

Vzácné pediatrické ovariální tumory a jejich genetické příčiny

Genetic Causes of Rare Pediatric Ovarian Tumors

Plevová P.^{1,2}, Geržová H.³

¹ Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava

² Katedra biomedicínských oborů, LF Ostravské univerzity, Ostrava

³ Gynekologicko-porodnická klinika FN Ostrava

Souhrn

Východiska: Ovariální nádory v dětství a adolescenci se liší od nádorů dospělého věku histologickými typy. Mohou být první známkou manifestace syndromu dědičné predispozice k nádorům v rodině a správná diagnóza tohoto syndromu může umožnit sledování dalších členů rodiny ohrožených tímto rizikem. **Cíl:** Shrnout současné poznatky o typech ovariálních nádorů dětského a adolescentního věku, které se mohou vyskytnout v rámci geneticky definovaného syndromu predispozice k nádorovým onemocněním. Juvenilní nádor z buněk granulózy může vzniknout v souvislosti s Ollierovou chorobou a Maffucciho syndromem způsobenými post-zygotickou mutací genů *IDH1* a *IDH2*. Nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk obvykle vznikají v rámci syndromu *DICER1* na podkladě zárodečných mutací genu *DICER1*. Gonadální nádory s anulárními tubuly a nádory ze Sertoliho buněk se mohou vyskytnout u Peutzova-Jeghersova syndromu způsobeného zárodečnými mutacemi genu *STK11*. Většina případů nádorů ze zárodečných buněk vzniká na podkladě gonadální dysgeneze, a to zejména u pacientů s gonadální dysgenezí nesoucí materiál chromozomu Y. Příčinou mohou být strukturální a numerické anomálie pohlavních chromozomů nebo mutace v genech, které se uplatňují při vývoji a diferenciaci gonád. Je zde vysoké riziko gonadoblastomu s potenciálem maligní transformace do dysgerminomu. Malobuněčný karcinom vaječníku hyperkalcemického typu je obvykle způsoben ztrátovými mutacemi v genu *SMARCA4*. **Závěr:** Ovariální nádory u dětí a v adolescenci jsou vzácné. Vždy je nutné zvažovat možnou gonadální dysgenezi či některý ze syndromů dědičné predispozice k nádorům. Problematika vyžaduje mezioborový přístup s důrazem na pečlivou osobní a rodinnou anamnézu, precizní klinické a laboratorní vyšetření a diferenciální diagnostiku s dobrou znalostí genetických syndromů. Patologická diagnostika těchto nádorů je komplikovaná. Správné histologické zařazení typu nádoru může být vodítkem k příslušnému hereditárnímu nádorovému syndromu.

Klíčová slova

nádory vaječníků – dítě – adolescence – dědičné nádorové syndromy

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO-FNOs/2015.

The work was supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization, Faculty Hospital of Ostrava /2015.

Děkujeme MUDr. Lence Foretové, Ph.D., (MOÚ, Brno) a MUDr. Radoslavě Tomanové (Ústav patologie FN Ostrava) za cenné rady, Janě Němcové (Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava), Bc. Ludmile Stuchlé a Lence Živčákové (Lékařská knihovna, FN Ostrava) za asistenci při přípravě rukopisu.

We thank to Lenka Foretová, M.D., Ph.D., (MMCI, Brno) and Radoslava Tomanová, M.D., (Institute of Pathology, University Hospital Ostrava) for rewarding advice, Mrs. Jana Němcová (Department of Medical Genetics, University Hospital Ostrava), Bc. Ludmila Stuchlá and Mrs. Lenka Živčáková (Medical Library, University Hospital Ostrava) for help during manuscript preparation.

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.
Oddělení lékařské genetiky
FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: pavlina.plevova@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 3. 2019

