

# Doporučení pro sledování žen se vzácnějšími genetickými příčinami nádorů prsu a ovarií

## Recommendations for Preventive Care for Women with Rare Genetic Cause of Breast and Ovarian Cancer

Foretová L.<sup>1</sup>, Navrátilová M.<sup>1</sup>, Svoboda M.<sup>1,2</sup>, Vašíčková P.<sup>1</sup>, Šťahlavá Hrabincová E.<sup>1</sup>, Házová J.<sup>1</sup>, Kleiblová P.<sup>3</sup>, Kleibl Z.<sup>3</sup>, Macháčková E.<sup>1</sup>, Palácová M.<sup>2</sup>, Petráková K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, Praha

### Souhrn

Dědičná predispozice k nádorům prsu je příčinou 5–10 % nádorů prsu. Vysoce rizikové geny *BRCA1* a *BRCA2* způsobují až 85% celoživotní riziko nádorů prsu a 20–60% riziko nádorů varlečků nebo vejcovodů. S rozvojem technologií bylo zavedeno sekvenování nové generace neboli masivní paralelní sekvenování jako základní diagnostická metoda umožňující paralelní testování řady predispozičních genů u geneticky heterogenních dědičných nádorových syndromů (pojišťovnou požadováno vyšetření 22 genů). Kromě *BRCA1* a *BRCA2* byly charakterizovány další geny, jejichž vrozené mutace predisponují k dědičným formám karcinomu prsu a/nebo ovarií. Za vysocí rizikové geny pro nádory prsu jsou považovány *TP53*, *STK11*, *CDH1*, *PTEN*, *PALB2*, *NF1*, za geny středního rizika (2–4krát zvýšené riziko) *ATM*, *CHEK2*, *NBN*, podobné riziko se předpokládá i u genů pro Lynchův syndrom, *MUTYH*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCM*, *BLM*, *WRN*, event. u heterozygotů pro jiné autozomálně recesivní nádorové syndromy, kde je míra rizika vzniku karcinomu prsu předmětem aktuálního výzkumu. Nízce rizikové geny nemají dosud klinické využití. U nádorů ovarií jsou dalšími významně rizikovými geny především geny pro Lynchův syndrom, dále geny *BRIP1*, *RAD51C* a *RAD51D*. Preventivní péče by měla být navrhována dle předpokládaného kumulativního rizika karcinomu prsu (doporučení viz <http://www.mamo.cz>) – riziko nad 20 % u genů *BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *NF1*, riziko 10–20 % pro geny *MUTYH*, geny pro Lynchův syndrom, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCM*, *NBN*, *BLM*, *WRN*. Hodnocení rizika provádí genetik při zohlednění přítomnosti dědičných mutací a empirického rizika plynoucího z rodinné anamnézy. Profylaktická mastektomie je vždy zvažována individuálně. U vysocí rizikových genů je vhodná, u středně rizikových genů není doporučována, ale lze ji zvážit dle rodinné anamnézy, rizikovitosti parenchymu prsní žlázy a dalších rizikových faktorů. Riziko nádorů ovarií je závažně zvýšené i pro geny *BRIP1*, *RAD51C* a *RAD51D*. V prevenci karcinomu ovarií je profylaktická adnexektomie důležitá i u nosiček zárodečných mutací v těchto genech. U rodin s nádory ovarií bez zjištěné rizikové zárodečné mutace není cílená prevence doporučována, nicméně vzhledem k čtyřnásobnému empirickému riziku karcinomu ovarií u prvostupňových příbuzných lze adnexektomii jako jedinou účinnou metodu prevence individuálně zvážit.

### Klíčová slova

geny – *BRCA1* – *BRCA2* – genetické testování – profylaktická mastektomie – profylaktická adnexektomie – vysokokapacitní nukleotidové sekvenování

Podpořeno z grantového projektu MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), AZV 15-27695A a AZV 16-29959A.

Supported by the grant project MH CZ – RVO (MMCI, 00209805), AZV 15-27695A and AZV 16-29959A.

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 recommendation 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: 17. 5. 2019

Přijato/Accepted: 31. 5. 2019

doi: 10.14735/amko2019S6

## Summary

An inherited predisposition to breast cancer underlies 5–10% of breast tumors. High-risk *BRCA1* and *BRCA2* genes result in an 85% lifetime risk of breast cancer and a 20–60% lifetime risk of ovarian cancer. Next-generation sequencing or massive parallel sequencing are now established testing methods that enable screening for many genes that predispose to heterogeneous hereditary cancer syndromes (22 genes are required by the health insurance companies). In addition to *BRCA1* and *BRCA2*, inherited mutations in other genes predispose to breast and/or ovarian cancer. High-risk breast cancer genes include *TP53*, *STK11*, *CDH1*, *PTEN*, *PALB2*, and *NF1*, while moderate-risk (2–4 times increased risk) breast cancer genes include *ATM*, *CHEK2*, and *NBN*. Moderate risk is also suggested for Lynch syndrome, *MUTYH*, *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCM*, *BLM*, *WRN* genes. In heterozygotes for other recessive syndromes the risk of developing breast cancer is subject to current research. Low-risk genes are (mostly) irrelevant from a clinical perspective. Other genes that increase the risk of ovarian cancer include the genes for Lynch syndrome, the *BRIP1*, *RAD51C* and *RAD51D* genes. Preventive care should be proposed based on assumed cumulative breast cancer risk (see <http://www.mamo.cz>): a risk of >20% for *BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, and *NF1*; and a risk of 10–20% for *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51B*, *BARD1*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCM*, *NBN*, *BLM*, and *WRN*. The genetic risk should be assessed by a geneticist and be based on inherited mutations and empirical risk according to family history. Prophylactic mastectomy is considered for high-risk gene carriers but not for moderate-risk gene carriers; however, it may be considered if there is an underlying family history, a risk of parenchyma of the mammary gland, or other risk factors. Ovarian cancer risk increases significantly in carriers of the *BRIP1*, *RAD51C*, and *RAD51D* genes. For prevention of ovarian cancer, prophylactic salpingo-oophorectomy is an important component of preventive care. In ovarian cancer families with no identified risk germline mutation, preventive salpingo-oophorectomy is not routinely recommended but may be considered as the only efficient method of prevention due to the increased empirical risk (4 times) of ovarian cancer in first-degree relatives.

