorů Masarykova onkologického ústavu v Brně, menší část ze vzdálených regionů ČR. Již na těchto pracovištích byly pacientky seznámeny s možnostmi, jak dále postupovat, a to s první možností spočívající v pravidelném onkologickém sledování s cílem časně diagnostiky počínajícího tumoru a s druhou možností profylaktické mastektomie s rekonstrukcí prsu. Kromě konzultace s onkologickým genetikem měly pacientky možnost seznámit se s dosavadními zkušenostmi s odstraňováním mléčné žlázy a následnou rekonstrukcí prostřednictvím informační brožury [9]. Pacientky, které měly zájem o chirurgické řešení jejich rizikové onkologické situace, byly odeslány ke konzultaci k plastickému chirurgovi specializovanému na rekonstrukce prsů na Kliniku plastické a estetické chirurgie FN u sv. Anny v Brně. Plastický chirurg navrhnul pro pacientku nejvhodnější způsob rekonstrukce (lalok z břicha či implantát) a vysvětlil pacientce rizika a výhody zvolené metody a předpokládané výsledky. Pokud bylo dosaženo dostatečného souladu mezi představami pacientky a reálnými rekonstrukčními možnostmi, byla pacientka objednána k operaci. Pacientky podepsaly informovaný souhlas se studií.

Pacientky byly operovány na Klinice plastické a estetické chirurgie FN u sv. Anny v Brně, a to v období let 2000–2011. Profylaktickou mastektomii provedl ve všech případech plastický chirurg.

Všechny pacientky podstoupily před mastektomií a rekonstrukcí komplexní onkologické vyšetření, které vyloučilo nový nádor, lokální recidivu či metastázy onemocnění.

Pacientky byly rozděleny před mastektomií do tří skupin:

Skupina A: 41 pacientek, zdravé nosičky mutace genu *BRCA*, u nichž se karcinom prsu zatím neobjevil. Pacientky podstoupily oboustrannou profylaktickou mastektomii a oboustrannou rekonstrukci. Průměrný věk v době mastektomie byl 40,4 let, medián 41 let, 21–56 let.

Skupina B: 58 pacientek, nosičky mutace *BRCA*, které se předtím již léčily na jedno- či oboustranný karcinom prsu. V okamžiku mastektomie u nich nebyla prokázána lokální recidiva či metastatický rozsev. Především léčba karcinomu zahrnovala u 55 % pacientek prs zachováající operaci, zatímco u zbylých 45 % byla provedena modifikovaná radikální mastektomie. Průměrný věk pacientek v době mastektomie a rekonstrukce ve skupině B byl 41,8 let, medián 41 let, 29–60 let.

Skupina C: sloužila jako kontrolní soubor. Jednalo se o 219 pacientek, zdravých žen, nosiček mutace genu *BRCA1,2* z registru oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOU v Brně. Databáze vznikala od roku 2000 a kontrolní data o vzniku nových onemocnění pacientek z registru pocházejí z října 2011. Průměrný věk pacientek v říjnu 2011 byl ve skupině C 39,8 let, medián 37 let, 20–76 let.

Metoda

Operace

Mléčná žláza byla odstraněna formou subkutánní nebo prosté mastektomie. Ve skupině A – 41 zdravých nosiček – proběhlo celkem 82 mastektomií, z toho u 18 pacientek (44 %) subkutánní mastektomie a u 23 pacientek (56 %) prostá, kůži šetřící mastektomie. Ve skupině B – 59 pacientek, předtím léčených pro karcinom – byla provedena prostá, kůži šetřící mastektomie u 36 pacientek (61 %), zatímco subkutánních mastektomií bylo méně, jen u 23 pacientek (39 %). V této skupině bylo 26 pacientek již po léčebné modifikované radikální mastektomii.

U všech pacientek, kromě jedné, byla oboustranně rekonstruována prsa, celkem tedy šlo o 198 rekonstrukcí, z toho 148 (75 %) vlastní tkáně z břicha (DIEP laloky), zbývajících 50 (25 %) prsů pomocí implantátů. Bylo použito 32 implantátů firmy PIP, 14 polyuretanových implantátů firmy Polytech, zbývajících implantátů CUI od firmy Neomed.

Onkologické sledování

V závěru grantového období během června až září 2011 byly operované pacientky (skupina A a B) pozvány ke kontrolnímu vyšetření za účelem zjištění onkologického stavu. Část pacientek byla kontaktována telefonicky a při neúspěchu dopisem s krátkým dotazníkem. Pokud jsme neobdrželi odpověď ani na dopis, byl vznesen dotaz na onkologické pracoviště, kde se pacientka léčila, za účelem zjištění jejího zdravotního stavu z dokumentace. U skupiny C jsme onkologickou situaci zjišťovali ze zdravotní dokumentace MOÚ v Brně.

Výsledky

Chirurgické výsledky

Celkem bylo u 100 pacientek provedeno 174 mastektomií a 198 rekonstrukcí prsů. 148 rekonstrukcí bylo DIEP laloky, 50 rekonstrukcí pomocí implantátů. Histologický nálezu u 88 % vzorků byl benigní, u 11 % rizikový parenchym (atypická hyperplazie, fibroadenomatoidní dysplazie, DCIS, LCIS) a u dvou vzorků (1 %) byl nalezen invazivní karcinom.

Pacientky byly propuštěny průměrně 8,7 dní po operaci u rekonstrukcí DIEP laloky a 5,9 dní po operaci u rekonstrukcí pomocí implantátů. Chirurgické komplikace u obou druhů rekonstrukcí jsou zapísány v tab. 1 a 2.

Onkologické výsledky

Délka sledování byla u skupiny A 21 měsíců (medián), u skupiny B 20 měsíců (medián) a u skupiny C 58 měsíců (medián). Ke kontrolnímu onkologickému vyšetření se dostavilo 64 pacientek osobně, u 21 pacientek byla uskutečněna kontrola telefonickým rozhovorem s pacientkou, u 12 korespondenčně krátkým dotazníkem a o 3 pacientkách jsme získali informace dohledáním ve zdravotní dokumentaci (úmrť).

Ve skupině A zdravých nosiček po profylaktické mastektomii a rekonstrukci se nevyskytlo **žádné onemocnění** karcinomem prsu.

Ve skupině B nosiček BRCA 1,2, které již měly před mastektomií s rekonstrukcí léčený karcinom prsu, zemřely na rozsev onemocnění čtyři pacientky, jedna se léčí na parasternální

Tab. 1. Chirurgické komplikace u 148 pacientek s rekonstrukcí DIEP lalokem.

úplná nekróza laloku	2 laloky	(1,35 %)
částečná nekróza nebo tuková nekróza	8 laloků	(5,4 %)
revize pro hematom	10 laloků	(6,75 %)
revize pro poruchu arterie	3 laloky	(2,0 %)
revize pro poruchu vény	10 laloků	(6,75 %)
nekróza mastektomických laloků	11 laloků	(7,4 %)
dehiscence, nekróza rány na břiše	2 pacientky	(2,7 %)
embolie plicnice	2 pacientky	(2,7 %)
úmrť	0	

Tab. 2. Chirurgické komplikace u 50 pacientek s rekonstrukcí implantáty.

odstranění implantátů pro infekci či obnažení	2 implantáty	(4 %)
výměna implantátu pro rupturu	3 implantáty	(6 %)
revize pro hematom	3 implantáty	(6 %)
revize pro obnažený implantát	4 implantáty	(8 %)
výměna pro nevhodnou velikost	2 implantáty	(4 %)
kapsulotomie s posunem implantátu	5 implantátů	(10 %)
PIP implantáty s potřebou budoucí výměny	32 implantátů	(64 %)

Tab. 3. Současný věk pacientek.

Věk	n	Průměr	Medián	Min.–Max.
skupina A	41	43,3	43	23–62
skupina B	59	44,9	46	31–64
skupina C	219	39,2	37	20–76
onkologicky negativní	203	39,1	37	20–76
onkologicky pozitivní	16	40,9	38	32–61

metastázy (na straně původního karcinomu) a jedna pacientka se léčí na karcinom prsu vzniklý na straně profylaktické mastektomie. Z histologického nálezu není patrné, zda se jedná o metastázu karcinomu předtím léčeného na protilehlé straně, či zda se jedná o nově vzniklý tumor po profylaktické mastektomii. Z počtu 59 pacientek tedy **zemřelo nebo se léčí na metastatický rozsev šest pacientek, tj. 10,2 %**.

Všech šest pacientek mělo v době léčení primárního karcinomu prsu pozitivní nálezu v axilárních uzlinách.

V kontrolní skupině C zdravých nosiček BRCA 1,2 bez profylaktické mastektomie se vyskytlo během deseti let existence registru **16 nových případů (7,3 %)** onemocnění karcinomem prsu.

Věk pacientek skupin A, B, C je uveden v tab. 3.

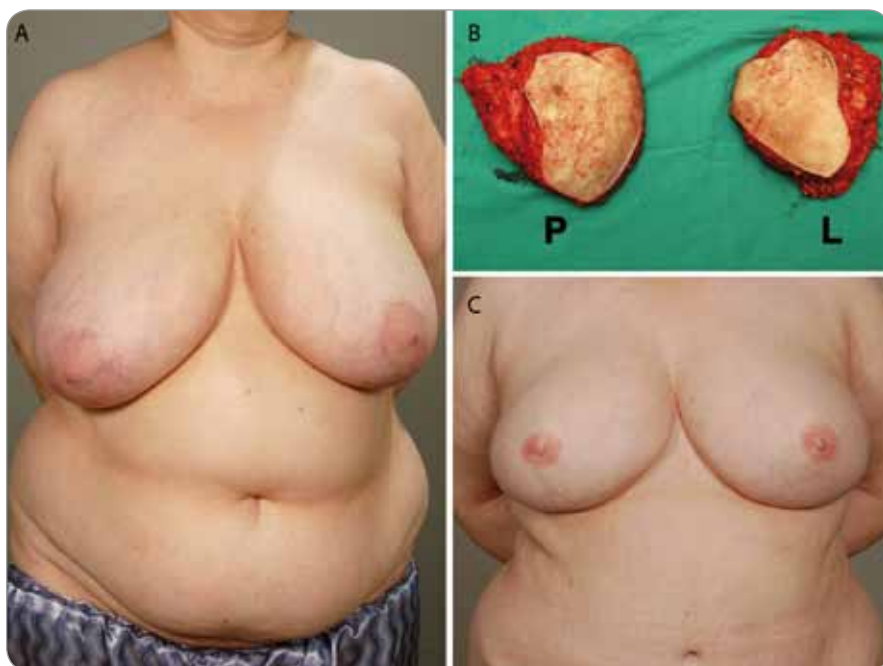
Všechny mastektomické preparáty byly histologicky vyšetřeny s nálezem benigním u 157 vzorků (90,2 %), rizikovým parenchymem atypické hyperplazie, fibroadenomatoidní dysplazie a *in situ* karcinomem v 16 vzorcích (9,2 %) a maligní nálezu v jednom případě (0,6 %).

Některé výsledky jsou na obr. 1–4.

Diskuze

K chirurgickým výsledkům

Všechny pacientky byly operovány týmem plastických chirurgů Kliniky plastické a estetické chirurgie Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Tito provádějí jak profylaktické mastektomie, tak vlastní rekonstrukce. U 100 pacientek



Obr. 1A. Zdravá BRCA1-pozitivní pacientka (skupina A) před prostou, kůži šetřící mastektomií; 1B. Preparáty po mastektomii; 1C. Po rekonstrukci dvěma DIEP laloky a rekonstrukci areolo-mamilárních komplexů.

proběhlo celkem 174 mastektomií, zatímco 26 pacientek ze skupiny B modifikované radikální mastektomii na jedné straně v rámci léčení primárního karcinomu prsu. Oboustranná rekonstrukce byla provedena u všech pacientek kromě jedné. Ta upřednostnila odloženou rekonstrukci z rodinných důvodů.

Vysoké zastoupení rekonstrukce prsů vlastní živou tkání z břicha u 75 % pacientek (148 DIEP laloků) svědčí pro preferenci této metody na pracovišti řešitelů projektu. Vychází to z přesvědčení autorů o výhodnosti rekonstrukce prsu vlastní živou tkání z dlouhodobého hlediska. Oboustranná rekonstrukce dvěma

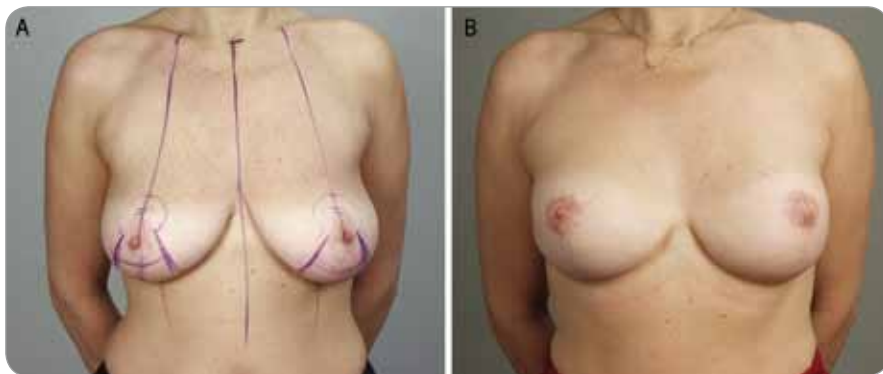
DIEP laloky je nepochybně náročnější operace než rekonstrukce implantáty. Trvá obvykle 6–8 hod oproti dvěma hodinám u implantátům. Rovněž perioperačních komplikací, jako jsou revize pro poruchu cirkulace či pro poruchu hojení na břicho, je u DIEP laloků více. Výskyt komplikací uvedeného souboru rekonstrukcí DIEP laloky je relativně nízký a odpovídá pracovišti s velkou zkušeností s DIEP laloky (ke konci roku 2011 bylo provedeno na pracovišti autorů více než 800 DIEP laloků). Například úplná ztráta laloky ve výši 1,3 % je srovnatelná s výsledky ostatních vyspělých pracovišť, kde se tato komplikace vysky-

tuje v 1,5–2,4 % [10,11,12]. Z hlediska dlouhodobého sledování navíc u implantátů s časem přibývají komplikace s kapsulární kontrakturou, posunem implantátu, prasklými implantáty či jako v případě implantátů firmy PIP, nepoznané výrobní vadě s nutností všechny tyto implantáty vyměnit. Při posuzování výhodnosti rekonstrukcí implantáty se málokdy uvádí, že jejich životnost je omezená a během každých 15–20 let života pacientky se implantáty vyměňují.