Přijato/Accepted: 16. 4. 2019

doi: 10.14735/amko2019579

Summary

Background: Ovarian tumors in childhood and adolescence are distinguished from those that arise in adulthood by their histological subtype. These tumors may arise as the first manifestation of a cancer predisposition syndrome. Correct diagnosis of the syndrome may offer the possibility of surveillance for other members of the patient's family. **Purpose:** To summarize current knowledge about paediatric ovarian tumors that may be associated with genetically defined cancer syndromes. Juvenile granulosa cell tumors occur in those with Ollier disease and Maffucci syndrome; they are caused by postzygotic *IDH1* and *IDH2* gene mutations. Sertoli–Leydig cell tumors usually arise in association with *DICER1* syndrome, which is caused by germline *DICER1* gene mutations. Sex cord tumors with annular tubules and Sertoli cell tumors may arise in patients with Peutz–Jeghers syndrome; this syndrome is caused by germline *STK11* gene mutations. The majority of germ cell tumors develop in the context of gonadal dysgenesis. In XY gonadal dysgenesis, the presence of a Y chromosome material renders the patient at increased risk for developing gonadal malignancy. Characteristically, these patients develop gonadoblastoma, which has the potential to evolve into dysgerminoma and exhibit malignant behavior. Sex-chromosome aneuploidy syndromes or mutations in genes involved in gonadal development and differentiation may cause gonadal dysgenesis. Small cell carcinoma of the ovary of a hypercalcaemic type is usually caused by loss-of-function mutations in the *SMARCA4* gene. **Conclusion:** Ovarian tumors are uncommon during childhood and adolescence. It is always necessary to consider gonadal dysgenesis or any of the inherited cancer syndromes. These patients require interdisciplinary care, careful noting of personal and family history, precise clinical examination, laboratory testing, and differential diagnosis by a clinician with a good knowledge of genetic syndromes. Expert pathological review may be required for correct diagnoses. This is necessary for appropriate management and to establish an association with hereditary cancer syndromes.

Key words

ovarian neoplasms – child – adolescent – hereditary cancer syndromes

Úvod

Ovariální malignity v dětském věku a v adolescenci představují 10–20 % všech ovariálních nádorových onemocnění a přibližně 1–2 % všech dětských nádorů. Jsou nejčastější gynekologickou malignitou u generace mladší 20 let [1]. Výskyt ovariálních nádorů v dětské populaci není častý, jejich incidence je odhadována na 2,6/100 tisíc děvčat za rok [2]. Incidence se liší podle věku, např. u nejčastější formy těchto nádorů, tj. nádorů ze zárodečných buněk, je u premenarchálních dívek mladších 12 let incidence velmi nízká, uvádí se 3/1 milion za rok, zatímco u adolescentních dívek incidence stoupá až na 15/1 milion za rok [3].

Ovariální nádory v dětství a adolescenci zahrnují benigní a maligní nádory ze zárodečných buněk (60–80 %), povrchové epiteliální stromální nádory (15–20 %), gonadostromální nádory (10–20 %) a jiné (např. gonadoblastom, maligní lymfom a leukemie, malobuněčný karcinom a nádory z měkkých tkání, méně než 5 %) podle platné klasifikace World Health Organisation (WHO) z roku 2014 (tab. 1) [3,4].

Ovariální nádory v dětství a adolescenci mohou souviset se syndromy predispozice k nádorovým onemocněním. Liší se od nádorů dospělého věku histologickými podtypy a odlišnými syndromy predispozice k nádorům, s nimiž mohou souviset. Ovariální nádor u dítěte může být první známkou manifestace

syndromu predispozice k nádorům v rodině a správná diagnóza tohoto syndromu může umožnit sledování dalších členů rodiny ohrožených tímto rizikem [5].

Nejčastější pediatrické ovariální nádory, které jsou součástí hereditárních syndromů, jsou neepiteliální. Naproti tomu nádorová onemocnění vaječníků v dospělosti nejčastěji spadají do kategorie epiteliálních nádorů [3,6]. Nejčastějším ovariálním karcinomem u dospělých žen s mutací v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* je high-grade serózní karcinom. Tento epiteliální nádor je však extrémně vzácný ve věku pod 18 let. Mucinózní epiteliální nádory se ve věku pod 18 let vyskytnout mohou, avšak není známo, že by souvisely se syndromy dědičné predispozice k nádorům [5].

V tomto článku uvádíme přehled nádorových onemocnění ovarií dětského věku, která mohou vznikat na podkladě dědičných syndromů predispozice k nádorovým onemocněním. Histologické typy nádorových onemocnění ovarií, o kterých je pojednáváno, jsou vyznačeny v tab. 1.

Juvenilní nádor z buněk granulózy

Charakteristika nádoru

Juvenilní nádor z buněk granulózy je vzácný nádor ze skupiny gonadostromálních nádorů (tab. 1). Tvoří méně než 1 % ovariálních nádorů, ale dvě třetiny

gonadostromálních nádorů, které vzniknou v dětství [5,7]. Polovina těchto nádorů je diagnostikována v 1. dekádě života a další třetina ve 2. U více než 95 % pacientek je onemocnění omezeno na vaječník a tyto pacientky s nízkým stadiem onemocnění mají vynikající prognózu s více než 90% celkovým přežitím po chirurgické léčbě obvykle v rozsahu jednostranné adnexektomie [8]. Většina nádorů je jednostranných, pouze 2–5 % nádorů vzniká oboustranně [5,7]. Nádor se obvykle manifestuje izosexuální předčasnou pseudopubertou, neboť tyto nádory často secernují estrogen [8,9]. Vzácně jsou spojeny s androgenní manifestací [5].