## Key words

genes – *BRCA1* – *BRCA2* – genetic testing – prophylactic mastectomy – salpingo-oophorectomy – high-throughput nucleotide sequencing

## Úvod

Je odhadováno, že asi 5–10 % nádorů prsu a až 20 % nádorů ovarií je asociováno s dědičnou nádorovou predispozicí [1]. Identifikace příčinných mutací v genech *BRCA1* (MIM:113705) a *BRCA2* (MIM:600185) má významný vliv na léčbu, další sledování a prevenci pacientky, na prediktivní testování rodinných příslušníků a snížení incidence nádorových onemocnění v těchto rodinách [2,3]. Rizika nádorových onemocnění u nosiček *BRCA1* a *BRCA2* mutace jsou mnohonásobně vyšší, než má ostatní populace, pro nádory prsu 50–85 %, pro nádory ovarií 10–60 % [4]. Díky rychlému rozvoji genetického testování pomocí metody nové generace sekvenování (NGS) s využitím paralelního sekvenování velkého množství rizikových genů v rámci panelu, jsou získávána data o významu dalších rizikových genů pro nádory prsu a ovarií [4,5]. Tato metoda je přínosná pro testování hereditárních nádorových syndromů, které jsou geneticky heterogenní.

Základními indikacemi k testování dědičné dispozice k nádorům prsu a ovarií jsou kritéria, která byla publikována v supplementu Klinické onkologie 2016 [6] na základě doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Nyní byla NCCN kritéria k testování modifikována a rozšířena. Podle těchto doporučení navrhuje níže uvedená rozšířená indikační kritéria k testování.

### Indikační kritéria pro testování dědičné formy nádorů prsu a ovarií (modifikovaná dle NCCN [7], National Comprehensive Cancer Guidelines, 2019, schválená Společností lékařské genetiky 2019)

#### Sporadické formy

- karcinom ovaria/tuby/primární peritoneální karcinom v jakémkoliv věku;
- triple negativní karcinom (receptory ER, PR a HER2 negativní) prsu do 60 let – medulární karcinomy prsu se téměř vždy shodují s triple negativním karcinomem prsu (triple-negative breast cancer – TNBC);
- unilaterální karcinom prsu do 45 let (do 50 let, pokud není vůbec známá rodinná anamnéza);
- dva samostatné primární karcinomy prsu, první do 50 let, nebo oba do 60 let (bilaterální nebo ipsilaterální/synchronní nebo metachronní);
- duplicita karcinomu prsu a slinivky v jakémkoliv věku;
- karcinom prsu u muže v jakémkoliv věku.

#### Familiární formy (karcinom ovaria, tuby nebo primární peritoneální v rodinné anamnéze je vždy indikací k testování)

- 3 příbuzní:
- alespoň 3 příbuzní (vč. probandky) s karcinomem prsu v jakémkoliv věku;
- 2 příbuzní:

- 2 příbuzní (vč. probandky) s karcinomem prsu, alespoň jedna diagnostikována ve věku pod 50 let, nebo obě do 60 let (empirické riziko karcinomu prsu je pro přímé příbuzné nad 20 %, tj. vysoké, a doporučujeme magnetickou rezonanci (magnetic resonance imaging – MRI) prsou);
- probandka s karcinomem prsu v jakémkoliv věku a přímý příbuzný s
  - karcinomem ovaria;
  - TNBC/medulárním karcinomem prsu;
  - karcinomem prsu u muže;
  - karcinomem slinivky;
  - high-grade (Gleason score  $\geq 7$ ) nebo primárně metastatickým karcinomem prostaty.

Zjištění somatické mutace v tumoru (mutace IARC (International Agency for Research on Cancer) class 4–5 – mutace pravděpodobně patogenní nebo patogenní) v genech asociovaných s hereditárním karcinomem prsu a ovaria v tumoru (prsu, ovaria, ale i jiných typech nádorů).

#### Indikace k testování pro nádory prostaty (modifikace doporučení testování *BRCA1/2* – Modrá kniha ČOS 2017, s. 110) [8]

- $\geq 2$  případy karcinomu prostaty u blízkých příbuzných, alespoň u jednoho ve věku  $\leq 55$  let;
- $\geq 3$  případy karcinomu prostaty u blízkých příbuzných;

- karcinom prostaty (Gleason score  $\geq 7$  nebo primárně metastatický karcinom) a  $\geq 1$  případ karcinomu prsu, ovaria nebo pankreatu u blízkých příbuzných (viz výše).

#### V současné době jsou indikována genetická testování *BRCA1/2* genů z důvodů léčby

- indikace vhodné operační léčby, rozhodnutí o vhodné chemoterapii (u pacientek s TNBC zařazení platinového derivátu do léčby), pacientka by však měla splňovat indikační kritéria k testování;
- pro zařazení pacientky do léčby PARP (poly-adenozindifosfát-ribózo-polymerázy) inhibitory u nádorů ovarii (high-grade serózní);
- v těchto případech onkolog nebo gynecolog odesílá pacientku urgentně na genetickou konzultaci a k testování a vždy uvede, do jakého termínu je nutný výsledek pro klinické rozhodování;
- o dalších indikacích k testování z důvodu léčby pacienta rozhoduje ošetřující lékař vzhledem k rychle se rozvíjejícím možnostem nových léčebných postupů.

Prediktivní testování známé rodinné mutace provádíme u příbuzných od 18 let věku (ve zvláštních případech individuálně). Mutace vhodné k testování zdravých příbuzných jsou klasifikovány jako patogenní (IARC class 5) nebo pravděpodobně patogenní (IARC class 4).

Genetické poradenství je vždy nutné k indikaci testování a k interpretaci výsledků.