Autoři použili rovněž 14 implantátů Replicon s polyuretanovým povrchem firmy Polytech. Záměrem použití těchto implantátů bylo zabránit kapsulární kontraktuře. Mezi sedmi pacientkami však byla jedna, u níž se oboustranná kapsulární kontraktura vyvinula v prvním roce po operaci. Autoři upustili od používání polyuretanových implantátů i z jiného důvodu. Při revizi se zjistilo, že prakticky nejde implantát z prsu vyjmout, aniž by se neporušila integrita spoje mezi polyuretanovou vrstvou a vlastním silikonovým pouzdem implantátu. Spoj mezi pacientčím prsem a polyuretanovým povrchem je pevnější než spoj mezi polyuretanem a implantátem.

Podle očekávání byl věkový průměr u pacientek s implantáty nižší než u DIEP laloků. Pacientky ve třetí dekádě života (v souboru byla nejmladší pacientka ve věku 21 let) nemají dostatek tkáně na břicho a také z estetických důvodů si břicho ponechávají bez chirurgického zásahu.

Otázka výběru profylaktické mastektomie (subkutánní nebo též v anglické nomenklatuře nipple-areola sparing mastectomy versus prostá mastektomie) zůstává otevřená a není jednotného doporučení. Autoři se řídili při výběru druhu mastektomie několika kritérii a volbu činili u každé pacientky individuálně. Měli na paměti, že estetické výsledky po subkutánní mastektomii s rekonstrukcí jsou lepší než u mastektomie s odstraněním areolomamilárního komplexu [13,14]. U pacientek s předtím konzervativním léčením karcinomu (kvadrantektomie s RT) měli tendenci použít prostou mastektomii s odstraněním dvorce. U pacientek s ptózou prsů a potřebou posunu dvorce směrem nahoru o více než 4–5 cm volili též raději



Obr. 2A. Zdravá BRCA1-pozitivní pacientka před oboustrannou subkutánní mastektomií s modelací; 2B. Po rekonstrukci implantáty.

prostou mastektomií, a to z důvodů nejistého přežití dvorce. Při kombinaci mastektomie s modelací hrozí porucha cirkulace dvorce a jeho možná nekróza. Za účelem zabezpečení dostatečné cirkulace aureolo-mamilárním komplexem, zejména při rekonstrukci implantáty, se ponechává pod dvorcem půl až jeden cm silná vrstva žlázy. Ta představuje riziko pro pozdější vznik nádoru [15]. Při menších, pevných prsech pacientek s věkem ve třetím decenniu autoři volili naopak subkutánní mastektomii se zachováním dvorce, a to z důvodu zachování tvaru prsu a integrity kůže nad implantátem. Věkový průměr pacientek se subkutánní mastektomií byl o 5 let nižší než u pacientek s prostou mastektomií.

K onkologickému sledování

Doba sledování byla u skupiny A a B podobná s mediánem 21, resp. 20 měsíců. Z hlediska onkologické významnosti tedy doba velmi krátká. Autoři předpokládají, že kontroly souboru budou pokračovat každé tři roky, a tím získá projekt chirurgické prevence karcinomu prsu větší závažnost. Do skupiny B byla zařazena i první pacientka s profylaktickou jednostrannou mastektomií a oboustrannou rekonstrukcí stopkovanými TRAM laloky z r. 1990 [16]. Proto max. délka sledování ve skupině B je 253 měsíců. Její indikace k mastektomii byla rodinná a osobní anamnéza, později byla diagnostikována jako BRCA1. V souboru B je zahrnuta i její dcera, u níž byl karcinom prsu zjištěn v 31 letech a která podstoupila mastektomii s rekonstrukcí o dva roky později.

Délka sledování u skupiny C je 58 měsíců medián, ale jde pouze o časový úsek od diagnózy BRCA nosičství a nikoli od vzniku rizika. Nejde tedy o follow-up v obvyklém významu.

U skupiny A – zdravých nosiček BRCA mutace výsledky dokazují, že profylaktická mastektomie s rekonstrukcí redukuje riziko výskytu v uvedeném krátkém časovém úseku na nulu. Podobného výsledku se dosáhlo v rotterdamské studii, ve které se sledovalo 139 žen s BRCA1/2 mutací [17]. I při dlouhodobějším sledování se u žádné ze 76 žen, které podstoupily profylaktickou mastektomii, nevyskytlo onemocnění, zatímco mezi



Obr. 3A. Zdravá nosička BRCA před kůží šetřící mastektomií s pexí a okamžitou rekonstrukcí DIEP laloky; **3B.** Po prosté, kůží šetřící mastektomii s pexí a okamžitou rekonstrukcí DIEP laloky. Pacientka je spokojena s estetickým výsledkem natolik, že rekonstrukci dvorců již nechce podstoupit.

63 ženami s onkologickým sledováním se vyskytlo osm případů. I dlouhodobější sledování [18] u tohoto souboru potvrdilo 100% účinnost profylaktické mastektomie. Autoři očekávají, že při

větších počtech operovaných pacientek a při delším sledování se může ojediněle karcinom vyskytnout. Vyplývá to z předpokladů, že žádná mastektomie neodstraní veškerou mléčnou žlázu. Ze-



Obr. 4A. BRCA-pozitivní pacientka po léčení levého prsu mastektomií (skupina B); **4B.** Po profylaktické, kůží šetřící mastektomii s pexí pravého prsu a okamžité rekonstrukci obou prsů DIEP laloky.

jména při subkutánních mastektomiích a při extramamárně uložené části žlázy je riziko ponechání části žlázy v těle pacientky reálné.

Z tohoto důvodu autoři souhlasí s názorem, že by se měl používat spíše termín „redukce rizika na 1–2 %“ nežli termín chirurgická prevence.

Ve skupině B – nosiček mutace BRCA, které se předtím na karcinom prsu léčily, je efekt profylaktické mastektomie nejasný. Neví se, kolik pacientek ze souboru by dostalo nový nádor do „zdravého“ prsu, či kolika recidivám či novým nádorům by se zabránilo provedením mastektomie na předtím konzervativně léčeném prsu. Zdá se, že pacientky BRCA-pozitivní, předtím léčené na karcinom prsu, jsou ohroženy na životě především metastatickým procesem původního nádoru. Úmrtí čtyř pacientek a metastázy u dvou pacientek tomu napovídají. Zejména pokud při prvotním onemocnění byly zasaženy axilární uzliny. Pro zodpovězení otázky efektivity profylaktické mastektomie s rekonstrukcí u této skupiny pacientek by byla potřeba analýzy onkologického sledování na karcinom prsu vyléčených pacientek nosiček BRCA mutace.

Statistická významnost mezi skupinami A a B ve výskytu onemocnění počítaná pomocí log rank testu je $p = 0,141$.

Skupina C slouží jen orientačně k srovnání efektu profylaktické mastektomie ve skupině A. Výskyt onemocnění u 16 pacientek naplňuje předpoklad celoživotního rizika 85 % u BRCA1 a 45% rizika u BRCA2 nosiček těchto mutací. V průběhu dalších let by měl narůstat výskyt onemocnění v této skupině, a tím zdůrazňovat efekt mastektomií.

Výsledky onkologického sledování potvrzují předpoklad, že u zdravých nosiček BRCA1,2 mutace lze profylaktickou mastektomií s rekonstrukcí redukovat riziko vzniku karcinomu na hodnotu blížící se nule.

Jiná otázka je délka přežití ve skupinách A a C. Pokud dokonalý screening odhalí karcinom v nízkém stadiu, naděje na úspěšnou léčbu může být velká. I v případě přežití všech pacientek nutno zvážit nežádoucí účinky léčby, psychický stres pacientky a v neposlední řadě též ekonomické náklady na léčbu.

Ekonomická stránka chirurgické prevence karcinomu prsu u pacientek s dědičnou dispozicí nebyla předmětem této studie. Přesto si autoři dovoluují uvést, že kompletní výkaz bodů za průměrnou oboustrannou mastektomií s rekonstrukcí DIEP laloky během 8–9denní hospitalizace bez komplikací činí kolem 100 000 bodů. Rekonstrukce implantáty kolem 80 000 bodů. Pokud se potvrdí efektivita mastektomie s rekonstrukcí i v dlouhodobé studii, pak z hlediska ekonomického by mělo dojít ke značným úsporám nejen za léčení, ale i za celoživotní screening u těchto vysoce rizikových pacientek.

Závěr

Profylaktická mastektomie s okamžitou rekonstrukcí se u zdravých nosiček mutace genu *BRCA1,2* jeví jako reálná cesta k prevenci tohoto onemocnění. U pacientek, nosiček mutace genu *BRCA 1,2*, které byly již předtím pro karcinom léčeny, je efekt mastektomie nejasný. Jejich riziko vychází z původního onemocnění, nikoli ze vzniku nového nádoru. Studie s delším sledováním na více pacientkách by měla závěry v budoucnu potvrdit.

Literatura

1. Dražan L, Měšťák J. Rekonstrukce prsu po mastektomiích. Praha: Grada Publishing 2006. 103–105.
2. Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994; 32(1): 32–40.
3. Blondeel PN, Vadenstraeten GG, Monstrey SJ et al. The donor site morbidity of the free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1997; 50(5): 322–330.
4. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1996; 379(6559): 749–775.
5. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995; 56(1): 256–271.
6. Ford D, Bishop DT, Narod SA et al. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994; 343(8899): 692–695.
7. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995; 72(4): 805–812.
8. Easton DF, Bishop DT, Ford D et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1993; 52(4): 678–701.
9. Dražan L. Profylaktická mastektomie s rekonstrukcí. Příručka pro pacientky. Akademické nakladatelství CERM, 2010. 1–32.
10. Bonde TCH, Christensen DE, Elberg JJ. Ten years experience of free flaps for breast reconstruction in a Danish microsurgical centre: An Audit. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006; 40(1): 8–12.
11. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstruction: a personal experience. *Br J Plast Surg* 1999; 52(2): 104–111.
12. Hamdi M, Weiler-Mithoff EM, Webster MH. Deep inferior epigastric perforator flap in breast reconstruction: experience with the first 50 flaps. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103(1): 86–95.
13. Gerber B, Krause A, Reimer T et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of nipple-areola complex and autologous is oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003; 238(1): 120–127.
14. Al-Ghazal SK, Blamey RW. Subcutaneous mastectomy with implant reconstruction: cosmetic outcome and patient satisfaction. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(2): 137–141.
15. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in woman with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 77–85.
16. Dražan L, Mrázek T, Dungalová E. Bilateral Breast Reconstruction After Mastectomy. *Acta Chirurgiae Plasticae* 1991; 33(4): 217–220.
17. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345(3): 159–163.
18. Klijn JGM, Van Geel, Meijers-Heijboer H et al. Long-term follow-up of the Rotterdam study on prophylactic mastectomy versus surveillance in BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22: 9502.

Preimplantační genetická diagnostika (PGD) hereditárních nádorových syndromů

Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) of Hereditary Cancer Syndromes

Raszyková L., Hořínová V., Texl P.

Laboratoř lékařské genetiky, Sanatorium Helios, Brno

Souhrn

Pokroky v molekulárně biologických metodách umožňují analýzu genotypu z jedné či několika buněk, což přináší rozsáhlé využití v preimplantační genetické diagnostice (PGD) nejen chromozomálních aneuploidií, ale i monogenních nemocí, tudíž i hereditárních nádorových syndromů. PGD tak může být přínosná v těch případech, kdy je riziko přenosu patologické vlohy z rodiče na potomka z různých důvodů nežádoucí. Předkládáme tři případy rodin s PGD a dosavadní výsledky.

Klíčová slova

preimplantační genetická diagnostika – monogenní onemocnění – hereditární nádorové syndromy – *in vitro* fertilizace

Summary

Advances in molecular biology techniques made possible genotype analysis from one or several cells. This can be used in preimplantation genetic diagnosis (PGD) not only of chromosomal aneuploidy but also of single gene diseases as well as hereditary cancer syndromes. PGD can be a benefit for those cases when the risk of transfer of pathological alteration from parent to offspring is unwelcome. We submit three cases of PGD with the results.

Key words

preimplantation genetic diagnosis – single gene disease – hereditary cancer syndromes – *in vitro* fertilization

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



Mgr. Lenka Raszyková

Laboratoř lékařské genetiky
Sanatorium Helios

Štefánikova 12

602 00 Brno

e-mail:

lrasykova@sanatoriumhelios.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 4. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

Úvod

Preimplantační genetická diagnostika (PGD) zahrnuje soubor molekulárně-biologických metod umožňujících popsat genetický stav embrya před jeho implantací v děloze, tzn. že do dělohy jsou transferována pouze „zdravá embrya“ (ta, u kterých nebyla prokázána sledovaná abnormalita). Cílem je tedy zabránit přenosu závažného genetického onemocnění do další generace. Mezi nejčastější indikace k provedení PGD patří chromozomové aberace (vyšetřované pomocí metod: fluorescenční *in situ* hybridizace FISH, metoda mikročipové komparativní hybridizace aCGH) nebo monogenně podmíněné choroby děděné dominantně, recesivně či vázané na pohlaví (vyšetřované pomocí metody polymerázové řetězové reakce – PCR). PGD je vázána na asistovanou reprodukci (IVF) [1].