Sdružené genetické syndromy

Juvenilní nádor z buněk granulózy v kombinaci s předčasnou pseudopubertou byl popsán v souvislosti s Ollierovou chorobou a Maffucciho syndromem [10–12]. V literatuře je popsáno 24 takových případů [5,12–14].

Ollierova choroba a Maffucciho syndrom jsou podtypy syndromu enchondromatózy. U Maffucciho syndromu bývají přítomny také hemangiomy měkkých tkání. U některých pacientů mohou vznikat i jiné nádory, např. gliomy nebo akutní myeloidní leukemie [15]. Enchondromy vznikají ve velmi mladém věku a bývají mnohočetné s asymetrickou distribucí. Prevalence je odhadována na 1/100 tisíc [5]. Je zde zvýšené riziko

Tab. 1. WHO klasifikace nádorů vaječníků [4].

1) Epiteliální nádory**Serózní nádory**

Benigní: serózní cystadenom, serózní adenofibrom, serózní povrchový papilom

Hraniční malignity: serózní nádor hraniční malignity / atypicky proliferující serózní nádor; serózní nádor hraniční malignity – mikropapilární varianta / neinvazivní serózní low-grade karcinom

Maligní: serózní low-grade karcinom; serózní high-grade karcinom

Mucinózní nádory

Benigní: mucinózní cystadenom; mucinózní adenofibrom

Hraniční malignity: mucinózní nádor hraniční malignity / atypicky proliferující mucinózní nádor

Maligní: mucinózní karcinom

Endometroidní nádory

Benigní: endometroidní cista; endometroidní cystadenom; endometroidní adenofibrom

Hraniční malignity: endometroidní nádor hraniční malignity / atypicky proliferující endometroidní nádor

Maligní: endometroidní karcinom

Nádory z jasných buněk

Benigní: cystadenom z jasných buněk; adenofibrom z jasných buněk

Hraniční malignity: nádor z jasných buněk hraniční malignity / atypicky proliferující nádor z jasných buněk

Maligní: karcinom z jasných buněk

Brennerovy nádory

Benigní: Brennerův nádor

Hraniční malignity: Brennerův nádor hraniční malignity / atypicky proliferující Brennerův nádor

Maligní: maligní Brennerův nádor

Seromucinózní nádory

Benigní: seromucinózní cystadenom; seromucinózní adenofibrom

Hraniční malignity: seromucinózní nádor hraniční malignity / atypicky proliferující seromucinózní nádor

Maligní: seromucinózní karcinom

Nediferencovaný karcinom**2) Mezenchymální nádory**

low-grade endometroidní stromální sarkom; high-grade endometroidní stromální sarkom

3) Smíšené epiteliální a mezenchymální nádory

adenosarkom; karcinosarkom (dříve smíšený Müllerianský nádor)

4) Gonadostromální nádory

Čisté stromální nádory: fibrom; buněčný fibrom; tecom; luteini-zační tecom spojený se sklerotizující peritonitidou; fibrosarkom; sklerotizující stromální nádor; stromální nádor typu pečetiho prstene; mikrocystický stromální nádor; nádor z Leydigových buněk; nádor ze steroidních buněk; maligní nádor ze steroidních buněk

Čisté gonadální nádory: adultní nádor z buněk granulózy; **juvenilní nádor z buněk granulózy; nádor ze Sertoliho buněk; gonadální nádor s anulárními tubuly**

Smíšené gonadostromální nádory: **nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk** (dobře, středně, špatně diferencované, retiformní); gonadostromální nádory (gynandroblastom)

5) Nádory ze zárodečných buněk

dysgerminom; nádor ze žloutkového váčku; embryonální karcinom; negestační choriokarcinom; zralý teratom; nezralý teratom; smíšený nádor ze zárodečných buněk

6) Monodermální teratom a nádory somatického typu vznikající z dermoidní cysty

benigní struma ovaria; maligní struma ovaria; karcinoid (stromální, mucinózní); nádor neuroektodermálního typu; sebaceózní nádory (adenom, karcinom); jiné vzácné monodermální teratomy; karcinomy (karcinom ze sebaceózních buněk, jiné)

7) Nádory ze zárodečných buněk – gonadostromální

gonadoblastom, vč. gonadoblastomu s maligním nádorem ze zárodečných buněk; neklasifikovaný smíšený nádor ze zárodečných buněk – gonadostromální