Původní kritéria jsou rozšířená o indikace testování karcinomu slinivky a agresivního nebo metastatického karcinomu prostaty v souvislosti s dalším příbuzným s nádorem prsu, ovaria. Z dosavadních údajů [9,10] je zřejmé, že neselektované karcinomy slinivky jsou v 3,5–5,5 % dědičné, způsobené především zárodečnými mutacemi v genech *BRCA2*, méně často *BRCA1*, ale i v dalších genech (*ATM*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *TP53*, *CDKN2A*, *APC*, *STK11*). Karcinom slinivky je agresivní, často letální onemocnění, genetické testování by mělo být indikováno následně po diagnóze onemocnění. Zjištění zárodečné mutace by mohlo vést k indikaci cílené léčby.

#### Obr. 1. Seznam genů panelu CZECANCA verze 1.1. (NimbleGene EZ Choise Seq-Cap Target Enrichment).

Seznam zahrnutých 226 genů: *AIP*; *ALK*; *APC*; *APEX1*; *ATM*; *ATMIN*; *ATR*; *ATRIP*; *AURKA*; *AXIN1*; *BABAM1*; *BAP1*; *BARD1*; *BLM*; *BMPR1A*; *BRAP*; *BRCA1*; *BRCA2*; *BRCC3*; *BRE*; *BRIP1*; *BUB1B*; *C11orf30*; *C19orf40*; *casp8*; *CCND1*; *CDC73*; *CDH1*; *CDK4*; *CDKN1B*; *CDKN1C*; *CDKN2A*; *CEBPA*; *CEP57*; *CLSPN*; *CSNK1D*; *CSNK1E*; *CWF19L2*; *CYLD*; *DCLRE1C*; *DDB2*; *DHFR*; *DICER1*; *DIS3L2*; *DMBT1*; *DMC1*; *DNAJC21*; *DPYD*; *EGFR*; *EPCAM*; *EPHX1*; *ERCC1*; *ERCC2*; *ERCC3*; *ERCC4*; *ERCC5*; *ERCC6*; *ESR1*; *ESR2*; *EXO1*; *EXT1*; *EXT2*; *EYA2*; *EZH2*; *FAM175A*; *FAM175B*; *FAN1*; *FANCA*; *FANCB*; *FANCC*; *FANCD2*; *FANCE*; *FANCF*; *FANCG*; *FANCI*; *FANCL*; *FANCM*; *FBXW7*; *FH*; *FLCN*; *GADD45A*; *GATA2*; *GPC3*; *GRB7*; *HELQ*; *HNF1A*; *HOXB13*; *HRAS*; *HUS1*; *CHEK1*; *CHEK2*; *KAT5*; *KCNJ5*; *KIT*; *LIG1*; *LIG3*; *LIG4*; *LMO1*; *LRIG1*; *MAX*; *MCPH1*; *MDC1*; *MDM2*; *MDM4*; *MEN1*; *MET*; *MGMT*; *MLH1*; *MLH3*; *MMP8*; *MPL*; *MRE11A*; *MSH2*; *MSH3*; *MSH5*; *MSH6*; *MSR1*; *MUS81*; *MUTYH*; *NAT1*; *NBN*; *NCAM1*; *NELFB*; *NF1*; *NF2*; *NFKBIZ*; *NHEJ1*; *NSD1*; *OGG1*; *PALB2*; *PARP1*; *PCNA*; *PHB*; *PHOX2B*; *PIK3CG*; *PLA2G2A*; *PMS1*; *PMS2*; *POLB*; *POLD1*; *POLE*; *PPM1D*; *PREX2*; *PRF1*; *PRKAR1A*; *PRKDC*; *PTEN*; *PTCH1*; *PTTG2*; *RAD1*; *RAD17*; *RAD18*; *RAD23B*; *RAD50*; *RAD51*; *RAD51AP1*; *RAD51B*; *RAD51C*; *RAD51D*; *RAD52*; *RAD54B*; *RAD54L*; *RAD9A*; *RB1*; *RBBP8*; *RECQL*; *RECQL4*; *RECQL5*; *RET*; *RFC1*; *RFC2*; *RFC4*; *RHBDP2*; *RNF146*; *RNF168*; *RNF8*; *RPA1*; *RUNX1*; *SBD5*; *SDHA*; *SDHAF2*; *SDHB*; *SDHC*; *SDHD*; *SETBP1*; *SETX*; *SHPRH*; *SLX4*; *SMAD4*; *SMARCA4*; *SMARCB1*; *SMARCE1*; *STK11*; *SUFU*; *TCL1A*; *TELO2*; *TERF2*; *TERT*; *TLR2*; *TLR4*; *TMEM127*; *TOPBP1*; *TP53*; *TP53BP1*; *TSC1*; *TSC2*; *TSHR*; *UBE2A*; *UBE2B*; *UBE2I*; *UBE2V2*; *UBE4B*; *UIMC1*; *VHL*; *WRN*; *WT1*; *XPA*; *XPC*; *XRCC1*; *XRCC2*; *XRCC3*; *XRCC4*; *XRCC5*; *XRCC6*; *ZNF350*; *ZNF365*.

TNBC je způsoben *BRCA1* nebo *BRCA2* mutací u 9,3–13 % neselektovaných nádorů [11–13]. Vzhledem k důležitosti nálezu zárodečné mutace pro predikci rizika v rodině a pro indikaci léčby s použitím platinových derivátů je vhodné rozšíření testování TNBC v souvislosti s výskytem dalšího nádoru prsu v rodině, nádorů ovaria, slinivky a agresivního nádoru prostaty.