V PGD monogenních onemocnění včetně hereditárních nádorových syndromů je využívána již zmíněná polymerázová řetězová reakce (PCR), konkrétně multiplex PCR, s následnou analýzou. Principiálně se v PGD PCR diagnostice uplatňují dva přístupy. Jednak tzv. vazebná analýza (nepřímá DNA diagnostika s použitím polymorfních mikrosatelitních markerů) a analýza vlastního místa genové alterace. Kombinace obou přístupů zvyšuje přesnost genotypizace [2,3].

V Sanatoriu Helios se PGD PCR provádí na embryích ve stadiu blastocysty, tj. po pětidenní a/nebo šestidenní kultivaci. Rutinní biopsii blastocyst provádí Sanatorium Helios jako jedno z mála IVF center v Evropě. Její hlavní výhoda spočívá jednak v tom, že na rozdíl od biopsie třídních embryí se bioptují a vyšetřují pouze embrya nejvyšší kvality, s největší pravděpodobností implantace (což ušetří nemalé finanční prostředky), jednak v získání většího počtu buněk, a tím vyšetřovaného materiálu, což významně ovlivňuje přesnost výsledku genotypizace (klesá pravděpodobnost selhání amplifikace a alelického drop-outu) [4].

Dodržení veškerých opatření minimalizujících (a de facto vylučujících) kontaminaci vzorku je samozřejmostí.

V naší PGD PCR laboratoři bylo řešeno sedm případů PGD z důvodu výskytu dě-

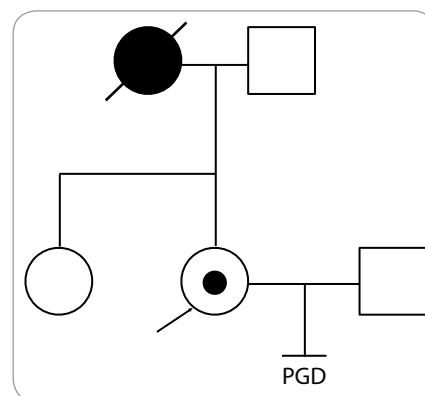
dičných nádorových onemocnění v rodině. Pět případů se týkalo nosičů různých mutací v *BRCA1* genu (hereditární karcinom prsu a ovarií), po jednom pak mutace v *MSH2* genu (hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva – Lynchův syndrom) a mutace v *CDH1* genu (hereditární difuzní karcinom žaludku). Vývoj testu v případě mutace v *CDH1* genu byl přerušen z důvodu neúplné diagnózy, všechny ostatní byly dokončeny. Žadatelky jsou v různých fázích celého procesu (vývoj testu, hormonální stimulace, odběr vajíček a kultivace embryí, transfer a/nebo kryoeembryotransfer, potvrzení biochemické gravidity, klinická gravidita (Asp+)). Jedna žadatelka již porodila zdravou holčičku.

Všechny případy PGD PCR jsou konzultovány týmem odborníků (onkolog, klinický genetik, molekulární biolog, gynekolog, embryolog). V případech indikovaných klinickým genetikem je PGD PCR v Sanatoriu Helios hrazeno některými zdravotními pojišťovnami.

Ambulance lékařské genetiky v Sanatoriu Helios zajišťuje především komplexní genetickou péči pro páry s poruchou reprodukce. V souvislosti s léčbou poruch plodnosti zajišťuje genetické vyšetření pro páry, které mají problémy otěhotnět nebo trpí opakovanými samovolnými potraty. V indikovaných případech je nabízena preimplantační genetická diagnostika monogenních onemocnění a chromozomálních vad u embryí. Do této kategorie patří i páry, kde je jeden z partnerů nositelem mutace, která významně zvyšuje onkologické riziko a je prokázán hereditární nádorový syndrom.

Kazuistiky

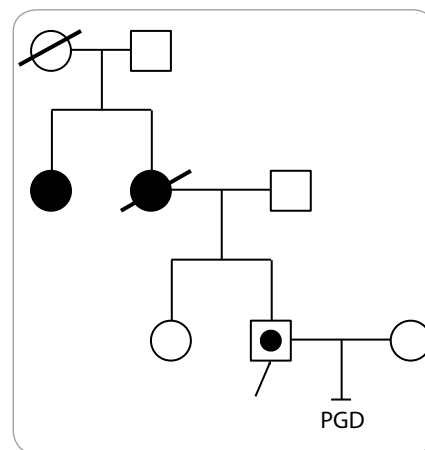
1. Do genetické poradny se dostavil pár, kde byla nositelkou mutace v genu *BRCA1* žena-probandka (obr. 1). Její matka zemřela na nádor prsu a vaječníku ve 45 letech. Protože na našem pracovišti vyšetřujeme nejen konkrétní mutaci, ale využíváme i vazebnou analýzu, byl zahájen tzv. work up, kdy jsme porovnávali polymorfní markery probandky, jejího partnera, její zdravé sestry a otce – viz rodokmen. Rodina byla pro použité markery informativní. Provedli jsme vy-



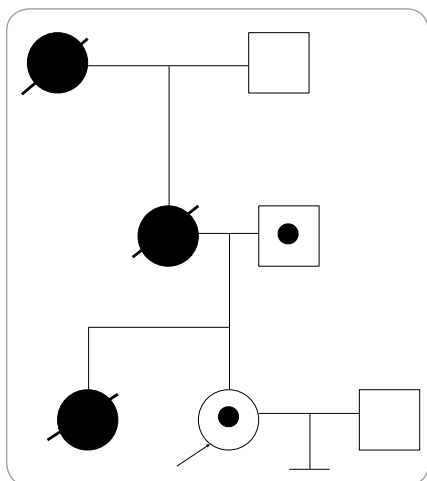
Obr. 1. Rodina s úspěšnou PGD, v listopadu 2011 se narodila zdravá dcera. Probandka je nosička mutace v *BRCA1* genu, její matka zemřela ve 45 letech na nádor prsu a ovaria. U sestry probandky byla přítomnost mutace vyloučena molekulárně-biologickou analýzou *BRCA1* genu.

šetření pětidenních embryí. Embryo s negativním nálezem bylo transferováno. 18. 11. 2011 porod zdravé dcery p.v. 3 950/52 cm.

2. Druhá kazuistika již byla komplikovanější. Jednalo se o Lynchův syndrom, kde probandem byl partner nesoucí mutaci v genu *MSH2* (obr. 2). Matka



Obr. 2. Proband s Lynchovým syndromem, mutací v genu *MSH2*. Matka zemřela v 47 letech na nádor žlučových cest a uterus. Teta probanda (sestra matky) nese stejnou mutaci jako proband, předpokládáme tudíž, že tuto nese i matka probanda. U sestry probanda byla přítomnost mutace vyloučena molekulárně-biologickou analýzou *MSH2* genu. První pokus IVF se nezdařil, embrya nemohla být vyšetřena, cyklus bude opakován.



Obr. 3. Rodina s předpokládanou dědičnou formou difuzního karcinomu žaludku. Probandka nese mutaci v *CDH1* genu. Sestra probandky zemřela ve 30 letech na nádor žaludku, matka ve 46 letech na nádor slinivky, matka matky v 63 letech na nádor žaludku. Ani u jedné ze zemřelých nebyla provedena analýza *CDH1* genu, DNA není dostupná. Předpokládali jsme, že probandka zdědila mutaci po matce. Ukázalo se však, že mutaci v *CDH1* genu nese „zdravý“ otec. Proces byl zastaven.

mu zemřela ve 47 letech na ca žlučového systému a ca uteru. Opět byl zahájen work up, kdy jsme porovnávali markery jeho, jeho tety, jeho partnerky a otce. Ukázalo se, že rodina není pro sledované markery plně in-

formativní. Proto jsme se snažili získat další materiál – od zdravé sestry probanda, která žije ve Švýcarsku. Po porovnání všech markerů vyplynulo, že u probanda došlo k rekombinaci mutace s přílehlým markerem. Byla zahájena hormonální stimulace, proběhl IVF cyklus. Kultivovaná embrya bohužel nedosáhla stadia biopsie – embrya nemohla být vyšetřena. Nyní je plánován druhý cyklus.

3. Nejzajímavější a nejkomplicovanější je třetí případ, kdy probandkou je partnerka-nositelka mutace v genu pro cadherin (*CDH1*) IVS15-6C>G – splicingová mutace v exonu 16, zapsaná do databáze mutací poprvé (obr. 3). Její sestra zemřela ve 30 letech na ca žaludku, její matka ve 46 letech na ca pankreatu, matka matky v 63 letech na ca žaludku. Předpokládali jsme, že probandka zdědila mutaci v *CDH1* genu po matce. Zahájili jsme tedy work up a hodnotili markery a mutaci u probandky, jejího partnera a jejího zdravého otce. Genetický materiál od ostatních členů rodiny není dostupný. Po sekvenování v rámci přímého stanovení mutace jsme k našemu velkému překvapení zjistili, že nositelem výše uvedené mutace je otec probandky! Veškerá vysvětlení jsou spekulativní. Jedná se pouze o klinicky nezávažný po-

lymorfismus (otec je v 62 letech zdravý)? Nebo se jedná o mutaci a onemocnění se u otce dosud neprojevilo a snad ani neprojeví? Existuje vůbec a event. jaká (vzácná?) mutace ze strany matky (všichni zemřeli)? Byla sestra probandky složený heterozygot? Po konzultaci s kolegy ze Sydney IVF byl work up přerušen pro nedostatek informací. Z uvedeného případu vyplývá nutnost důsledné klinické interpretace kauzální mutace v laboratoři, kde genetické testování rodiny probíhá.

Závěr

Pro mnoho párů s výskytem genetického onemocnění v rodině představuje PGD možnost mít dítě, které patologickou vlohu neponese. Přes veškerá úskalí a etická dilemata tak představuje unikátní alternativu prenatální diagnostiky.

Literatura

1. Wells D, Delhanty JD. Preimplantation genetic diagnosis: applications for molecular medicine. *Trends Mol Med* 2001; 7(1): 23–30.
2. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F et al. ESHRE PGD consortium best practise guidelines for amplification-based PGD. *Hum Reprod* 2011; 26(1): 33–40.
3. Hüttelová R, Kleibl Z, Řezáčová J et al. Předpoklady pro preimplantační genetickou diagnostiku (PGD) u nosičů mutací v nádorových predispozičních genech. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): 69–74.
4. De Boer K, MacArthur S, Murray C et al. First live birth following blastocyst biopsy and PGD analysis. *Reprod Biomed Online* 2002; 4: 35.

Hodnocení variant nejasného významu v genu *BRCA2*

Evaluation of Variants of Unknown Significance in the *BRCA2* gene

Heczková M.¹, Macháčková E.², Jirsa M.¹, Špičák J.³, Foretová L.², Hucl T.³

¹ Centrum experimentální medicíny, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

² Oddělení genetiky a epidemiologie nádorů, Masarykův onkologický ústav Brno

³ Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Souhrn

Východiska: Vlivem vnějších a vnitřních faktorů dochází v buňce neustále k poškození DNA. Mezi nejzávažnější poškození patří tvorba dvouřetězcových zlomů. Jejich bezchybná oprava se uskutečňuje především mechanismem homologní rekombinace, v němž jednu z klíčových úloh hraje protein *BRCA2*. Vrozené mutace v genu *BRCA2* jsou příčinou vzniku nádorů prsu, ovarií, pankreatu či jiných orgánů. Přítomnost patogenní mutace v *BRCA2* u pacientů či jejich rodinných příslušníků je důvodem k jejich dispenzarizaci s cílem včas zachytit nádorové onemocnění a je indikací k profylaktickým chirurgickým výkonům. Vedle zjevně patogenních mutací jsou v genu *BRCA2* často zjišťovány unikátní bodové varianty vedoucí pouze k záměně jedné aminokyseliny, u kterých je obtížné určit klinický význam. Vzhledem k možnému riziku vzniku nádorového onemocnění u nositelů těchto variant je jejich nejednoznačný význam závažným medicínským problémem. **Cíl:** Cílem tohoto článku je podat přehled o současných možnostech hodnocení patogenity variant v genu *BRCA2*. Genetické metody jsou v některých případech schopny patogenu variant s vysokou pravděpodobností predikovat, jejich provedení je však často limitováno nízkou frekvencí varianty či nedostupností vzorků pro izolaci mRNA nebo vzorků DNA od rodinných příslušníků. Alternativou jsou v takových případech metody funkčního hodnocení variant prováděné v různých buněčných modelech. Jednotlivé funkční metody a buněčné modely jsou podrobně charakterizovány včetně jejich výhod a limitací. Dále je představen autory vyvinutý lidský nádorový syngenní buněčný model, ve kterém je jedna alela *BRCA2* genu nefunkční a do druhé je homologní rekombinací vnesena studovaná varianta. Tento model má potenciál hodnotit funkci variant s minimem nežádoucích vlivů jiných modelů. V současné době je tento model prakticky zkoušen u variant zjištěných u pacientů s dědičnou nádorovou predispozicí v Masarykově onkologickém ústavu. **Závěr:** Funkční testy v buněčných modelech včetně autory vyvinutého nového modelu syngenních buněčných linií představují velký potenciál k určení patogenity variant s nejasným klinickým významem v *BRCA2* genu, především tam, kde jsou genetické metody neproveditelné.

Klíčová slova

BRCA2 gen – varianty s nejasným významem – missense mutace – funkční testy

Práce byla podpořena grantem IGA NS/10536-3. Genetické testování na MOU podpořeno Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVpl - RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

The study was supported by: grant IGA NS/10536-3. Genetical testing was supported by the European Regional Development Fund and by the Czech republic's national budget (OP VaVpl - RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D.