8) Různé nádory

nádory rete ovarii (adenom, adenokarcinom); wolffianský nádor; **malobuněčný karcinom hyperkalcemického typu**; malobuněčný karcinom plicního typu; Wilmsův tumor; paragangliom; solidní pseudopapilární neoplazie

9) Mezoteliální nádory

adenomatoidní nádor, mezoteliom

10) Nádory z měkkých tkání

myxom, jiné

11) Nádorům podobné léze

folikulární cista; cista corporis uteri; velká solitární luteinizová folikulární cista, hyperreactio luteinalis; graviditas luteoma; stromální hyperplázie; stromální hypertekóza; fibromatóza; masivní edém; hyperpláze Leydigových buněk; jiné

12) Lymfoidní a myeloidní nádory

lymfomy; plazmacytom; myeloidní neoplazie

13) Sekundární nádory

WHO – Světová zdravotnická organizace

maligní transformace enchondromů do chondrosarkomu, a to zejména v případě enchondromů lokalizovaných

v pánvi. Riziko se uvádí 20–46 %, věk pacientů se pohybuje od 10 do 69 let (průměr 52 let) [13]. U většiny pacientů je již

diagnostikována enchondromatóza před diagnózou juvenilního nádoru z buněk granulózy [5]. Byl popsán případ tohoto

nádoru u novorozence s Ollierovou chorobou [16]. Ovariální nádory často vznikají ipsilaterálně k predominantnímu výskytu enchondromů [17]. Dlouhé kosti a gonády vznikají z mezodermy. Existují proto hypotézy, že postižení vaječniku je manifestací generalizovaného dysplastického postižení mezodermy [5,17]. Ollierova choroba a Maffucciho syndrom jsou vzácná genetická onemocnění, která vznikají postzygotickou mutací genů *IDH1* a *IDH2*, jež je pravděpodobně společnou genetickou změnou etiopatogeneticky související s tumorigenezí u těchto pacientů [15]. Somatické mutace v genech *IDH1* a *IDH2*, které klasicky postihují kodony R132 genu *IDH1* nebo R172 genu *IDH2*, byly detekovány v enchondromech, hemangiomech, leukemických buňkách a ovariálním buněčném fibromu u pacientů s Ollierovou chorobou a Maffucciho syndromem [18–20]. Je pravděpodobné, že somatické mutace v genech *IDH1* a *IDH2* se podílejí také na etiopatogenezi juvenilního nádoru z buněk granulózy u těchto syndromů [5,18,21].

Ojedinele byl juvenilní nádor z buněk granulózy popsán také v souvislosti s jinými syndromy predispozice k nádorům, a to s Cowdenovým syndromem (gen *PTEN*), syndromem Li-Fraumeni (gen *TP53*) a syndromem *DICER1* (viz dále) [22,23]. Somatické mutace v „hot-spot“ oblastech genu *DICER1* byly zjištěny v některých případech juvenilního nádoru z buněk granulózy, nicméně definitivní souvislost mezi tímto nádorem a mutacemi genu *DICER1* je nutno potvrdit na větších souborech pacientů [5]. Vzhledem k tomu, že mutace v genu *DICER1* jsou časté u ovariálního nádoru ze Sertoliho-Leydigových buněk, je možné, že popsané případy juvenilního nádoru z buněk granulózy s mutací v tomto genu jsou ve skutečnosti chybně diagnostikované nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk [5,21].

Doporučení ke genetickému testování a preventivní opatření

U pacientek s juvenilním nádorem z buněk granulózy by fyzikální vyšetření mělo zahrnovat pátrání po enchondromatóze. Měl by být pravidelně sledován růst a pubertální vývoj [5]. U pacientek

se syndromy enchondromatózy je vhodné dispenzární gynekologické vyšetření 1krát ročně.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnóza juvenilního nádoru z buněk granulózy zahrnuje jiné gonadostromální nádory a malobuněčný karcinom vaječniku hyperkalcemického typu. Nejsnáze morfologicky zaměnitelným nádorem je adultní nádor z buněk granulózy a nádor ze Sertoliho-Leydigových buněk. U 30 % pacientek s juvenilním nádorem z buněk granulózy je nacházena somatická mutace v onkogenu *GSP*, nejčastěji p.R201C nebo p.R201H, která je spojena s horší prognózou [24]. U více než 60 % těchto nádorů byla zjištěna aktivující inframe duplikace v exonu 3 genu *AKT1* [25]. Naopak u adultních nádorů z buněk granulózy, extrémně vzácných u dětí, je v 95 % případů nacházena pro tento nádor specifická somatická missense mutace c.402C>G, p.C134W v genu *FOXL2* [26,27].