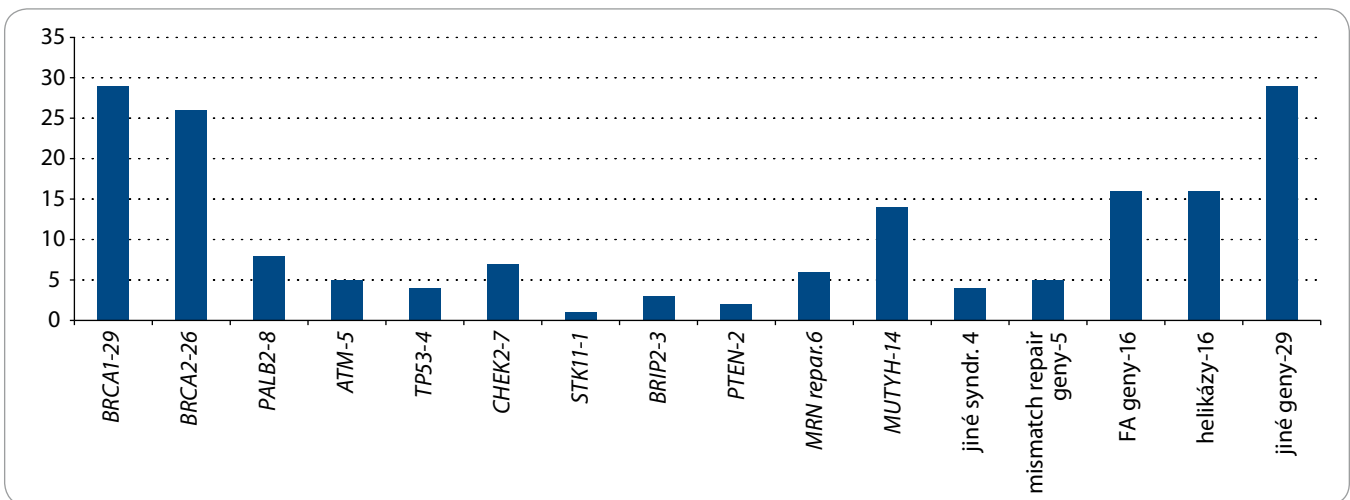
#### Testování pomocí nové generace sekvenování

Jako hlavní metoda testování hereditárních nádorových syndromů je v posledních letech používána metoda masivního paralelního sekvenování, která umožňuje paralelní sekvenaci velkého množství genů a získání komplexní genetické informace u jednoho pacienta. Všechna pracoviště v ČR musí používat k diagnostice dědičné nádorové predispozice NGS panel, který zahrnuje škálu minimálně 22 určených genů. Laboratoře musí být akreditovány Českým institutem pro akreditaci dle normy ISO 15189, jinak nemohou testování v klinické genetice poskytovat. Uvedené vyšetření panelem je hodnoceno pojišťovnou jednotnou cenou. Celý postup testování, a především hodnocení dat se však může lišit dle pracoviště, které molekulárně genetické testování provádí.

Pracoviště může používat panel genů, které jsou specifické pro předpokládanou diagnózu. Většinou je potom hodnocen menší panel genů a nemusí být zjištěny méně pravděpodobné příčiny dědičné dispozice, tzv. diskordantní nálezy. Může být přehlédnuta neočekávaná, ale velice důležitá skutečnost, např. jiné vzácné dědičné syndromy.

Další možností je vytvoření komplexního panelu (pan-cancer), který zahrnuje všechny dosud známé hereditární nádorové syndromy a u každého pacienta umožňuje maximální využití diagnostického potenciálu NGS metody.

Ve spolupracujících pracovištích Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, Masarykova onkologického ústavu (MOÚ), GENNET, Agel, Kliniky GHC, Pronatal, Fakultní nemocnice Plzeň a Fakultní nemocnice Olomouc je užíván komplexní panel CZECANCA (CZEch CAnCer paNel for Clinical Application) [14,15], který umožňuje vyšetřit v současné době všechny predispoziční geny pro známé dědičné nádorové syndromy, pro vzácné autozomálně recesivní (AR) syndromy s rizikem nádorů v dětském věku, geny regulující buněčný cyklus a opravy chyb v DNA, které mohou být potenciálně důležité jak pro prevenci, tak v budoucnu především pro léčbu pacientů pomocí cílené léčby (obr. 1).



**Graf 1. Absolutní počet patogenních zárodečných mutací u pozitivně testovaných pomocí sekvenování nové generace s C50 nebo vysokým rizikem C50 (celkem 175 mutací).**

Hodnocena jsou sekvenační data především těch genů, které lékařský genetik určí jako možnou příčinu onemocnění v rodině. V rozsahu těchto genů se také provádí CNV analýza (analýza variability počtu kopií segmentů DNA), která umožňuje zachytit i velké přestavby genů (velké delece, inserce). V MOÚ jsou standardně hodnoceny i mutace v genech, které nejsou v seznamu genetikem určených genů, a může tak být zachycen i neočekávaný nádorový syndrom. Tyto diskordantní výsledky jsou málo časté, nicméně mohou být důležité pro rodinu, pro testování příbuzných a následnou prevenci. Přestože někdy nelze s určitostí říci, zda je zjištěná patogenní / pravděpodobně patogenní mutace jednoznačně příčinou nádorového onemocnění u pacienta, může to ovlivnit jeho další sledování a prediktivní testování v rodině.

### Výsledky panelového testování nádorů prsu v MOÚ

Genetická testování v MOÚ byla prováděna pomocí TruSight Cancer panelu (Illumina, 94 genů) a později NimbleGen SeqCap EZ (Roche) panelu (CZECANCA, 226 genů). Rozložení pozitivních výsledků u žen s nádory prsu nebo s rizikem dědičné dispozice k nádorům prsu viz graf 1. Velká část pacientek byla před rokem 2018 testována standardními vyšetřovacími metodami k testování individuálních genů (HRM, DHPLC, Sangerovo sekvenování a MLPA), tyto výsledky zde nejsou uvedeny.