Klinika hepatogastroenterologie
IKEM PRAHA

Vídeňská 9

140 21 Praha 4

e-mail: tohu@ikem.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 1. 2012

Přijato/Accepted: 21. 5. 2012

Summary

Background: Endogenous processes and exogenous agents cause constant DNA damage. DNA double-strand breaks are among the most serious types of damage. They are mainly repaired by homologous recombination, where the BRCA2 protein plays a dominant role. Heterozygous germline *BRCA2* mutations predispose to breast, ovarian, pancreatic and other types of cancer. The presence of a pathogenic mutation in patients or their family members warrants close surveillance and prophylactic surgery. Apart from clearly pathogenic mutations, variants leading only to a single amino acid substitution are often identified. Since the influence of these variants on cancer risk is unknown, they represent a major clinical problem. **Aims:** The aim of this paper is to summarize the current possibilities of predicting pathogenicity of *BRCA2* variants. In some cases, genetic methods are able to classify variants with high probability; however, their use is often limited by low frequency of the variants or inaccessibility of samples for mRNA isolation or DNA from family members. Alternatively, functional assays performed in various cellular models may be employed. Multiple functional tests and cellular models are presented and characterized, including their advantages and limitations. A new model of human syngeneic cell lines developed by the authors is presented, in which one *BRCA2* allele is deleted and the variant is introduced into the other allele by homologous recombination. This model has the potential to evaluate function of variants without some of the unwanted effects of the other models. Currently, this model is being applied to variants identified in patients with hereditary cancer predisposition in the Masaryk Memorial Cancer Institute. **Conclusion:** Functional assays in cellular models including a new model of syngeneic cell lines described by the authors have a great potential in evaluating clinical importance of unclassified variants in the *BRCA2* gene, especially in cases where genetic tests are not applicable.

Key words

BRCA2 gene – variants of unknown significance – missense mutation – functional assays

Úvod

Působením nejruznějších vnitřních a zevních faktorů je neustále poškozena DNA. Mají-li buňky přežít, musí být schopny toto poškození v genetickém materiálu opravit. V průběhu evoluce proto vyvinuly řadu různých mechanismů opravy DNA. Pro každý typ poškození existuje jeden či několik specifických způsobů opravy [1].

Jedním z nejzávažnějších typů poškození DNA jsou dvouřetězcové zlomy (Double-Strand Breaks – DSB) vznikající především působením ultrafialového záření, gama záření, volných radikálů a chemických látek. Zlomy jsou v S či G2 fázi buněčného cyklu, kdy je DNA zdvojená, a sesterská chromatida tak poskytuje matrici, opraveny pomocí homologní rekombinace (HR). Nehomologní způsob opravy (Non-Homologous End Joining – NHEJ) převažuje v G1 fázi buněčného cyklu a představuje přímé spojení konců DNA, při kterém však může dojít ke ztrátě části DNA. Důležitým účastníkem opravy cestou homologní rekombinace je protein BRCA2 [1].

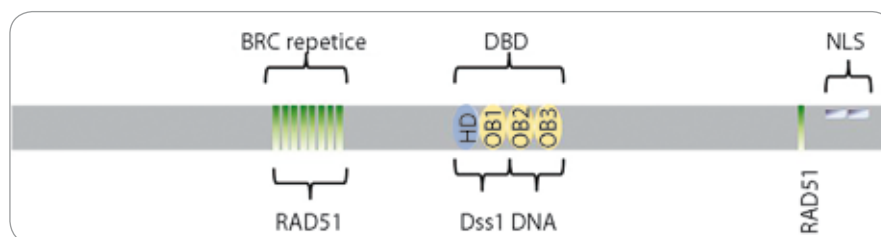
Gen *BRCA2* se skládá z 27 exonů a je lokalizovaný na chromozomu 13q12-13. Funkce genu není na biochemické úrovni zcela definovaná, avšak díky své roli v homologní rekombinaci je gen řazen do skupiny genů udržujících neporušený genom. Protein BRCA2 se váže na rekombinázu RAD51, umožní transport RAD51

do jádra na místo poškození, a reguluje tak formování RAD51 nukleoproteinového filamenta, které je nezbytné pro opravu DNA homologní rekombinací [2]. Buňky s absencí proteinu BRCA2 tak mají sníženou schopnost opravy dvouřetězcových zlomů a vykazují zvýšenou citlivost k poškození DNA. Protein BRCA2 ve své struktuře obsahuje osm vazebných míst pro RAD51 lokalizovaných v místě vysoce konzervovaných BRC repetice a na C-konci proteinu. Mezi nimi leží domény zodpovědné za vazbu na DNA. Na C-konci se nachází signální sekvence pro lokalizaci proteinu v jádře [1–3] (obr. 1).

Nádorové onemocnění vzniká jako postupný proces změn (mutací) v genomu. Během času buňky akumulují mutace v onkogenech, tumor supresorových genech či v genech udržujících neporušený genom. Vrozené, či získané

alterace v těchto genech pak vedou ke vzniku nádorů.

Germinální bílelické mutace v *BRCA2* způsobují vzácný typ Fanconioho anémie (FANCD1 skupina) [4]. Germinální monoalelické (heterozygotní) mutace pak představují druhou nejčastější příčinu familiárního karcinomu prsu a ovarií [5,6]. Kumulativní riziko pro vznik nádoru prsu u nositelů takové mutace do věku 70 let je až 84 % a pro karcinom ovaria 27 % [7]. Heterozygotní *BRCA2* mutace taktéž predisponují jedince ke vzniku karcinomu pankreatu – Hahn nalezl mutace v *BRCA2* až u 20 % pacientů s familiárním karcinomem pankreatu [8]. Nositelé mutací v *BRCA2* mají také zvýšené riziko vzniku nádoru žlučníku, žlučových cest, žaludku a melanomu [6]. Vlastní nádory vznikají většinou v důsledku somatické ztráty (delece) druhé alely.



Obr. 1. Funkční domény proteinu BRCA2.

DBD (DNA-binding domain), doména vázající DNA; NLS (Nuclear Localization Signal), jaderný lokalizační signál; HD (Helical Domain), helikální doména; OB (Oligonucleotide-Binding fold), doména vázající ssDNA; RAD51, místa vázající protein RAD51; Dss1, místo vázající protein Dss1.

Pacienti s vysokým rizikem dědičné formy nádorového onemocnění (např. pacienti s familiárním výskytem karcinomu prsu/ovaria, s bilaterálním nádorem prsu ve věku pod 50 let, pacienti s unilaterálním nádorem mladší 35 let, muži s nádorem prsu či specifické histologické podtypy nádorů) jsou indikováni k vyšetření klinickým genetickým a doporučení k vyšetření přítomnosti mutace v *BRCA2* genu [6,9].

Za zjevně patogenní mutace považujeme takové, které znemožňují syntézu funkčního proteinu (nonsense a frameshift mutace a mutace vyvolávající abnormální sestřih mRNA). Vedle jednoznačně patogenních mutací jsou v řadě genů včetně *BRCA2* zjišťovány mutace, které nevedou ke změně čtecího rámce. Nejčastěji se jedná o missense mutace vedoucí k záměně jedné aminokyseliny či o in-frame delece a inserce, u kterých nedochází ke změně čtecího rámce a důsledkem je delece, či inserce několika málo aminokyselin. Jejich význam pro funkci proteinu a pro riziko vzniku nádorového

onemocnění nelze jednoznačně určit, nazývají se tak mutace s nejasným významem (označované jako UV – Unclassified Variants nebo VUS – Variants of Unknown Significance) [3,10,11]. V případě *BRCA2* genu bylo doposud popsáno více než 1 100 různých variant (Breast Cancer Information Core, <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>), které tak představují až 40 % všech zjištěných sekvenčních alterací [7].

Vzhledem k tomu, že v některých souborech jsou takové varianty nalézány až u 13 % žen podstupujících genetické testování, jedná se o významný klinický problém [7]. V současné době stále není možné u většiny těchto variant pacientům říct, zda se jedná o mutace představující riziko vzniku nádorového onemocnění. Zhodnocení patogenity varianty je přitom pro pacienta a jeho rodinu zásadní, neboť nosičství patogenní varianty znamená zvýšené riziko onemocnění u rodinných příslušníků, zatímco u těch členů rodiny, kteří danou patogenní variantu nezdědí, je zvýšené riziko vyloučeno [6,9].

V současné době existuje řada metod, které si dávají za cíl určení patogenity variant. Tyto metody lze rozdělit na přímé, které využívají statistického zpracování genetických a epidemiologických dat, a metody nepřímé, které se odvíjejí od různých vlastností genu či proteinu. Výsledek přímých metod je vyjadřován většinou jako pravděpodobnostní poměr (Likelihood Ratio, LR) asociace varianty s chorobou. Souhrn přímých a nepřímých metod je uveden v tab. 1.

Přímé metody

Segregace s chorobou

V případě postižení více členů rodiny a dostupnosti jejich genetického materiálu k vyšetření lze na patogenitu mutace usuzovat na základě segregace dané mutace s chorobou [12]. Jedná se o nejpřímější genetický důkaz souvislosti varianty se vznikem nádorového onemocnění. K průkazu významné pravděpodobnosti je však nutné získat DNA od co největšího množství rodinných členů, což bývá obtížné až

Tab. 1. Souhrn používaných testů k hodnocení patogenity *BRCA2* variant [10].

Typ testu	Výhody	Nevýhody
Přímé		
segregace s chorobou	jednoduše měřitelná, přímá souvislost s rizikem choroby, nezávislá na frekvenci mutace či typu populace	vyžaduje vzorky členů rodin
vyšetření kontrol	přímá souvislost s rizikem choroby	nutnost velkého množství kontrolních vzorků pro vzácnost variant
společná přítomnost s patogenní mutací	může klasifikovat variantu jako nepatogenní na základě jedné observace	méně přímá souvislost s rizikem choroby
rodinná anamnéza	často k dispozici u většiny variant bez nutnosti získávat další data či vzorky, potenciálně velmi účinná	závislá na způsobu sběru dat v rodině; může být zavádějící u rozvrstvené populace s heterogenním sběrem dat – méně robustní než segregace; výpovědní hodnota omezená u vzácných variant
patologicko-anatomická charakteristika	potenciálně kvantifikovatelná	predikce na základě běžného patologického popisu nízká, systematické zpracování vyžaduje materiál tumoru; předpokládá, že missense mutace má stejnou charakteristiku jako nonsense mutace
Nepřímé		
fyzikálně-chemické vlastnosti a mezidruhová konzervace	mohou být použity u jakékoli mutace, mohou být vysoce prediktivní	pouze nepřímý vztah k riziku choroby; samostatně nedostatečné ke klasifikaci choroby
funkční	mohou biologicky hodnotit efekt varianty na schopnost proteinu vykonávat některé z klíčových funkcí	testovaná funkce nemusí být ve vztahu k riziku choroby; nutná validace

nemožné. Velmi vzácně je tak možné kategorizovat varianty na základě samotné segregace [10].

Vyšetření kontrolní populace

Vyšetření kontrolní populace může pomoci odhalit neutrální polymorfizmy, které se v populaci vyskytují často (více než v 1 % případů) a nemají vliv na sledované onemocnění. Např. četný výskyt missense záměny p.N372H u 183 ze 476 kontrol nesvědčí pro její možné patogenní působení [7]. Problémem je však nízká frekvence většiny variant (méně než 1 na 1 000). Vedle toho je řada variant specifická pro určitý geografický region, což může komplikovat získání dostatečného množství kontrol [10].

Osobní, rodinná anamnéza a patologická charakteristika nádoru

Předpokládá se, že varianta, která je patogenní, se bude vyskytovat v případech se silnou rodinnou zátěží podobnou takové, jakou známe u patogenních nonsense mutací. Mezi zjišťovaná data patří věk v době diagnózy, počet postižených členů rodiny a jejich věk, přítomnost oboustranného karcinomu či postižení muže v rodině [13].

Nádory nositelů mutací v *BRCA2* mohou vykazovat jisté patologicko-

-anatomické či molekulárně biologické charakteristiky [14]. Za specifický znak je považována tubulární struktura [15]. Jiným parametrem by mohla být ztráta heterozygotnosti (Loss of Heterozygosity – LOH) v místě genu *BRCA2*, která je nalézána v 80 % nádorů s patogenní nonsense mutací [15]. Naopak ztráta alely nesoucí missense variantu mluví proti její patogenitě [15].

Společná přítomnost s jinou patogenní mutací

Bialelické mutace v *BRCA2* vedou k embryonální letalitě či Fanconiho anémii [4,16]. Proto je nepravděpodobné, aby se varianta, která je funkčně významná, vyskytovala společně v pozici trans s jinou patogenní mutací u pacientů, kteří nemají Fanconiho anémii. Stejně tak se dvě patogenní mutace nevyskytují na stejné alele. Z tohoto lze usuzovat, že varianta, která se vyskytuje společně s jinou patogenní mutací, je neutrální (nepatogenní) nebo případně pouze nízkou riziková alela. Např. dříve zmiňovaná varianta p.N372H byla zjištěna v přítomnosti mnoha různých patogenních mutací, což ji opět charakterizuje jako neutrální [7]. Absence jiné patogenní mutace ve druhé alele však neklasifikuje variantu jako patogenní [7,10].

Nepřímé metody

Fyzikálně-chemické rozdíly proteinů a konzervace mezi organizmy

Pomocí speciálně vyvinutých modelů, jako např. Granthamova modelu chemických rozdílů, lze usuzovat na fyzikálně-chemické rozdíly mezi wild-type proteinem a proteinem se záměnou aminokyseliny [17]. Na rozdíl mezi patogenní a neutrální mutací lze usuzovat také z míry mezidruhové konzervace u proteinových homologů v místě sledované varianty [18]. Porovnáním sekvencí genu jiných živočichů (např. myši, slepice, kočky, psa či ryby) nebo i nižších organismů (např. octomilky nebo kvasinky) lze pozorovat různou míru konzervace napříč živočišnými druhy. Vysoká míra konzervace napovídá o významnosti aminokyseliny. Mutace v částech genu, které nejsou přítomny u nižších živočichů, může ukazovat na jejich nevýznamnost, nelze však vyloučit, že gen získal v průběhu evoluce nové funkce, za které jsou zodpovědné tyto nové části genu [7]. *In silico* analýzu tohoto typu lze dnes provést pomocí speciálních programů, jako např. Align-GVGD [19]; případný vliv varianty na sestřih mRNA lze predikovat např. pomocí programu Max-EntScan [20].