Pacientky s malobuněčným karcinomem vaječniku hyperkalcemického typu mohou mít hyperkalcemii, nemívají příznaky předčasné pseudopuberty nebo jiné hormonální manifestace a jejich nádory vykazují specifickou ztrátu exprese proteinu SMARCA4 [5].

Nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk

Charakteristika nádoru

Nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk jsou vzácné nádory ze skupiny gonadostromálních ovariálních nádorů (tab. 1). Obsahují Sertoliho a Leydigovy buňky, což jsou nezárodečné podpůrné buňky mužských gonád. Tyto nádory vznikají z primitivních buněk pregranulózy a představují pseudo-mušskou gonadální dysgenezi ovaria [28]. Tvoří asi 1–2 % dětských nádorů vaječníků a méně než 0,5 % všech ovariálních nádorů [28,29]. Ve více než 95 % jsou jednostranné, omezené na vaječník [28]. Byly popsány u žen ve věku od 2 do 75 let, ale většinou se vyskytují ve 2. nebo 3. dekádě života [30]. Podle WHO klasifikace jsou děleny na dobře, středně a špatně diferencované, a retiformní [4]; většinou jsou středně nebo špatně diferencované [28]. Poslední tři

podtypy mohou obsahovat ve 20 % heterologní prvky původem z endodermy nebo mezodermy, např. jaterní nebo gastrointestinální buňky, chrupavku nebo kosterní sval [31].

Pacientky s těmito nádory mají často hormonální příznaky spojené s nadměrnou produkcí androgenů, tedy projevy virilizace (amenorea, hirsutismus, hlubší hlas, zvětšení klitoris) [9,28]. Méně často jsou přítomny estrogenní příznaky v podobě předčasné pseudopuberty nebo poruch menstruace. Retiformní nádory se často vyvíjejí v mladším věku a nejsou tak často spojené s endokrinní manifestací. Stupeň diferenciace těchto nádorů koreluje s prognózou. Dobře diferencované nádory se obvykle chovají jako benigní, zatímco špatně diferencované mají maligní chování [5,30].

Sdružené genetické syndromy

Nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk mohou vznikat v rámci syndromu *DICER1*, který je způsoben zárodečnými mutacemi genu *DICER1*. Tento typ nádoru byl poprvé popsán v souvislosti s familiárním pleuropulmonálním blastomem v roce 2009 [32]. Pacienti se syndromem *DICER1* mají zvýšené riziko vývoje velmi specifických vzácných nádorů, které se manifestují obvykle v jakémkoli věku do 25 let. Nádory, které mohou u syndromu *DICER1* vzniknout, zahrnují multinodulární strumu, pleuropulmonální blastom, embryonální rhabdomyosarkom (cervikální/ovariální), cystický nefrom, meduloepiteliom řasnatého tělesa, diferencovaný karcinom štítné žlázy, anaplastický sarkom ledviny, gonadostromální ovariální nádor (nádor ze Sertoliho a Leydigových buněk, gynandroblastom), pineoblastom, blastom hypofýzy, meduloblastom/infratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, nádory ze zárodečných buněk, nazální chondromezenchymální hamartom [33,34]. Pleuropulmonální blastom, cystický nefrom a pituitární blastom vznikají predominantně ve věku do 6 let. Onemocnění štítné žlázy a některé nádory, např. cervikální embryonální rhabdomyosarkom a ovariální gonadostromální nádory mohou vznikat i ve věku mezi 40. a 50. rokem [33,35,36]. Může se

vyskytnout také Wilmsův tumor, intestinální juvenilní hamartomatózní polypy a neuroblastom [33,34,37], avšak u těchto nádorů není souvislost se syndromem DICER1 jednoznačná [36].

Nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk jsou nejčastější gynekologickou manifestací syndromu DICER1. U většiny středně nebo špatně diferencovaných forem tohoto nádoru lze detekovat zárodečné nebo somatické mutace v genu *DICER1*, na rozdíl od vzácných, dobře diferencovaných forem, kde tyto mutace detekovány nejsou (G/22). Středně nebo špatně diferencované nádory bez mutace v genu *DICER1* jsou většinou chybně klasifikované jiné nádorové typy [5,38].