Z uvedených 175 pozitivních NGS výsledků vyplývá, že 46,8 % pozitivních záchytů (82/175) tvoří mutace se známým rizikem pro nádory prsu – *BRCA1* (29×), *BRCA2* (26×), *PALB2* (8×), *ATM* (5×), *CHEK2* (7×), *TP53* (Liův-Fraumeniho syndrom 4×), *PTEN* (syndrom Cowdenové 2×), *STK11* (Peutzův-Jeghersův syndrom 1×), v 8 případech (4,6 %) se jedná o geny jiných nádorových syndromů – *VHL* (von Hippelův-Lindauův syndrom 1×), *RET* (MEN2 1×), *SDHB* (hereditární paragangliomy 1×), *FH* (hereditární leiomyomy a karcinomy ledvin 1×), *PMS2* (Lynchův syndrom 1×), gen *BRIP1* (riziko karcinomu ovarií 3×), u 85 případů (48,6 %) byl nález mutovaných recesivních genů a genů s nejasným rizikem ke vzniku nádoru prsu (např. *MRE11*, *NHEJ1*, *BLM*, *HELO*, *RECQL*, *MCPH*, jiné mismatch repair geny a další) (graf 1).

### Genetické hodnocení rizika a významu pro klinickou praxi

Laboratorní zpráva z vyšetření pacienta musí obsahovat zhodnocení biologické významnosti zjištěných variant. U každého pacienta je většinou zjištěno několik variant v různých genech. Může se jednat o varianty klinicky nevýznamné, varianty s nejasným klinickým účinkem, dále varianty pravděpodobně patogenní (IARC class 4) a patogenní (IARC class 5). Varianty pravděpodobně patogenní a patogenní jsou hodnoceny lékařským genetikem, jsou určována možná klinická rizika onemocnění, je na-

vrhován další postup prevence a možnost testování zdravých příbuzných. Ostatní nejasné varianty (IARC class 1–3) nejsou v současné době klinicky využitelné. Testování hereditárních nádorových syndromů je vždy prováděno s genetickým poradenstvím před a po testování.

### Genetické poradenství by mělo obsahovat

- návrh doporučení preventivní péče dle výsledku testování a rodinné anamnézy;
- u vysoce rizikových syndromů nádorů prsu edukovat o přínosu profylaktické mastektomie (risk redukující mastektomie – RRM) [16,17];
- u vysokého rizika nádorů ovarií edukovat o vhodnosti profylaktické gynekologické operace (risk redukující salpingo-oophorektomie – RRSO s nebo bez hysterektomie) [18,19];
- u vysoce rizikových syndromů poradenství o preimplantační genetické diagnostice [20,21];
- u přenašečů AR syndromů je vhodné poradenství pro riziko AR choroby pro další generaci
  - možné vyšetření partnera před plánovanou graviditou – dle frekvence v populaci, doporučeno při frekvenci vyšší než 1 : 500 [22];
  - u méně častého přenašečství je vhodné nabídnout testování partnera, pokud by v rodině došlo k příbuzenskému vztahu nebo pokud

Tab. 1. Doporučení preventivní péče a prediktivního testování u genů vysokého rizika pro karcinom prsu  $\geq 21\%$ .Geny empirického rizika karcinomu prsu  $\geq 21\%$  u heterozygotů (bez *BRCA1/2*)

## Údaje o frekvenci heterozygotů v populaci [22]

Gen	Riziko karcinomu prsu/ prevence	Riziko karcinomu ovaria / RRSO	Jiná doporučení / PGD / predikce / AR poradenství / testování partnera
<i>ATM</i> [29,30] gen pro AR Ataxia teleangiectasia (1 : 100)	až 69 % missense mutace c.7271C>G/p.Val2424Gly – dominantně negativní efekt až 40 % ostatní patogenní mutace RRM dle situace a RA	RRSO ne	jiná rizika – prevence dle RA (GIT, prostata) zvýšená senzitivita k radiaci nebyla prokázána poradenství – riziko AR syndromu u potomků/ testování partnera ano, PGD při pozitivě prediktivní testování příbuzných
<i>CDH1</i> [31] hereditární difuzní karcinom žaludku	lobulární karcinom především / 39–52 % RRM dle situace a RA	neprokázáno	dif. karcinom žaludku – gastrokopie/gastrektomie PGD prediktivní testování příbuzných
<i>CHEK2</i> [4,23,30]	až 40 % patogenní varianty [22] RRM dle situace a RA u missense variant jen UZ/MMG ročně	RRSO ne	jiná rizika – dle RA, kolorektum? prediktivní testování příbuzných (ne u nízké rizikové mutace <i>CHEK2</i> c.470T>C/ p.Ile157Thr – prevence jen u homozygotů a dle RA)
<i>NF1</i> [32,33] neurofibromatóza typ 1	až 30 %, vysoké riziko do 50 let věku, dále střední riziko 30–50 let UZ nebo MMG/MRI > 50 let MMG ročně RRM dle situace a RA	neprokázáno	neurofibromy, neurinomy, gliomy, meningiomy, GIST, sarkomy, neuroblastomy, leukemie aj., celotělové MRI PGD prediktivní testování příbuzných, i v dětství
<i>PALB2</i> [34] gen pro AR-FANCN (< 1 : 2 000)	40–60 % RRM možná	RRSO dle RA	pankreas – EUS/MRI, prostata, možné spektrum karcinomů jako u <i>BRCA2</i> prediktivní testování příbuzných poradenství pro recesivní syndrom ne
<i>PTEN</i> [35] syndrom Cowdenové	25–50 % RRM možná	neprokázáno hysterektomie (28% riziko karcinomu dělohy) po dětech	kolorektum, štítnice, děloha, ledviny, melanomy aj. PGD prediktivní testování příbuzných
<i>STK11</i> [36] Peutzův-Jeghersův syndrom	45–50 % RRM dle situace a RA	non epiteliální RRSO	slinivka, kolorektum, žaludek, plíc, čípek, ovaria, testes PGD prediktivní testování příbuzných, i v dětství
<i>TP53</i> [37,38] Liův Fraumeniho syndrom	50–90 % RRM možná	?	CNS, nadledviny, prsu, sarkomy, leukemie, melanomy, žaludek, kolorektum aj. celotělové MRI PGD prediktivní testování příbuzných, i v dětství