Kombinace metod

Důležitým aspektem klasifikace variant je integrace výsledků jednotlivých metod.

Tab. 2. Přehled používaných funkčních testů, jejich provedení a hodnocení.

Test	Provedení	Patologický fenotyp
imunofluorescence RAD51	buňky jsou vystaveny poškození DNA (mitomycin, iradiace) a v odstupu 24 hod je provedena imunofluorescence kvantifikující fokusy RAD51 v jádře	absence vzniku fokusů RAD51 v reakci na poškození DNA
homologní rekombinace	buňky obsahující GFP reportér jsou transfekovány plasmidem kódujícím I-Sce enzym; po 72 hod jsou GFP pozitivní buňky (výsledek opravy GFP reportéru pomocí homologní rekombinace) kvantifikovány	nízké množství GFP pozitivních buněk (snížená schopnost homologní rekombinace)
citlivost k agens poškozující DNA	buňky jsou vystaveny poškození DNA (mitomycin, iradiace) a v odstupu cca 6 dnů je hodnoceno jejich přežití	snížené přežívání buněk
amplifikace centrozomů	imunofluorescence po barvení protilátkou proti alfa-centrinu 2	zvýšené množství jader s více centrozomy
chromozomální nestabilita	nativně či po poškození DNA je provedeno vyšetření karyotypu	zvýšené množství radiálních chromozomů a zlomů
nitrobuněčná lokalizace BRCA2	pomocí GFP označeny wild-type či mutovaný BRCA2 je transfekován do buněk a následně hodnocena jeho lokalizace pomocí imunofluorescence	lokalizace proteinu v cytoplazmě

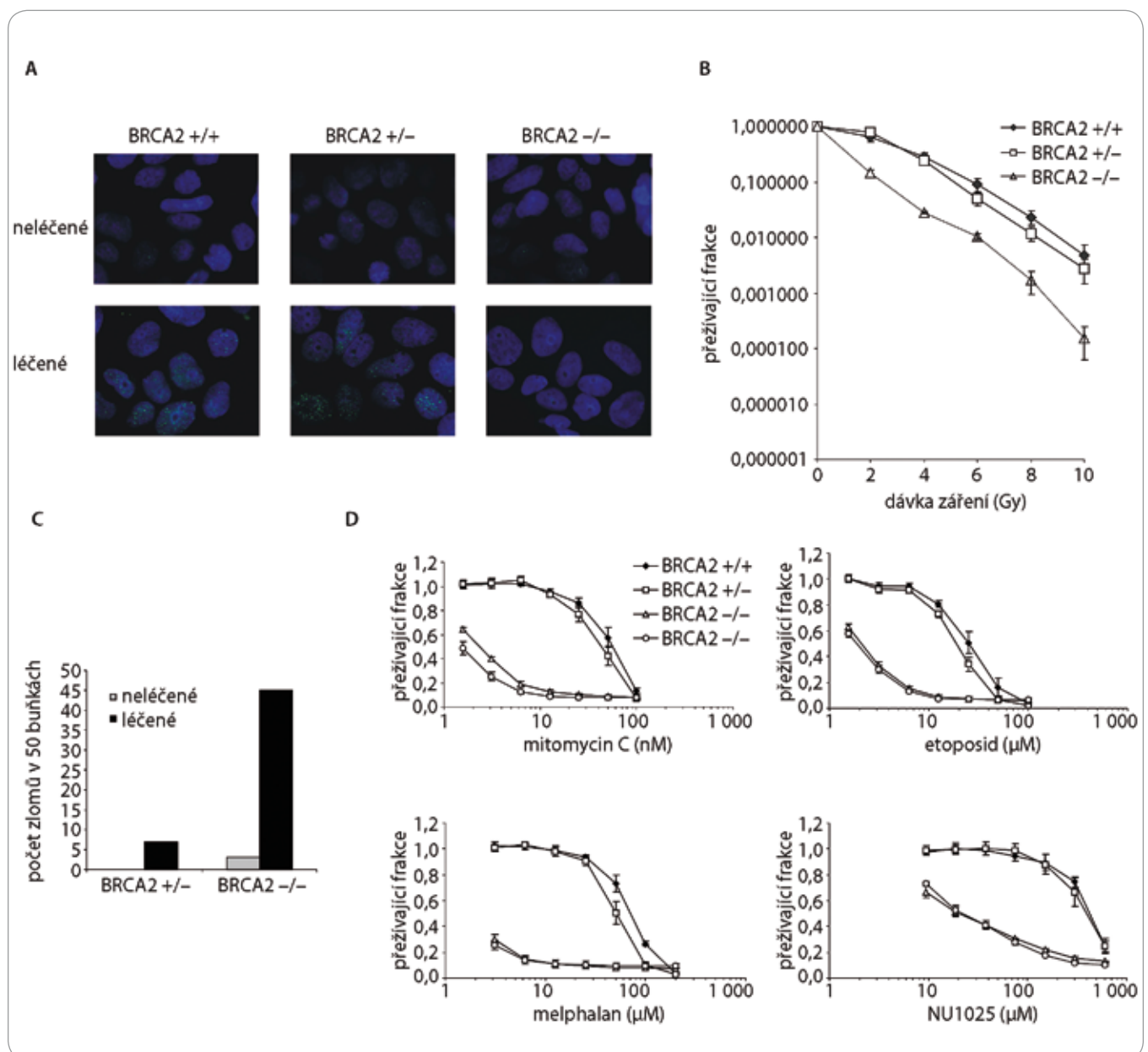
Každá metoda generuje různé výsledky, jejichž vztah není vždy jednoznačně určen. Proto se ukázalo jako vhodné výsledky jednotlivých testů kombinovat. Kombinace více testů vyloučí nadměrnou závislost na jednom typu testu, a představuje tedy také určitý kontrolní mechanismus. Takový multifaktorový algoritmus integrace jednotlivých hodnocení popsal např. Goldgar, který pomocí multifaktoriální analýzy posuzoval segregaci sledované varianty s onemoc-

něním, přítomnost jiné patogenní mutace, stupeň mezidruhové konzervace a závažnost změn fyzikálně-chemických vlastností změně varianty na strukturu proteinu [21]. Jednotlivé výsledky jsou pak zpracovány statistickými metodami, např. podle Bayesova modelu. Původní pravděpodobnost (stanovená na základě *in silico* analýzy) je modifikována pravděpodobnostmi z jednotlivých genetických testů ve výslednou konečnou pravděpodobnost patogenity [10].

K ještě většímu posílení výpovědní hodnoty slouží společné sdílení výsledků, např. formou databáze [22]. Ex-UV databáze sdružuje všechny publikované varianty hodnocené pomocí Bayesova modelu. Výstupním hodnocením je rozdělení variant podle jednotného IARC klasifikačního systému [23].

Funkční testy

Významným omezujícím faktorem genetických testů je dostupnost dostateč-



Obr. 2. Funkční testy BRCA2.

A. Imunofluorescence RAD51 u buněk před a po léčbě mitomycinem C; B. Přežití buněk po expozici gamma záření; C. Chromozomální zlomy u buněk před a po léčbě mitomycinem C; D. Proliferace buněk po expozici různým látkám poškozujícím DNA.

ného množství rodinných příslušníků a kontrolních vzorků ke kompletnímu genetickému vyšetření. V řadě případů proto takové vyšetření není možné v dostatečném rozsahu provést. Jedinou metodou klasifikace variant v *BRCA2* jsou pak nepřímé funkční metody. Jedná se o *in vitro* postupy, při kterých se zjišťuje vliv konkrétní odchylky od referenční sekvence na funkci proteinu. Jejich souhrn je uveden v tab. 2.

Imunofluorescence RAD51

Role *BRCA2* v opravě DNA spočívá v jeho vazbě na protein RAD51 a regulaci vzniku nukleárního filamenta, které je nezbytné pro homologní rekombinaci. Imunofluorescenční detekce fokusů RAD51 proteinu v jádře v reakci na poškození DNA je tak nepřímou známkou *BRCA2* dependentní homologní rekombinace [2,3]. Buňky rostoucí na krycím sklíčku jsou vystaveny působení mitomycinu C či iradiaci (poškození DNA). V krátkém časovém intervalu je provedeno imunofluorescenční vyšetření a kvantifikace buněk s přítomnými fokusy RAD 51 v jádře [3] (obr. 2).

Homologní rekombinace

Pomocí stabilní transfekce je do genomu buněk integrován GFP (Green Fluorescent Protein) konstrukt. V něm jsou dva za sebou uspořádané GFP geny, každý obsahující jinou inaktivující mutaci. Inaktivace v prvním z nich je zároveň štěpícím místem pro enzym I-SceI. Po transfekci plazmidem produkujícím enzym I-SceI je enzymem vytvořen dvouřetězcový zlom. Expresi aktivního GFP je závislá na opravě mutovaného GFP genu homologní rekombinací po vzniku dvouřetězcového zlomu. GFP vykazuje zelenou fluorescenci a detekujeme ho po expozici ultrafialovému světlu ve fluorescenčním mikroskopu. V původní práci byly provedeny experimenty s buňkami CAPAN1 a s myšími embryonálními buňkami s liniemi [24]. Později byla metoda aplikována na vybrané varianty *BRCA2* u linie VC8 [7].

Citlivost k agens poškozující DNA

Poškození DNA ve formě meziřetězcových křížových vazeb či zlomů dvoj-

vlákna DNA nemůže být *BRCA2*-deficitními buňkami opraveno a vede k jejich zániku [3]. Mezi nejčastěji používaná agens patří alkylační látky jako mitomycin C, melfalan nebo cisplatina, případně inhibitory topoizomeráz, např. etoposid. Obdobného účinku je možné dosáhnout i vystavením buněk iradiaci [3]. Buňky v exponenciální fázi růstu jsou vystaveny působení látky poškozující DNA. Jejich proliferace je hodnocena po dobu několika dnů. Absence funkčního *BRCA2* vede k zániku prakticky všech buněk, buňky s funkčním *BRCA2* umírají pouze při užití vysokých dávek [3,7,25] (obr. 2).

Amplifikace centrozomů

Centrozomy (dělicí tělíska) jsou organely zajišťující vhodné uspořádání mikrotubulů k buněčnému dělení. *BRCA2*-deficitní buňky v buněčných kulturách i v samotných lidských nádorech vykazují amplifikaci centrozomů. Tento fenotyp je nezávislý na expozici buněk látkám poškozujícím DNA a naznačuje funkci *BRCA2* v buněčném dělení [4,26,27]. Přesný mechanismus jeho vzniku však není znám, dříve předpokládaná role *BRCA2* v cytokinezi nebyla recentně potvrzena [28]. Amplifikaci centrozomů můžeme tedy zatím hodnotit pouze jako marker deficitu *BRCA2*. Míra amplifikace se určuje detekcí centrozomů imunofluorescenčním barvením protilátky proti centrinu [29].

Chromozomová nestabilita

BRCA2-deficitní buňky vykazují chromozomovou nestabilitu, která je ještě zvýrazněna po expozici látkám poškozujícím DNA. Jimi vyvolané chromozomální zlomy slouží jako diagnostický test Fanconiho anémie včetně skupiny FANCD1 způsobené mutacemi v *BRCA2* [1,3]. Zlomy a radiální chromozomy byly nalezeny ve zvýšené míře u *BRCA2*-deficitních buněk [3] (obr. 2). Např. u mutace p.Y3308X ukázal karyotyp 68 takových změn ve srovnání s 10 změnami u kontrol [25].

Nitrobuňčná lokalizace

Nukleární lokalizační systém (NLS) se nachází na samém konci genu *BRCA2* a většina mutací, které způsobují před-

časnou terminaci translace, je tak lokalizována před ním. V experimentech Wu et al byl wild-type *BRCA2* protein lokalizován především v jádře ve srovnání s patogenní mutací c.6174delT, u které je mutovaný protein lokalizován v cytoplazmě. Ektopická exprese mutovaného proteinu v cytoplazmě byla rovněž pozorována u mutací c.8395G>C a c.8204G>A, jejichž předpokládaným důsledkem jsou aminokyselinové změny p.D2723H a p.R2659K. Avšak v případě nepatogenní varianty byl p.T2515I protein lokalizován překvapivě v cytoplazmě i jádře [7]. Metoda se provádí pomocí detekce fluorescenčně značeného proteinu připojeného k exogenně transientně exprimovaným variantám *BRCA2*.

Buněčné modely

Při interpretaci funkčních testů je nutné brát ohled na buněčný model, který byl k danému testu použit. Buněčné modely ke studiu funkce genu *BRCA2* jsou vzácné a obtížně získatelné. Hlavním důvodem je esenciální funkce genu pro udržení neporušeného genomu, a tedy života buňky. Indukovaná ztráta genu je tak často pro buňky letální. Na rozdíl od jiných genů existuje jen jedna buněčná nádorová linie s přirozeně se vyskytující mutací v *BRCA2*: linie karcinomu pankreatu CAPAN1 (kromě od FANCD1 pacientů odvozených linií leukemických buněk FA-AML1 a SB1690, fibroblastů EUFA423 a lymfoblastů HSC62) [4,30].