Přítomnost zárodečných mutací v genu *DICER1* nemá na základě současných poznatků vliv na léčbu nebo přežití pacientek. Syndrom DICER1 má neúplnou penetranci. Penetrance je vyšší u žen z důvodu výskytu gynekologických nádorů a onemocnění štítné žlázy [36]. Kumulativní riziko onemocnění štítné žlázy charakteru multinodulární strumy bez narušení funkce žlázy, popř. vzácně papilárního karcinomu vzniklého sekundárně po chemoterapii, se odhaduje na 75 % u žen do věku 40 let [39,40]. Je odhadováno, že až 80 % mužů se zárodečnými mutacemi v genu *DICER1* je asymptomatických [36]. Mutace v genu *DICER1* mohou také vznikat *de novo*. Současný výskyt ovariálního nádoru ze Sertoliho-Leydigových buněk s karcinomem štítné žlázy je vysoce suspektní ze syndromu DICER1 [41].

Protein DICER je endoribonukleáza odpovědná za tvorbu zralých mikroRNA, které hrají důležitou roli v regulaci genové exprese pomocí represe syntézy proteinů. Pacienti se syndromem DICER1 mají obvykle ztrátové zárodečné mutace v genu *DICER1*, které ukončí čtecí rámec před koncem RNáza IIIb domény a vedou ke kompletní ztrátě funkce proteinu [42]. Současně bývá v nádorové tkáni zjišťována somatická missense mutace, nejčastěji v exonech 24 nebo 25 v jednom z pěti „hotspot“ kodonů (E1705, D1709, E1788, D1810, E1813) nacházejících se v oblasti pro RNáza IIIb doménu genu *DICER1* v pozici trans [43–45]. Existují také sporadické

Tab. 2. Doporučení ke sledování osob s predispozicí k syndromu DICER1 [34].

Plíce – screening pleuropulmonálního blastomu

- iničiální CT hrudníku ve věku 3–6 měsíců;
- CT hrudníku ve věku 2,5–3 roky;
- rentgen hrudníku každých 6 měsíců do 8 let věku;
- rentgen hrudníku ročně od 8 do 12 let věku.

Ledviny – screening cystického nefromu, anaplastického sarkomu ledviny, Wilmsova tumoru

- ultrazvukové vyšetření břicha každých 6 měsíců do 8 let;
- ultrazvukové vyšetření břicha ročně od 8 do 12 let.

Mozek – screening pineoblastomu a blastomu hypofýzy

- pravidelné sledování pomocí NMR je sporné, neboť tyto nádory jsou vzácné u syndromu DICER1 (výskyt pod 1 %);
- akutní NMR mozku v případě jakékoli intrakraniální patologie.

Gynekologické orgány – screening nádoru ze Sertoliho-Leydigových buněk, gynandroblastomu, cervikálního nebo ovariálního rhabdomyosarkomu

- 1–2krát ročně ultrazvukové vyšetření pánve od narození do dospělosti.

Štítná žláza – uzly ve štítné žláze, multinodulární struma, diferencovaný karcinom štítné žlázy

- ultrazvukové vyšetření štítné žlázy ve věku 8 let, při normálním nálezu poté 1krát za 3 roky.

Oko – meduloepiteliom řasnatého tělesa

- pacienta poučit o riziku a příznacích.

Nos – nazální chondromezenchymální hamartom

- pacienta poučit o riziku a příznacích;
- ORL vyšetření a nazální endoskopie v případě nazální obstrukce.

Gastrointestinální trakt – hamartomatózní polypy

- pacienta poučit o riziku a příznacích;
- příslušné vyšetření v případě příznaků z intestinální obstrukce.

CT – počítačová tomografie, NMR – nukleární magnetická rezonance, ORL – otorhinolaryngologické

případy se dvěma somatickými mutacemi v genu *DICER1* [5].

Nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk byly také popsány u mladých žen a dívek s Peutzovým-Jeghersovým syndromem [46,47], avšak kauzální souvislost těchto onemocnění není prozatím jednoznačná [5].

Doporučení ke genetickému testování a preventivní opatření

Všechny pacientky s nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk by měly být odeslány na genetické pracoviště za účelem vyšetření genu *DICER1* [5].

Pro pacienty se syndromem DICER1 byla v roce 2016 navržena na workshopu týkajícím se predispozice k dětským nádorům společnosti American Asso-

ciation for Cancer Research doporučení ke sledování, která jsou uvedena v tab. 2 [34].

Diferenciální diagnostika

Diagnóza nádorů ze Sertoliho-Leydigových buněk může být často obtížná, jednak pro jejich vzácnost a jednak pro širokou diferenciální diagnostiku. Morfologicky se tyto nádory mohou překrývat s jinými gonadostromálními nádory a imunohistochemie často jednotlivé typy nerozliší. Imunohistochemicky lze odlišit tyto nádory od endometroidního karcinomu. Retiformní forma může být morfologicky obtížně odlišitelná od serózních epiteliálních nádorů, které se však vyskytují v pozdějším věku a mají odlišný imunofenotyp [5].