RRSO – risk redukující salpingo-oophorektomie, PGD – preimplantační genetická diagnostika, AR – autozomálně recesivní, RRM – risk redukující mastektomie, RA – rodinná anamnéza, UZ – ultrazvukové vyšetření, MMG – mamografické vyšetření, MRI – magnetická rezonance, GIT – gastrointestinální soustava, GIST – gastrointestinální stromální tumor, EUS – endoskopická ultrasonografie, CNS – centrální nervová soustava

oba partneři pocházejí z úzké geografické lokality; v těchto případech by bylo vhodné vyšetření partnera/partnerky na nosičství zjištěné patogenní varianty;

- kompletní testování genu, v němž byla zjištěna patogenní varianta – je vhodné v případě, že se v rodině

partnera/partnerky již vyskytlo s ním asociované AR onemocnění, popř. bylo vysloveno podezření na tuto diagnózu;

- u genů vysokého rizika nádorů a možnosti recesivního syndromu – *BRCA2*, *BRIPI*, *PALB2*, *RAD51C* – je vhodné nabídnout možnost testování

partnera v případě podezření na výskyt syndromu v rodině partnera dle rodinné anamnézy;

- rozhodnutí o možnosti a typu testování je vždy individuální dle genetického poradenství;
- návrh prediktivního testování zdravých příbuzných.

### Doporučení pro primární a sekundární prevenci u vzácnějších genetických příčin nádorů prsu (modifikováno dle NCCN guidelines 2019, ESMO (European Society for Medical Oncology) guidelines 2016) [4,7,23–26]

**Geny vysokého rizika karcinomu prsu *ATM, CDH1, CHEK2, NF1, PALB2, PTEN, STK11, TP53* (kumulativní riziko nádoru prsu nad 20 %) [26] (tab. 1)**

- sledování prsou dle doporučení – MRI / ultrazvukové vyšetření (UZ) od 25–29 let, MRI / mamografické vyšetření (MMG) ve věku 30–65 let po 6 měsících, od 66 let UZ/MMG po 6 měsících; event. začít o 10 let dříve, než je nejčasnější výskyt v rodině [25,26];
- u nosiček mutace v *NF1* genu od 30 do 50 let MRI/UZ nebo MMG střídat po 6 měsících, od 50 let MMG 1krát ročně (vysoké riziko především do 50 let věku);
- u genů *TP53, PTEN, PALB2* doporučit RRM, u dalších genů asociovaných s vysokým rizikem (*ATM, CDH1, CHEK2, NF1 a STK11*) zvážit RRM dle genealogie, event. dalších rizikových faktorů;
- po RRM roční kontroly prsou vhodnou zobrazovací metodou;
- uvedená doporučení platí pro heterozygoty mutací;
- sledování onkologem v rámci komplexního onkologického centra nebo na jiných specializovaných pracovištích s možností indikace MRI.

**Geny středního kumulativního rizika nádorů prsu *BARD1, BLM, BRIP1, FANCA, FANCC, FANCM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, MUTYH, NBN, RAD51C, RAD51D, WRN* (10–20 %) [1,4,7,23,24,26,27] (tab. 2)**

- UZ/MMG od 40–45 let po roce; UZ začít o 10 let dříve, než je nejčasnější výskyt v rodině;
- pojišťovny hradí pouze MMG od 45 let ve 2letých intervalech. Další doporučená vyšetření hradí dle vyhlášky jen v případě, že je odhadované riziko nádoru prsu celoživotně vyšší než 20 %. Pokud je riziko nižší, hradí si žena vyšetření jako samoplátkyně;
- rizika je nutné korigovat dle rizika rodinné anamnézy (určí genetik); mutace těchto genů mohou být součástí

polygenní etiologie; pokud je kumulativní riziko nádorů prsu dle rodinné anamnézy vyšší než 20 %, je nutné doporučit sledování dle tohoto rizika;

- pokud je výsledný odhad rizika nádorů prsu  $\leq 20\%$  kumulativního rizika, je možné preventivní sledování prsou v ambulanci praktického lékaře nebo gynekologa, není standardně doporučována MRI;
- uvedená doporučení platí pro heterozygoty;
- poradenství pro recesivní syndrom v indikovaných případech [22];
- u dalších genů pro AR syndromy a jiné závažné dědičné nádorové syndromy doporučujeme sledování pro nádory prsu dle rodinné anamnézy a dostupných publikovaných údajů.

### Diskuze

Při genetickém testování pomocí NGS s použitím panelů více genů je možné mnohem efektivněji zachytit rizikovou mutaci u geneticky heterogenních dědičných nádorových onemocnění. NGS zachytí i vzácné kombinace nálezů, kdy se u pacientky vyskytnou mutace jak v genu *BRCA1*, tak i v genu *BRCA2*, nebo se jedná o kombinace mutací *BRCA* genů s jinými geny nádorových syndromů. Tito složení heterozygoti se nacházejí vzácně, ale jejich diagnostika je důležitá pro testování příbuzných v rodině i plánování další preventivní péče.

Vyšetření může zachytit kombinace mutací v méně rizikových genech nebo v syndromech, které nejsou klinicky předpokládáné.

NGS posouvá diagnostiku nádorových syndromů do mnohem senzitivnější úrovně, umožňuje genetické testování i u méně známých genů a klade tak velký důraz na genetické poradenství s vysvětlením rizik a možné preventivní péče. Biologická a klinická interpretace výsledků genetického testování je velice důležitá a měla by probíhat v součinnosti molekulárních a lékařských genetiků.

Genetické poradenství je nezbytné jak před testováním, tak také k vysvětlení výsledků a praktického dopadu testování. Doporučení dalšího preventivního sledování by mělo být součástí závěrečné genetické zprávy. Tato doporučení

by měla vycházet ze známých a publikovaných empirických rizik mutací v nalezených genech, ale musí zohlednit i riziko rodinné anamnézy. U méně častých a méně rizikových genů není často dost důkazů pro přesnější určení možného nádorového rizika a je vhodné upozornit na rizika nádorů prostřednictvím onemocnění u blízkých příbuzných. Obecně je možné doporučit začátek preventivního sledování 10 let před výskytem onemocnění u příbuzného.