Pro funkční hodnocení variant lze použít *BRCA2*-deficitních či proficitních buněčných linií. V obou případech jsou testy závislé na ektopické expresi konstruktů obsahujících *BRCA2* s mutací (plazmid, arteficiální chromozom), které jsou transientně či stabilně transfekované do buněk. V prvním případě sledujeme, zda je varianta po transfekci mutovaného konstruktů schopna opravit deficitní fenotyp parenterálních buněk. Ve druhém případě jsou použity proficitní buňky, jejichž wild-type fenotyp je srovnáván s fenotypem mutovanými konstrukty transfekovaných buněk. V tomto případě se předpokládá dominantně-negativní efekt patogenních mutací. Vzhledem k délce sekvence *BRCA2* se v některých

případech používají dokonce pouze parciální sekvenční *BRCA2* genu.

Proficovní buňky

K funkčnímu testování variant *BRCA2* byly použity buňky HeLa (karcinom děložního čípku) či buňky HEK 293T (transformované embryonální renální buňky) [7]. Wu a později Farrugia použili buňky HEK 293T k testování amplifikace centrozomů. Po transienční transfekci mutovaných konstruktů ukazoval vzestup procentuelního zastoupení buněk s amplifikací centrozomů (více než 4) na funkční významnost varianty. K potvrzení spolehlivosti testu však autoři přece jen použili také deficitní buňky VC8, kde byla naopak patrná perzistence vysokého procenta buněk s amplifikací centrozomů po transfekci konstruktů nesoucích patogenní mutace [7,29].

Nedávno byla provedena studie zkoumající vliv overexpresie 15 variant genu *BRCA2* transfekovaných do HeLaG1 buněk. Tato buněčná linie umožňuje měřit spontánní homologní rekombinaci mezi dvěma odlišně mutovanými geny pro rezistenci na hygromycin (HygR), kdy frekvence rekombinace je stanovena jako počet rezistentních klonů. Autoři hodnotili vzestup spontánní homologní rekombinace jako známku patogenity [31].

Deficitní buňky

CAPAN1 je jediná deficitní přirozeně se vyskytující solidní nádorová buněčná linie. Její buňky rostou pomalu a jsou špatně transfekabilní. Jedinou isogenní kontrolou jsou buňky CAPAN1 s exogenní overexpresí *BRCA2*. Tyto buňky však rostou ještě pomaleji, což může být způsobeno nefyziologickými hladinami exprese *BRCA2* [16,32].

Jinou možností je vytvoření buněčných linií s indukovaným defektem *BRCA2* a pomocí plasmidu nebo umělého chromozomu docílit ektopické tvorby mutovaného nebo wild-type proteinu. Nejznámějším příkladem je buněčná linie VC8 odvozená z křeččích rakovinných buněk V79 náhodnou chemickou mutagenézí. Tyto buňky nesou v 15. a 16. exonu genu *XRCC11* (homolog *BRCA2*) mutaci předčasně ukončující

sintézu proteinu [26]. Docílení stabilní exprese ektopického *BRCA2* je možné, může být však obtížné. Wu et al tuto linii pro funkční testy *BRCA2* variant použili jako první: testovali devět neznámých variant společně s jedním polymorfismem a jednou patogenní mutací. K funkčnímu hodnocení modelu použili test homologní rekombinace, citlivost vůči mitomycinu C a amplifikaci centrozomů. Sledovali rovněž nitrobuňčnou lokalizaci proteinů. V kombinaci s integrovaným multifaktoriálním pravděpodobnostním poměrem pak identifikovali dvě mutace s patogenním fenotypem, pět variant s neutrálním fenotypem a dvě varianty, jejichž fenotyp nebyl jednoznačný [7]. Celkem 22 missense mutací testovali stejní autoři pomocí dvou funkčních testů, testu homologní rekombinace a amplifikace centrozomů. U 13 variant prokázali ztrátu funkce v alespoň jednom testu, u dvou prokázali aberantní sestřih a u sedmi variant byla funkce zachována. Důležitá byla vysoká korelace výsledků funkčních testů s genetickými pravděpodobnostními modely [29].

Další použitou buněčnou linií jsou myši embryonální kmenové buňky. V těchto buňkách je jedna alela *BRCA2* genu inaktivována v místě exonu 11, druhou lze inaktivovat po expresi Cre rekombinázy. Tato situace vede k úmrtí všech buněk. Dodání exogenního lidského *BRCA2* formou bakteriálního arteficiálního chromozomu však dokáže odumření zabránit. Na patogenitu variant se tak usuzuje dle jejich možnosti zabránit letalitě buněk s nepřítomným endogenním *BRCA2*. V případě, že varianty vede k přežití určitého množství klonů (hypomorfní fenotyp), jsou tyto klon podrobeny funkčním testům (homologní rekombinace, přežití po expozici látek poškozujících DNA, karyotyp, imunofluorescence RAD51). Tímto buněčným systémem bylo otestováno celkem 17 variant [25].

Problémy buněčných modelů

Používané buněčné modely jsou zatíženy řadou problémů. Využívají často jiné než lidské buňky. Hodnotíme tak jedinečné a citlivé funkce esenciálního

proteinu v prostředí jiného živočišného druhu. Funkce, které se za normálních okolností odehrávají v nádorových buňkách, dokonce hodnotíme v nenádorových buňkách. Pomalý růst, obtížná transfekabilita, omezená doba přežívání či dokonce letalita *BRCA2*-deficitních buněk komplikují použití současných linií. Dalším problémem prakticky u všech modelů je nutnost exogenního dodání *BRCA2* ve formě plasmidů či arteficiálních chromozomů. Míru exprese pak nelze kontrolovat a může být zcela nefyziologická. Dokonce je často pouze transienční. Experimenty využívající overexpresi jsou nesmírně citlivé a vyžadují mimořádné kontroly. Jiným problémem je užití pouze parciálních proteinů v některých studiích. Takové použití nelze považovat za dostatečné a může vést k chybným závěrům [3,25,32].

Vlastní model

Ve snaze vyhnout se některým nevýhodám doposud dostupných buněčných modelů jsme vytvořili vlastní model *BRCA2* deficiencie. V nádorové buněčné linii DLD1 jsme pomocí homologní rekombinace vytvořili delecí části exonu 11 v hemizygotním a dále i homozygotním stavu. Tyto *BRCA2*^{Δex11/Δex11} linie jsou i s homozygotní delecí v místě exonu 11 životaschopné a mají, na rozdíl od svých hemizygotních parentálních buněk, typický fenotyp *BRCA2* deficiencie [3].

V případě použití hemizygotních buněk s jednou deletovanou alelou *BRCA2*^{Δex11/wt} lze vnesením mutace do druhé alely hodnotit její funkční význam. Takový model nejbližší napodobuje stav v samotném nádoru. Iniciálně jsme vytvořili knihovnu sedmi mutací (*BRCA2*^{Δex11/mut}) a hodnotili jejich funkční význam. K hodnocení funkce jsme použili dvě metody, imunofluorescenci RAD51 a přežití buněk po expozici mitomycinu C [3] (obr. 2).

Vedle hodnocení variant lze tento model použít i k hodnocení funkce jednotlivých proteinových reziduí. Nedávné studie s použitím parciálních proteinů ukázaly závislost buněk na fosforylaci serinu cyklin-dependentními kinázami v místě 3 291 [33]. Po náhradě serinu v této pozici glutamá-

tem (imituje konstitutivní fosforylaci) a alaninem (znemožňuje fosforylaci) jsme potvrdili, že fosforylace v tomto místě inhibuje vazbu proteinu RAD51, nicméně tato fosforylace nebyla pro buňku nezbytná [3].

Po získání iniciálních výsledků jsme se rozhodli aplikovat naši techniku v klinické praxi. Ve spolupráci s laboratoří Oddělení genetiky a epidemiologie nádorů Masarykova onkologického ústavu jsme zahájili funkční testování variant nejasného významu nalezených v reálných rizikových rodinách vyšetřených v této laboratoři. V našich experimentech provádíme funkční vyšetření všech missense mutací nalezených v exonu 18. Dosavadní výsledky ukazují na dobrou klinickou využitelnost našeho modelu k testování variant (doposud nepublikované výsledky).

Interpretace výsledků

Provedení funkčního testu vyžaduje jeho správnou interpretaci. Funkční testy by měly být vždy provedeny s dostatečnými kontrolami, k jejichž známému fenotypu je testovaná varianta porovnána, optimální je použití missense varianty s patogenním fenotypem. Buněčné modely spoléhající na overexpresi *BRCA2* genu nelze považovat za optimální.

Vždy by měl být proveden více než jeden test, neboť výsledky dvou různých funkčních testů mohou být odlišné. Missense varianty p.R3025W a p.R2784W byly testovány pomocí amplifikace centrozomů a testu homologní rekombinace. Ani jedna z variant nevedla k indukci amplifikace centrozomů, obě však ukázaly redukovanou aktivitu homologní rekombinace [29]. Přestože amplifikace centrozomů je konstantním nálezem u *BRCA2*-deficentních buněk, mechanismus jejího vzniku není znám. Dříve předpokládaný podíl *BRCA2* při cytokinezi byl recentně zpochybněn [28]. Senzitivita testu amplifikace centrozomů může být nízká, nelze však také vyloučit různé nezávislé funkce genu *BRCA2* testované těmito dvěma metodami, z nichž jedna je zachována a druhá ztracena.

Funkční testy provádíme za předpokladu, že jejich abnormální nálezy zna-

mená, že varianta ovlivňuje u pacienta vznik nádorového onemocnění. Na rozdíl od genetických testů, jako např. testu segregace varianty s chorobou, nelze v současné době u většiny variant tento vztah na základě patologického funkčního testu jednoznačně potvrdit. Výhodou v určení tohoto vztahu je kombinace genetických a funkčních testů. Tato kombinace umožňuje určení senzitivity a specifity funkčních testů [29]. Pouze silná konkordance mezi výsledky genetických a funkčních testů může náš předpoklad definitivně potvrdit. Tato validace však může být provedena pouze u variant, u kterých jsou k dispozici i genetická data.

Vzhledem k náročnosti všech používaných metod a nízké četnosti jednotlivých variant jsou velkým příslibem aktivity typu ENIGMA. Jedná se o mezinárodní iniciativu sdružující výzkumné týmy za účelem sdílení dat a optimalizace určování významu variant v *BRCA1* a *BRCA2* genu [34].

Závěr

Výsledkem genetického vyšetření *BRCA2* genu je často nalezení genetické varianty, která nevede k zástavě tvorby proteinu, ale pouze k záměně jedné z aminokyselin. Genetické studie mají omezenou účinnost v určení patogenity těchto variant a často nejsou pro nedostatek potřebných údajů proveditelné. Funkční testy dokáží odlišit známé patogenní varianty, jejich limitací je zatím nedostatečná validace vztahu mezi výsledkem funkčního testu a rizikem vzniku nádorového onemocnění. Představují však velký potenciál pro klinickou praxi.

Literatura

- Hucl T, Gallmeier E. DNA repair: exploiting the Fanconi anemia pathway as a potential therapeutic target. *Physiol Res* 2011; 60(3): 453–465.
- Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of *BRCA1* and *BRCA2*. *Cell* 2002; 108(2): 171–182.
- Hucl T, Rago C, Gallmeier E et al. A syngeneic variance library for functional annotation of human variation: application to *BRCA2*. *Cancer Res* 2008; 68(13): 5023–5030.
- Howlett NG, Taniguchi T, Olson S et al. Biallelic inactivation of *BRCA2* in Fanconi anemia. *Science* 2002; 297(5581): 606–609.
- Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 676–689.

- Foretova L, Petrakova K, Palacova M et al. Genetic testing and prevention of hereditary cancer at the MM-CI-over 10 years of experience. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 388–400.
- Wu K, Hinson SR, Ohashi A et al. Functional evaluation and cancer risk assessment of *BRCA2* unclassified variants. *Cancer Res* 2005; 65(2): 417–426.
- Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I et al. *BRCA2* germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(3): 214–221.
- Foretova L, Navratilova M, Machackova E. Limitations of genetic testing in oncology. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S65–S68.
- Goldgar DE, Easton DF, Byrnes GB et al. Genetic evidence and integration of various data sources for classifying uncertain variants into a single model. *Hum Mutat* 2008; 29(11): 1265–1272.
- Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002; 20(6): 1480–1490.
- Thompson D, Easton DF, Goldgar DE. A full-likelihood method for the evaluation of causality of sequence variants from family data. *Am J Hum Genet* 2003; 73(3): 652–655.
- Easton DF, Deffenbaugh AM, Pruss D et al. A systematic genetic assessment of 1,433 sequence variants of unknown clinical significance in the *BRCA1* and *BRCA2* breast cancer-predisposition genes. *Am J Hum Genet* 2007; 81(5): 873–883.
- Hofstra RM, Spurdle AB, Eccles D et al. Tumor characteristics as an analytic tool for classifying genetic variants of uncertain clinical significance. *Hum Mutat* 2008; 29(11): 1292–1303.
- Chenevix-Trench G, Healey S, Lakhani S et al. Genetic and histopathologic evaluation of *BRCA1* and *BRCA2* DNA sequence variants of unknown clinical significance. *Cancer Res* 2006; 66(4): 2019–2027.
- Gallmeier E, Hucl T, Calhoun ES et al. Gene-specific selection against experimental fanconi anemia gene inactivation in human cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(5): 654–660.
- Grantham R. Amino acid difference formula to help explain protein evolution. *Science* 1974; 185(4154): 862–864.
- Jukes TH, King JL. Deleterious mutations and neutral substitutions. *Nature* 1971; 231(5298): 114–115.
- Tavtigian SV, Byrnes GB, Goldgar DE et al. Classification of rare missense substitutions, using risk surfaces, with genetic- and molecular-epidemiology applications. *Hum Mutat* 2008; 29(11): 1342–1354.
- Yeo G, Hoon S, Venkatesh B et al. Variation in sequence and organization of splicing regulatory elements in vertebrate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(44): 15700–15705.
- Goldgar DE, Easton DF, Deffenbaugh AM et al. Integrated evaluation of DNA sequence variants of unknown clinical significance: application to *BRCA1* and *BRCA2*. *Am J Hum Genet* 2004; 75(4): 535–544.
- Vallée MP, Francy TC, Judkins MK et al. Classification of missense substitutions in the *BRCA* genes: a database dedicated to Ex-UVs. *Hum Mutat* 2012; 33(1): 22–28.
- Plon SE, Eccles DM, Easton D et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 2008; 29(11): 1282–1291.
- Moynahan ME, Pierce AJ, Jasin M. *BRCA2* is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol Cell* 2001; 7(2): 263–272.
- Kuznetsov SG, Liu P, Sharan SK. Mouse embryonic stem cell-based functional assay to evaluate mutations in *BRCA2*. *Nat Med* 2008; 14(8): 875–881.