Gonadální nádory s anulárními tubuly

Charakteristika nádoru

Gonadální nádory s anulárními tubuly jsou velmi vzácné, tvoří přibližně 1–2,3 % ovariálních gonadostromálních nádorů [5,48]. Hlavní komponenta těchto nádorů má přechodné morfolo- gické rysy mezi nádory z buněk granulózy a nádory ze Sertoliho buněk a může docházet k diferenciaci do jednoho z těchto dvou typů [49]. Byly popsány u žen ve věku od 5 do 57 let, přičemž méně než polovina se jich manifestuje ve věku pod 18 let. Většina nádorů je omezena na vaječník, jsou benigní a nedochází u nich k hormonální manifestaci [49,50]. Případy asociované s Peutzovým-Jeghersovým syndromem bývají velmi malé, často jen mikroskopicky detekovatelné, oboustranné, mnohočetné, s kalcifikacemi, klinicky benigní, pouze malá část se chová maligně s extraovariálním šířením. Sporadické případy bývají naopak obvykle jednostranné, rozsáhlé a symptomatické a ve 20 % se mohou chovat maligně a šířit se mimo vaječník [5,49,51].

Sdružené genetické syndromy

Přibližně 30–36 % případů gonadálního nádoru s anulárními tubuly se vyskytuje v souvislosti s Peutzovým-Jeghersovým syndromem způsobeným zárodečnými mutacemi genu *STK11* [49,52]. Peutzův-Jeghersův syndrom je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované mukokutánními melanocytárními lézemi, gastrointestinálními hamartomatózními polypy a zvýšeným rizikem rozvoje různých benigních a maligních nádorů (karcinom tenkého a tlustého střeva, jícnu, pankreatu, prsu) [5,53]. U pacientek s tímto syndromem mohou být diagnostikovány také jiné gynekologické nádory, např. ovariální gonadostromální nádory, adenokarcinom děložního čípku gastrického typu non-HPV (lidský papilomavirus) a mucinózní nádory v různých lokalizacích vč. ovarií. Muži s tímto syndromem mohou onemocnět velkobuněčným kalcifikujícím testikulárním nádorem ze Sertoliho buněk [54].

Zárodečné mutace genu *STK11* jsou detekovány u 80–90 % pacientů s kli-

nickými projevy Peutzova-Jeghersova syndromu, přičemž přibližně 25 % případů vzniká *de novo* [55]. V gonadálních nádorech s anulárními tubuly u pacientek s Peutzovým-Jeghersovým syndromem bývá detekována somatická ztráta heterozygotnosti v lokusu 19q13.1 [56].

Kumulativní riziko onemocnění nádorem vaječníku se pro ženu – nosičku patogenní mutace v genu *STK11* – odhaduje na 20 % ve věku 5–64 let, přičemž gonadální nádory s anulárními tubuly tvoří většinu těchto onemocnění [5,49].

Doporučení ke genetickému testování a preventivní opatření

Vzhledem k raritě gonadálního nádoru s anulárními tubuly je doporučováno, aby byly všechny dívky s tímto nádorem odeslány ke genetickému vyšetření a testovány na zárodečné mutace v genu *STK11*. V současnosti nejsou platná specifická doporučení pro sledování gonadálních nádorů u dětí s Peutzovým-Jeghersovým syndromem [5]. V souladu s platným doporučením České gynekologicko-porodnické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně a pojistným zdravotním plánem v ČR by mělo být prováděno preventivní gynekologické vyšetření vč. expertního ultrazvukového vyšetření od 15 let 1krát ročně.

Diferenciální diagnostika

Gonadální nádory s anulárními tubuly mají obvykle charakteristické morfolo- gické rysy a jejich diagnostika nebývá komplikovaná. Problémem může být jejich vzácnost. Diferenciální diagnostika zahrnuje jiné typy gonadostromálních nádorů, gonadoblastom a smíšený nádor ze zárodečných buněk – gonadostromální [49,57].

Nádory ze Sertoliho buněk

Charakteristika nádoru

Nádory ze Sertoliho buněk tvoří méně než 5 % gonadostromálních nádorů a většinou vznikají u žen v reprodukčním věku, průměrný věk onemocnění je 30 let. Přibližně šestina případů vzniká prepubertálně [58]. U těchto nádorů často dochází k hormonální manifestaci, obvykle androgenní [57,58]. Nádory ze

Sertoliho buněk jsou většinou nádory omezené na vaječník a mají vynikající prognózu s nízkým rizikem rekurence. Byl popsán vzácný, na lipidy bohatý a oxyfilní podtyp těchto nádorů [59].