Práce s NGS panely a analýza výsledků se může lišit dle pracoviště, což může ovlivňovat senzitivitu testování. V MOÚ a v několika dalších centrech používáme panel s 226 geny pro všechny významné nádorové syndromy a dále s geny potenciálního nádorového rizika. Laboratoř MOÚ hodnotí jak nálezy ve vysoce rizikových genech, tak i v těch méně rizikových, v celém spektru genů dostupných na panelu. Zachycujeme tedy i nálezy v neočekávaných a méně rizikových genech. Na jiných pracovištích analyzují pouze geny, které byly indikovány lékařským genetikem.

Pro vysoce rizikové geny *BRCA1* a *BRCA2* již byla publikována doporučení pro preventivní péči [25,28]. Navrhujeme možná doporučení preventivní péče pro další geny, které mají vliv na riziko nádorů prsu a vaječnicků. Doporučení pro jiné vzácné nádorové syndromy již byla publikována dříve.

Preventivní chirurgické zákroky, profylaktická mastektomie a profylaktická adnexektomie (event. s hysterektomií) jsou důležitou součástí primární prevence. Rozhodování o těchto operacích je pro ženu vždy velice složité. Každý případ je nutné hodnotit přísně individuálně.

### Závěr

Molekulárně genetické testování se vyvíjí rychle jak v oblasti dědičných onemocnění, tak v oblasti testování tumoru a zjišťování prediktivních faktorů pro léčbu. Jak molekulární, tak lékařští genetici se učí interpretovat různorodé výsledky testování a použít je v praxi ve prospěch prevence nádorů u testovaných osob. Doporučení preventivních opatření se budou dále vyvíjet dle rozšiřování znalostí o riziku onemocnění u vzácných genů.

Tab. 2. Doporučení preventivní péče a prediktivního testování u žen středního rizika pro karcinom prsu ≤ 20 %.

## Geny empirického rizika karcinomu prsu ≤ 20 % pro heterozygoty

## Údaje o frekvenci heterozygotů v populaci [22]

Gen	Riziko karcinomu prsu/ prevence	Riziko karcinomu ovaria/RRSO	Predikce / rizika jiných nádorů / doporučení
<i>BARD1</i>	10–20 % / UZ/MMG	?	prediktivní testování příbuzných rizika dle RA
<i>BLM</i> – gen pro AR Bloomův syndrom (1 : 1 800)	10–20 % / UZ/MMG	?	prediktivní testování příbuzných rizika dle RA, kolorektum? poradenství – riziko AR syndromu u potomků / testování partnera ano – jedna mutace c.1642C>T/p.Gln548Ter (slovanská), PGD při pozitivě
<i>BRIP1</i> gen pro AR syndrom FANCI (1 : 1 300)	10–20 % / UZ/MMG	Ov 8–11× RRSO 45–50 let nebo dle RA	prediktivní testování příbuzných rizika dle RA poradenství pro recesivní syndrom ne / jen dle RA
<i>FANCA</i> (1 : 235) <i>FANCC</i> (1 : 500) <i>FANCM</i> (< 1 : 2 000) (AR geny pro Fanconiho anémii)	10–20 % / UZ/MMG	?	prediktivní testování příbuzných rizika dle RA (FANCC – slinivka?) poradenství – AR syndromu u potomků, testování partnera jen u FANCA a FANCC, PGD při pozitivě
<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> a <i>EPCAM</i> – Lynchův syndrom [39]	10–20 % / UZ/MMG	Ov 5× RRSO a hysterektomie do 40 let	prediktivní testování příbuzných kolorektum, žaludek, kožní, děloha, ovarium aj. PGD
<i>MUTYH</i> (AR syndrom mnohočetné polypózy) (1 : 70–100) [40]	10–20 % / UZ/MMG	?	prediktivní testování příbuzných – u heterozygotů kolonoskopie po 3–5 letech (u polypózy – dotestování dvou nejčastějších mutací c.536A>G, c.1187G>A), u homozygotů jako u Lynchova syndromu
<i>NBN</i> gen pro AR syndrom Nijmegen Breakage (1 : 150)	10–20 % / UZ/MMG (nejčastější slovanská mutace c.657del5)	ne	prediktivní testování příbuzných rizika dle RA poradenství – riziko AR syndromu u potomků / testování partnera – tři mutace c.657del5, c.643C>T, c.511A>G, PGD při pozitivě možná zvýšená citlivost k ionizačnímu záření
<i>RAD51C</i> gen pro AR Fanconiho anémii typ O (<1:2000)	10–20 % / UZ/MMG	Ov 6× RRSO 45–50 let nebo dle RA	prediktivní testování příbuzných rizika dle RA poradenství – riziko AR syndromu – ne / dle RA
<i>RAD51D</i>	10–20 % / UZ/MMG	Ov 8–11× RRSO 45–50 let nebo dle RA	prediktivní testování příbuzných rizika dle RA
<i>WRN</i> gen pro AR Wernerův syndrom (1 : 300–500)	10–20 % / UZ/MMG		prediktivní testování příbuzných rizika dle RA, kožní poradenství – AR syndromu u potomků / testování partnera ano (mutace c.1105C>T), PGD při pozitivě

RRM – risk redukující mastektomie, RRSO – risk redukující salpingo-oophorektomie, UZ – ultrazvukové vyšetření, MMG – mamografické vyšetření, RA – rodinná anamnéza, AR – autozomálně recesivní, PGD – preimplantační genetická diagnostika