26. Kraakman-van der Zwet M, Overkamp WJ, van Lange RE et al. *BRCA2* (XRCC11) deficiency results in radiore-sistant DNA synthesis and a higher frequency of sponta-neous deletions. *Mol Cell Biol* 2002; 22(2): 669–679.
27. Tutt A, Gabriel A, Bertwistle D et al. Absence of *BRCA2* causes genome instability by chromosome breakage and loss associated with centrosome amplification. *Curr Biol* 1999; 9(19): 1107–1110.
28. Lekomtsev S, Guizetti J, Pozniakovsky A et al. Evidence that the tumor-suppressor protein *BRCA2* does not regu-late cytokinesis in human cells. *J Cell Sci* 2010; 123 (Pt 9): 1395–1400.
29. Farrugia DJ, Agarwal MK, Pankratz VS et al. Func-tional assays for classification of *BRCA2* variants of uncertain significance. *Cancer Res* 2008; 68(9): 3523–3531.
30. Gallmeier E, Kern SE. Absence of specific cell killing of the *BRCA2*-deficient human cancer cell line CAPAN1 by poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Biol Ther* 2005; 4(7): 703–706.
31. Balia C, Galli A, Caligo MA. Effect of the overexpression of *BRCA2* unclassified missense variants on spontaneous homologous recombination in human cells. *Breast Can-cer Res Treat* 2011; 129(3): 1001–1009.
32. Gallmeier E, Kern SE. Targeting Fanconi anemia/*BRCA2* pathway defects in cancer: the significance of preclinical pharmacogenomic models. *Clin Cancer Res* 2007; 13(1): 4–10.
33. Esashi F, Christ N, Gannon J et al. CDK-dependent phosphorylation of *BRCA2* as a regulatory mechanism for recombinational repair. *Nature* 2005; 434(7033): 598–604.
34. Spurdle AB, Healey S, Devereau A et al. ENIGMA – evi-dence-based network for the interpretation of germline mutant alleles: an international initiative to evaluate risk and clinical significance associated with sequence variation in *BRCA1* and *BRCA2* genes. *Hum Mutat* 2012; 33(1): 2–7.

Diagnostika nádorů prsu ve skupině rizikových žen – vlastní zkušenosti

Diagnostics of Breast Cancer in High-Risk Women – Our Own Experience

Palácová M.¹, Krásenská M.¹, Ondračková A.¹, Petráková K.¹, Schneiderová M.³, Foretová L.², Navrátilová M.², Hanousková D.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Preventivní onkologická ambulance MOÚ zajišťuje komplexní preventivní péči pro ženy s vysokým dědičným rizikem nádorů prsu a ovarií způsobeným zárodečnou mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*. Dále sledujeme ženy s mutacemi v jiných genech, kde je také zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů, a ženy se středním a vysokým empirickým rizikem vzniku nádoru prsu stanoveného na základě rodinné anamnézy dle Clausova modelu. Naše ambulance je v provozu od roku 2000 a v současné době má v péči více než 700 žen. Cílem péče o tyto ženy je ekvivalentní doba života ve srovnání s běžnou ženskou populací. Riziko vzniku nádoru prsu nelze anulovat, nicméně jej lze výrazně zredukovat provedením preventivních operací. V současné době je možno těmto ženám s rizikem vzniku nádoru prsu nabízet preventivní operace v rozsahu bilaterální mastektomie a bilaterální salpingo-ooforektomie. Z dalších léčebných variant je to možná chemoprevence tamoxifenem. Největší část žen akceptuje pouze pravidelné sledování, jehož cílem je zachytit nádor prsu v klinickém stadiu I do velikosti 1 cm, kdy je riziko recidivy onemocnění pouze 10 %. Během existence našeho programu se měnil algoritmus sledování a naše diagnostické metody byly rozšířeny o magnetickou rezonanci prsou. Za dobu 11 let jsme doposud diagnostikovali 32 nádorů prsu u 31 žen. V současné době sledujeme ženy s vysokým rizikem a nosičky mutací 2× ročně v intervalu 6 měsíců a využíváme kromě klinického vyšetření mamografii, magnetickou rezonanci a ultrazvuk prsou.

Klíčová slova

BRCA1 gen, *BRCA2* gen – diagnostika – preventivní léčba – operace

Summary

Preventive oncology clinic of MMCI provides complex preventive care for women with high hereditary risk of breast and ovarian cancer due to germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes. Clinical follow-up is also provided to women with mutations in other genes causing a higher risk of different tumors, and also to women with increased lifetime empirical risk of breast cancer due to positive family history. Our clinic was established in 2000 and takes care for about 700 women. The goal of the clinic is to extend the life expectancy of these women to the level of the regular population. The risk of breast cancer can be reduced by prophylactic surgeries. Prophylactic mastectomy and oophorectomy are offered to women at a high risk. Other modality in breast cancer risk reduction is a chemoprevention by Tamoxifen. Most women accept only secondary prevention with the goal of the detection of breast cancer in clinical stage I, where the tumor is smaller than 1 cm and the risk of recurrence is less than 10%. The algorithm of prevention care was changed over the time and our diagnostic methods were improved by magnetic resonance imaging of breasts. During the 11 years of clinical follow-up 32 breast cancers in 31 women were detected. High risk women are examined every 6 month by physical examination, breast ultrasound and MRI plus mammography yearly.

Key words

BRCA1 gene – *BRCA2* gene – diagnostics – preventive therapy – surgery

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Markéta Palácová

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: palacova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 7. 2012

Přijato/Accepted: 27. 7. 2012

Úvod

Odhadem 5–10 % nádorů prsu nebo ovaria může být dědičného původu. Asi 80 % případů je způsobeno zárodečnou mutací v genech *BRCA1* (17q21) nebo *BRCA2* (13q12–13). V ostatních případech evidentní hereditární dispozice se může jednat o mutace v jiných genech (*TP53*, *PTEN*, *LKB1*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *ATM* aj.). Klinicky se mohou mutace v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* projevit jako hereditární syndrom nádorů prsu, nádorů prsu i ovaria nebo pouze nádorů ovaria. Kumulativní riziko nádoru prsu u nosiček mutace ve věku 70 let je uváděno různě v různých studiích: v metaanalýze z roku 2007 se odhaduje 57 % (95% CI, 47–66 %) pro *BRCA1* nosičky a 49 % (95% CI, 40–57 %) pro *BRCA2* nosičky. Riziko ovariálního karcinomu se uvádí 40 % (95% CI, 35–46 %) pro *BRCA1* a 18 % (95% CI, 13–23 %) pro *BRCA2* nosičky [1]. Největší riziko je pro ženy s mutací v genu *BRCA1* v 5. dekádě, pro ženy s mutací v genu *BRCA2* o něco později – v 6. dekádě. Jejich riziko zůstává signifikantně vyšší ve srovnání s běžnou ženskou populací minimálně do 60 let u žen s mutací *BRCA1*, do 70 let u žen s mutací *BRCA2* [2–4].

Cílem péče o ženy s mutací v genu *BRCA1/2* je dosáhnout ekvivalentní doby života ve srovnání s běžnou populací. V současné době neexistuje léčebná strategie, kterou by bylo možné riziko onemocnění maligním nádorem prsu či vaječníku anulovat. Preventivními operacemi lze dosáhnout výrazné redukce rizika vzniku karcinomu prsu i ovaria. Provedení bilaterální profylaktické mastektomie (RRM) je vysoce efektivní v redukci rizika vzniku karcinomu prsu, riziko klesá na pouhých 1–5 % v případě úplné mastektomie (provedení včetně komplexu areola a mamila), na 8–10 % v případě ponechání dvorce a bradavky [5,6]. Na základě nedávno publikovaného mezinárodního výzkumu bylo zjištěno, že v průměru pouze 18 % žen, zdravých nosiček mutace v genu *BRCA1/2*, podstoupí preventivní oboustrannou mastektomii. Překvapivé jsou velké rozdíly mezi zeměmi – nejčastěji podstoupí RRM ženy v USA (36 %), naopak v Polsku podstoupí tuto operaci pouze 3 % žen. Většina žen (93 %), které nepodstoupí RRM, absol-

vuje pravidelný mamární screening [7]. Oboustranná profylaktická adnexektomie se salpingektomií (RRSO) je výkon s menším počtem komplikací, pro ženy méně traumatizující a je akceptován asi u 50–60 % žen. Tento výkon provedený před 40. rokem ženy redukuje riziko vzniku karcinomu prsu o 50 % [8], celkové snížení rizika nádorů po RRSO je o 80 % [9]. Tamoxifen redukuje riziko vzniku karcinomu prsu u vysoce rizikových žen [10]. Také bylo prokázáno, že redukuje i riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu u žen s mutací v genu *BRCA1/2* [11].

Alternativou k profylaktické mastektomii je pravidelné sledování s cílem diagnostikovat karcinom prsu v časném stadiu, kdy je mortalita těchto pacientek menší než 10 % (tj. u pacientek s velikostí tumoru menší než 1 cm, s negativními axilárními uzlinami – pT1a, b, N0, M0). Původně byly nosičky mutací *BRCA1/2* sledovány pouze mamografií (1× ročně) a klinicky 2× ročně od 25 let. Vzhledem k vysokému procentu intervalových karcinomů (až 50 %), vysokému procentu velkých nádorů a nálezů pozitivních axilárních uzlin byly provedeny změny ve sledovacím algoritmu [12–14]. V současné době jsou nosičky mutace v genu *BRCA1/2* a ženy s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu sledovány v intervalu 6 měsíců. Doporučeno je pravidelně provádět mamografii a magnetickou rezonanci prsou 1× ročně, obě metody tentýž den střídavě s ultrazvukovým vyšetřením prsou [15]. Vždy současně by mělo být provedeno i klinické vyšetření. Sensitivita samotné magnetické rezonance je 70–84 % a zvýší se až na 94 % při kombinaci s mamografií, ve srovnání s 39% sensitivitou samotné mamografie [11].

Sledování na MOU

V naší preventivní ambulanci sledujeme pacientky s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu již od roku 2000 – v současné době je to více než 700 osob, 397 je nosiček mutace v genu *BRCA1* a *BRCA2* (309 žen a 88 mužů); převažují ženy s mutací v genu *BRCA1*, kterých je 232, žen s mutací v genu *BRCA2* sledujeme 77, 54 mužů s mutací v genu *BRCA1* a 34 mužů s mutací v genu *BRCA2*. Dále

sledujeme 247 žen se středním a vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Algoritmus sledování je pro ženy se středním a vysokým rizikem (nad 20 % rizika dle Clausova modelu) a pro ženy-nosičky mutace v genu *BRCA1/2* stejný. Kontroly probíhají s frekvencí 1× za 6 měsíců, kdy klientka absolvuje klinické vyšetření a některou z diagnostických metod – střídají se vyšetření magnetickou rezonancí a mamografií (ve stejný den) s ultrazvukovým vyšetřením.

Za tuto dobu bylo diagnostikováno celkem 32 nádorů prsu u 31 žen. U 20 žen se jednalo o první malignitu, u 11 pacientek se jednalo o druhou malignitu.

U nosiček mutace v genu *BRCA1/2* bylo diagnostikováno 21 nádorů prsu (17 u mutace *BRCA1* a 4 nádory u mutace v genu *BRCA2*). U skupiny žen s vysokým rizikem (bez prokázané mutace) byly diagnostikovány 3 nádory, u žen se středním rizikem 4 nádory a u skupiny žen s nízkým rizikem 3 nádory prsu. Medián věku byl 39 let (28–62). V 72 % (u 22 žen) byl nádor diagnostikován do velikosti 2 cm, bohužel u 12,5 % žen (4 pacientky) byl nalezený nádor větší než 2 cm a u 5 (16 %) žen byl nádor diagnostikován již s metastatickým postižením axilárních uzlin – 4× byla nalezena makrometastáza, 1× byla zachycena mikrometastáza. Intervalový karcinom byl nalezen u 3 pacientek (9,4 %) – 1× u nosičky mutace v genu *BRCA1* a 2× u žen s nízkým rizikem. Magnetická rezonance prsou byla v době diagnózy provedena u 20 žen a téměř ve všech případech byl nádor patrný kromě MR i v jiné diagnostické metodě (mamografii nebo ultrazvuku, v následném doplňujícím vyšetření – „second look“, po pozitivní MR).

V 81 % (26 nádorů) se jednalo o invazivní duktální karcinom, 4× o jiný histologický typ (1× lobulární karcinom, 2× tubulární karcinom, 1× mucinózní karcinom) a 2× DCIS. Převažoval vysoký grade – grade 3 byl nalezen u 19 nádorů, 7× byl popsán grade 2 a 4× grade 1 tumor. Expresí steroidních receptorů byla nalezena u 13 pacientek (42 %), amplifikace HER 2 u 6 žen (19 %). U nosiček mutace v genu *BRCA1*, kde bylo nalezeno největší procento malignit, byl v 96 % nalezen triple negativní imunofe-

notyp nádoru. V současné době všechny pacientky, u kterých jsme diagnostikovali karcinom prsu, žijí a všechny jsou doposud v kompletní remisi.

Preventivní operace si na naší ambulanci, stejně jako v zahraničí, volí menšina sledovaných žen. Preventivní bilaterální mastektomie byla provedena u 23,2 % žen, bilaterální salpingo-ooforektomie byla provedena u 32,3 % žen. Z celkového počtu žen, které absolvovaly preventivní operaci, převažovaly ženy, které již byly pro karcinom prsu léčeny (65 %).

V našem souboru bylo diagnostikováno 72 % nádorů menších jak 2 cm, ale pouze u 34,5 % žen byl nádor menší než 10 mm (horší data ve srovnání se zahraničím). Srovnatelná jsou data ve výskytu pozitivních axilárních uzlin, u 19 % v MOÚ, u 12,5–21,4 % v zahraničí. Vyšší procento tumorů diagnostikovaných nad 1 cm lze vysvětlit tím, že MR byla zařazena do vyšetřovacího algoritmu až od roku 2007. V současné době jsou u nás nosičky mutace v genu *BRCA1/2* a ženy s empirickým rizikem nad 20 % sledovány v šestiměsíčních intervalech. Sledování zahajujeme ve věku 25 let, popř. o 10 let dříve než byl věk onemocnění nejmladší nemocné v rodině. Provádíme v jeden den mamografii a magnetickou rezonanci, tyto 2 vyšetřovací metody střídáme s ultrazvukovým vyšetřením. I přesto, že se opakovaně prokazuje vysoká senzitivita magnetické rezonance, nadále zůstává součástí vyšetření také pravidelné provádění mamografie – dle doporučení ESMO a NCCN. Nově se nedávno

objevila práce, kde není prokázán přínos mamografie a ultrazvukového vyšetření prsou ve srovnání s pravidelně každoročně prováděnou magnetickou rezonancí [16]. V této publikaci německých autorů bylo sledováno 687 asymptomatických žen s vyšším rizikem pro vznik karcinomu prsu než 20 %. Ženy byly sledovány pomocí fyzikálního vyšetření, MG, MR a UZ v různých sledovacích kombinacích. Medián sledování byl 29 měsíců. Zachytil 27 nádorů prsu – 11 DCIS (41 %) a 16 invazivních karcinomů (59 %). U 3 žen z 27 (11 %) byl nádor diagnostikován s postižením axilárních uzlin. Nebyl nalezen intervalový karcinom a žádný nádor nebyl diagnostikován při půlročním UZ vyšetření. Přínos mamografie (6,0 z 1 000) byl stejný jako přínos UZ (5,4 z 1 000), v případě jejich kombinace nebyl signifikantně vyšší (7,7 z 1 000). Přínos MR samotné (14,9 z 1 000) byl signifikantně vyšší, ale nezvýšil se kombinací MR a UZ (14,9 z 1 000), ani kombinací MR a MG (16,0 z 1 000). Pozitivní prediktivní hodnota byla popisována u MR 48 %, u mamografie 39 % a u ultrazvuku 36 %.

Závěr

MR prsou by měla být standardní vyšetřovací metodou pro ženy s mutací v genu *BRCA 1/2* a pro ženy s rizikem vzniku nádoru prsu nad 20 % (vyšší senzitivita než MG, UZ). Mamografie dle současných zahraničních a našich doporučení zůstává součástí screeningových metod. Sledování rizikových žen by mělo být vedeno specialistou se zázemím výborné mamární diagnostiky.

Literatura

1. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 15(11): 1329–1333.
2. Macháčková E, Plevová P, Lukešová M et al. Genetická predispozice ke vzniku maligního nádoru prsu. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 48–54.
3. Foretová L, Petraková K, Palácová M et al. Genetic Testing and Prevention of Hereditary Cancer at MMCI – Over 10 Years of Experience. *Klin Onkol* 2010; 22(6): 388–400.
4. Plevová P, Novotný J, Petraková K et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S6–S11.
5. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(21): 1633–1637.
6. Dražan L. Profylaktická mastektomie a její indikace u rizikových žen. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 97–100.
7. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2011; 104(9): 1384–1392.
8. Eisen A, Lubinski J, Klijn J et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7491–7496.
9. Finch A, Beiner M, Lubinski J et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* 2006; 296: 185–192.
10. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1652–1662.
11. Warner E, Messersmith H, Causer P et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(9): 671–679.
12. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351(5): 427–437.
13. Scheuer L, Kauff N, Robson M et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1260–1268.
14. Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41(4): 549–554.
15. Schneiderová M, Bartoňková H. Úloha magnetické rezonance v mammologické prevenci u žen s dědičným rizikem nádoru prsu. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 91–96.
16. Kuhl C, Weigel S, Schrading S et al. Prospective Multi-center Cohort Study to Refine Management Recommendations for Women at Elevated Familial Risk of Breast Cancer: The EVA Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1450–1457.

Bringing the Top-Rated Science from the World's Premier Oncology Event Close to You

Best of ASCO®
A program licensed by the American Society of Clinical Oncology

Annual Meeting '12



Collaborating to Conquer Cancer

Praha, 8. září 2012, Andel's hotel Praha

**American Society of Clinical Oncology (ASCO)
a Česká onkologická společnost ČLS JEP**

Vás zvou na Best of ASCO® v České republice

V letošním roce se uskuteční již druhé oficiální Best of ASCO® Czech Republic (BOA), na kterém budou prezentovány nejvýznamnější práce z oblasti diagnostiky a léčby nádorových onemocnění, které doporučila skupina předních odborníků ASCO z přednášek, jenž zazněly na letošní výroční konferenci ASCO (ASCO 2012 Annual Meeting®), která se konala 1. až 5. června v americkém Chicagu. Zástupci organizačního výboru Best of ASCO International® Czech Republic následně z doporučených příspěvků sestavili předběžný program konference tak, aby reflektoval situaci v České republice, tj. potřeby českých onkologů, radioterapeutů a jejich pacientů. Všechny prezentované materiály budou účastníkům dostupné v českém jazyce.

Organizační výbor Best of ASCO® Czech Republic

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc. (*předseda organizačního výboru*), MUDr. Marek Svoboda, Ph.D. (*vědecký sekretář*),
prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.,
MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., doc. MUDr. Petra Tesařová, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Organizační zabezpečení konference:

Meritis, s.r.o.
Obrovského 644
141 00 Praha 4

Milena Notová
e-mail: notova@meritis.cz | GSM: +420 736 484 159
Tel.: +420 272 774 064 | Fax: +420 272 767 597

**Mediálním partnerem konference Best of ASCO® Czech Republic
je nakladatelství časopisu Klinická onkologie**



Program a informace o konferenci naleznete na www.meritis.cz/bestofascoCR2012

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Jiří Novák
prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.

RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
Mgr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Otakar Bednařík, CSc., Brno
MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha

prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha

prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., Brno

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapest
prof. Jan Klasterský, Brusel

prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno

MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc., Bratislava
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2012

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Ambit Media, a.s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5–Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Bc. Gabriela Gubíková, e-mail: gabriela.gubikova@ambitmedia.cz.

Adresa redakce: Ambit Media, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Miroslav Chudík. Jazyková korektura: Mgr. Kristína Pavlendová.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2012 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: Karolína Pilařová, e-mail: předplatne@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Alexandra Manová, e-mail: alexandra.manova@ambitmedia.cz, tel.: 724 811 983.

Rukopisy zasílejte na adresu:

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 8. 2012.

NOVÝ

MOVIPREP®

PEG + ASC (makrogol (3350) + askorbát sodný + kyselina askorbová + sulfát sodný + elektrolyty)

Účinek 4L. Komfort 2L.¹

Nejčastěji podávaný střevní přípravek na světě.²



MOVIPREP® je stejně účinný jako 4 litry makrogolu.¹

MOVIPREP® umožňuje výrazně lepší vyprázdnění střeva ve vzestupném tračníku a slepém střevu než pikosulfát sodný+citrát hořečnatý³ i než roztok fosfátu sodného.⁴

Zkrácené informace o přípravku Moviprep

Název: Moviprep. **Složení:** Sáček A: Macrogolum 3350: 100 g, dále obsahuje natrii sulfas, natrii chloridum, kalii chloridum; sáček B: acidum ascorbicum, natrii ascorbas. **Indikace:** Vyprázdnění střev při přípravě pacienta před klinickou procedurou, která vyžaduje vyprázdnění střeva, např. endoskopické nebo radiologické vyšetření. **Dávkování a způsob podání:** Postup ošetření vyžaduje dva litry roztoku. Buď se podá jeden litr přípravku MOVIPREP večer před výkonem a poté jeden litr přípravku MOVIPREP brzy ráno v den klinického zákroku, nebo se obě dávky podají ještě týž večer před klinickým zákrokem. **Kontraindikace:** Nepoužívat u pacientů se známou nebo předpokládanou gastrointestinální obstrukcí nebo perforací, s poruchami vyprazdňování žaludku (např. gastroparesis), u pacientů s ileem, u pacientů s fenylketonurií, u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy, při přecitlivělosti na kteroukoliv složku přípravku, u pacientů trpících toxickým megakolonem. **Zvláštní upozornění:** Podávat s opatrností u pacientů ve špatném celkovém zdravotním stavu nebo u pacientů s vážným klinickým poškozením. Před použitím korigovat dehydrataci. Jestliže se u pacienta objevují příznaky indikující elektrolytovou nerovnováhu, je třeba zkontrolovat hladiny elektrolytů v plazmě a jakoukoliv abnormalitu vhodně léčit. Jestliže se u pacienta objeví příznaky jako silné nadýmání, abdominální distenze, bolesti břicha nebo jakákoliv jiná reakce, která ztěžuje pokračování procedury, lze zpomalit nebo dočasně přerušit pití přípravku MOVIPREP a ihned o tom informovat lékaře. **Interakce:** Průjem způsobený podáním přípravku pravděpodobně způsobí významnou poruchu vstřebávání současně podaných léků. Proto by se perorální léky měly podat nejpozději do 1 hodiny před aplikací přípravku. **Nežádoucí účinky:** Poruchy spánku, závratě, bolesti hlavy, bolesti břicha, nevolnost, břišní distenze, anální dyskomfort, zvracení, dyspepsie, malátnost, žízeň, hlad. **Podmínky uchovávání:** při obvyklé teplotě; rekonstituovaný roztok může být uchováván v chladničce. **Držitel registračního rozhodnutí:** Norgine Ltd., Harefield, Velká Británie. **Registrační číslo:** 61/966/10-C. **Balení:** jedno balení obsahuje dávku pro jedno ošetření ve dvou průhledných sáčkích. **Datum revize textu:** 8.12.2010. Před předepsáním se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku získáte na adrese:** PharmaSwiss ČR, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Reference:

1. Ell C et al. Am J Gastroenterol 2007, 102: 1-11
2. Norgine Pharmaceuticals Ltd. Data on file. DOF-MOVIP-052

3. Worthington J et al. Curr Med Res Opin 2008, 24(2): 481-488
4. Bitoun A et al. Aliment Pharmacol Ther 2006, 24: 1631-1642

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

Afinitor® je lékem volby u pacientů s pokročilým karcinomem ledviny po selhání léčby inhibitory tyrosinkinázy.^{1,2,3} Je to první lék s prokázaným klinickým přínosem u těchto pacientů.¹



- Afinitor® prokázal snížení relativního rizika progresse o 67 % ve srovnání s placebem (HR = 0,33 [95 % CI, 0,25-0,43; P<0,0001])⁴
- Pouze 7 % pacientů ve studii RECORD-1 přerušilo terapii z důvodu nežádoucích účinků⁴
- mTOR* inhibitor, který nabízí pohodlné perorální podávání 1x denně⁴



Zkrácená informace AFINITOR® 5 mg tablety, AFINITOR® 10 mg tablety

Složení: Léčivá látka: Everolimus 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** *Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. *Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (>65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkým poškozením jater (třída B podle Childovy-Pughovy klasifikace) by měla být dávka snížena na 5 mg denně, u pacientů s těžkým poškozením jater (třída C podle Childovy-Pughovy klasifikace) se podávání Afinitoru nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** U 12 % pacientů užívajících Afinitor byla popsána nefekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do zleptání příznaků. Při léčbě Afinitem mohou být pacienti náchylnější k bakteriální, plísňové nebo zloplazárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivity virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, nebo peroxid. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efusní pumpy P-glykoproteinu (Pgp). *Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. *Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klaritromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/Pgp. Induktory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou

snížovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo Pgp. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Everolimus se nedoporučuje podávat těhotným ženám ani ženám ve fertilním věku, které neužívají účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, trombocytopenie, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, anorexie, dysgeusie, bolesti hlavy, pneumonitida, dušnost, epistaxe, kašel, stomatitida, průjem, slizniční zánět, zvracení, nauzea, vyrážka, suchá kůže, svědění, onemocnění nehtů, únava, astenie, periferní otoky, horečka. Časté: leukopenie, lymfopenie, neutropenie, diabetes mellitus, hypofosfatemie, hypokalemie, hyperlipidemie, hypokalcemie, dehydratace, nespavost, konjunktivitida, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, plicní embolie, hemoptýza, sucho v ústech, bolesti břicha, bolest v ústech, dysfagie, dyspepsie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), erytém, kožní exfoliace, akneiformní dermatitida, onychoklaze, kožní léze, mírná alopecie, artralgie, zvýšená hladina kreatininu, selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin), proteinurie, bolest na hrudi. Méně časté: plicní embolismus. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Reg. číslo: Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. Datum registrace: 03.08.2009. Datum poslední revize textu SPC: 03/2012. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, indikace léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro indikaci léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění nebyla úhrada dosud stanovena.

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Literatura: 1. Oudard S et al. Expert Rev. Anticancer Ther, 9(6), 705-717 (2009). 2. J of the National Comprehensive Cancer Network, vol 7, Nr 6. June 2009. 3. de Reijke TM, Bellmunt J et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, EJC 45(2009) 765-773. 4. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 3/2012

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

Novartis s.r.o. | Pharma budova Gemini B | Na Pankráci 1724/129 | 140 00 Praha 4