## Literatura

1. Daly MB, Pilarski R, Berry M et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian version 2.2017. *Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(1): 9–20.
2. Maxwell KN, Domchek SM. Cancer treatment according to BRCA1 and BRCA2 mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9(9): 520–528. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.123.
3. Tung NM, Garber JE. BRCA1/2 testing: therapeutic implications for breast cancer management. *Br J Cancer* 2018 Jul; 119(2): 141–152. doi: 10.1038/s41416-018-0127-5.
4. Rainville IR, Rana HQ. Next – generation sequencing for the inherited breast cancer risk: counseling through the complexity. *Curr Oncol Rep* 2014; 16(3): 371–382. doi: 10.1007/s11912-013-0371-z.
5. Nielsen SM, Eccles DM, Romero IL et al. Genetic testing and clinical management practices for variants in non-BRCA1/2 breast (and breast/ovarian) cancer susceptibility genes: an international survey by the Evidence-Based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA) clinical working group. [online]. Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.18.00091>.
6. Foretová L, Macháčková E, Palácová M et al. Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech BRCA1 a BRCA2 u hereditárního syndromu nádorů prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 1): S9–S13. doi: 10.14735/amko2016S9.
7. NCCN Guidelines Version 3.2019. Hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. National Comprehensive Cancer Network. [online]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
8. Modrá kniha ČOS. 23. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav 2017: 110.
9. Shindo K, Yu Jun, Suenaga M et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(30): 3382–3390. doi: 10.1200/JCO.2017.72.3502.
10. Hu CH, Hart SN, Polley EC et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2018; 319(23): 2401–2409. doi: 10.1001/jama.2018.6228.
11. Wong-Brown MW, Meldrum CJ, Carpenter JE. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150(1): 71–80. doi: 10.1007/s10549-015-3293-7.
12. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W et al. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(10): 3254–3258. doi: 10.1245/s10434-013-3205-1.
13. Couch FJ, Hart SN, Sharma P et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large tri-ple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 32(4): 304–311. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414.
14. Soukupova J, Zemankova P, Lhotova K et al. Validation of CZECANCA (CZEch CANcer paNel for Clinical Application) for targeted NGS-based analysis of hereditary cancer syndromes. *PLoS One* 2018; 13(4): e0195761. doi: 10.1371/journal.pone.0195761.
15. Soukupova J, Zemankova P, Kleiblova P et al. CZECANCA: CZEch CANcer paNel for clinical application – design and optimization of the targeted sequencing panel for the identification of cancer susceptibility in high-risk individuals from the Czech Republic. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 1): S46–S54. doi: 10.14735/amko2016S46.
16. Dražan L, Veselý J, Hýža P et al. Chirurgická prevence karcinomu prsu u pacientek s dědičným rizikem. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 1): S78–S83. doi: 10.14735/amko20121578.
17. Dražan L. Profylaktická mastektomie a její indikace u rizikových žen. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl 1): S97–S100.
18. Zikán M. Gynekologická prevence a gynekologické aspekty péče u nosiček genů BRCA1 a BRCA2. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 1): S22–S30. doi: 10.14735/amko2016S22.
19. Zikán M, Kalábová R. Doporučení k provedení profylaktické operace pro snížení rizika gynekologických malignit u žen s hereditárním rizikem. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S58–S59.
20. 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 1): S69–S74.
21. Veselá K, Kocur T, Horák J et al. Asistovaná reprodukce a preimplantační genetická diagnostika u pacientek ohrožených karcinomem prsu. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 1): S93–S99. doi: 10.14735/amko2016S93.
22. Koudová M, Puchmajerová A. Rizika solidních nádorů u heterozygotních přenašečů recesivních syndromů. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 2S14–2S23. doi: 10.14735/amko2019S14.
23. Paluch-Shimon S, Gardoso F, Sessa C et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): 103–110. doi: 10.1093/annonc/mdw327.
24. Taylor A, Brady AF, Frayling IM. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group. *J Med Genet* 2018; 55(6): 372–377. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-105188.
25. Plevová P, Novotný J, Petrácová K et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S8–S11.
26. MAMOCZ. [online]. Dostupné z: <http://www.mamocz.cz/>.
27. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 1994; 73(3): 643–651. doi: 10.1002/1097-0142(19940201)73.
28. Petrácová K, Palácová M, Schneiderová M et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 1): S14–S21. doi: 10.14735/amko2016S14.
29. van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM et al. Health risk for ataxia-teleangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guidelines. *Clin Genet* 2015; 90(2): 105–117. doi: 10.1111/cge.12710.
30. Pohlreich P, Kleibl Z, Kleiblova P et al. Klinický význam analýz genů středního rizika pro hodnocení rizika vzniku karcinomu prsu a dalších nádorů v České republice. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 1): S59–S66. doi: 10.14735/amko20121559.
31. Puchmajerová A, Vasovčák P, Macháčková E et al. Hereditární difúzní karcinom žaludku. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 1): S30–S33. doi: 10.14735/amko20121530.
32. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type I. *J Clin Oncol* 2016; 34(17): 1978–1985. doi: 10.1200/JCO.2015.65.3576.
33. Petrác B, Plevová P, Novotný J et al. Neurofibromatosis von Recklinghausen. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S38–S44.
34. Janatová M, Borecká M, Soukupová J et al. PALB2 jako další kandidátní gen pro genetické testování u pacientů s hereditárním karcinomem prsu v České republice. *Klin Onkol* 2016; 29 (Suppl 1): S31–S34. doi: 10.14735/amko2016S31.
35. Puchmajerová A, Vasovčák P, Křepelová A et al. Cowdenův syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S56–S57.
36. Puchmajerová A, Vasovčák P, Křepelová A. Peutz-Jeghersův syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S36–S37.
37. Plevová P, Krutilková V, Petrácová K et al. Syndrom Li-Fraumeni. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S20–S22.
38. Foretová L, Štěrba J, Opletal P et al. Li-Fraumeni syndrom – návrh komplexní preventivní péče o nosiče TP53 mutace s použitím celotělové magnetické rezonance. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl 1): S49–S54. doi: 10.14735/amko20121549.
39. Plevová P, Novotný J, Šachlová M et al. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom). *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S12–S15.
40. Aretz S, Genuardi M, Hes FJ et al. Clinical utility gene card for: MUTYH-associated polyposis (MPA), autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis, multiple colorectal adenomas, multiple adenomatous polyps (MAP) – update 2012. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(1): 1. doi: 10.1038/ejhg.2012.163.