Sdružené genetické syndromy

Podle některých studií až 10 % nádorů ze Sertoliho buněk, zejména na lipidy bohatý a oxyfilní podtyp, může vznikat v souvislosti s Peutzovým-Jeghersovým syndromem (viz výše) [5,60].

Doporučení ke genetickému testování a preventivní opatření

Je vhodné, aby ke genetickému vyšetření a testování na zárodečné mutace v genu *STK11* byly odeslány dívky s ovariálním nádorem ze Sertoliho buněk, kdy se jedná o na lipidy bohatý nebo oxyfilní podtyp nádoru a/nebo v jejichž osobní či rodinné anamnéze jsou přítomny také další příznaky charakteristické pro Peutzův-Jeghersův syndrom [5]. Doporučení ke sledování je obdobné jako u gonadálních nádorů s anulárními tubuly.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika nádorů ze Sertoliho buněk je široká a zahrnuje jiné gonadostromální nádory (nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk, adultní nádor z buněk granulózy, gonadální nádory s anulárními tubuly), endometroidní karcinom, karcinoid a různé metastatické adenokarcinomy [58]. Správnou diagnózu umožňuje imunohistochemické vyšetření na různé markery [5].

Nádory ze zárodečných buněk

Charakteristika nádoru

Maligní nádory ze zárodečných buněk tvoří 75 % ovariálních nádorů, které vznikají v prvních 2 dekádách života, a 15 % malignit u adolescentek ve věku 15–19 let [5].

Jsou heterogenní skupinou nádorů, které vznikají z pluripotentních primordiálních zárodečných buněk a zahrnují teratom (zralý a nezralý), choriokarcinom, nádor ze žlutkového váčku, dysgerminom, embryonální karcinom a smíšené podtypy (tab. 1). Výskyt jednotlivých podtypů nádorů ze zárodečných buněk je věkově specifický [3].

Teratomy (většina z nich jsou zralé teratomy) jsou nejčastější, po nich následuje dysgerminom a nádor ze žlutkového váčku [61]. Gonadoblastom je smíšený nádor ze zárodečných buněk – gonadostromální, který téměř vždy vzniká v dysgenetických gonádách s přítomností chromozomu Y [62]. Manifestuje se obvykle ve 2. dekádě, ale byly popsány případy v časném kojeneckém věku [63,64]. Je prekurzorovou lézí pro invazivní nádory. V 50–60 % případů dojde k maligní transformaci, nejčastěji do dysgerminomu, popř. nádoru ze žlutkového váčku, seminomu, nezralého teratomu, embryonálního karcinomu nebo choriokarcinomu [64–66].

Ovariální nádory ze zárodečných buněk se nejčastěji manifestují jako hmatný tumor s bolestí břicha a až v 10 % se projeví jako náhlá příhoda břišní v důsledku torze, krvácení nebo ruptury [67]. U některých podtypů může být zvýšená hladina β lidského choriového gonadotropinu (β HCG), α -fetoproteinu, CA125, laktátdehydrogenázy (LDH), karcinoembryonálního antigenu (CEA) nebo hladiny kalcia [68]. Maligní nádory ze zárodečných buněk jsou dobře léčitelné s 89–98% přežitím [5,61].

Sdružené genetické syndromy

Předpokládá se, že většina případů gonadoblastomu s potenciálem maligní transformace do dysgerminomu vzniká na podkladě gonadální dysgeneze [5]. Zvýšené riziko vzniku nádorů v dysgenetických gonádách mají zejména pacienti s gonadální dysgenézí nesoucí chromozom Y nebo materiál chromozomu Y [66,69–72].

Gonadální dysgeneze neboli defektní vývoj gonád (ovarií nebo varlat) vzniká jako důsledek strukturálních nebo numerických anomálií pohlavních chromozomů nebo mutací v genech, které se uplatňují při diferenciaci gonád [72,73].

Dysgenetické gonády jsou charakterizovány variabilním stupněm nezralosti a dysfunkce, která se může manifestovat somatickými anomáliemi a různým stupněm nejednoznačnosti genitálu. Gonadální dysgenезi je možné klasifikovat jako čistou nebo smíšenou v závislosti na genetické příčině a morfologii gonád [72,74].

Čistá gonadální dysgeneze

U čisté gonadální dysgeneze (alternativní názvy kompletní gonadální dysgeneze; 46,XY porucha sexuální diferenciace; Swyerův syndrom) nedochází k testikulární diferenciaci a v důsledku absence steroidních hormonů se jedinec vyvíjí pasivně ženským směrem. Jedná se fenotypově o ženy s karyotypem 46,XY, přičemž jsou přítomné oboustranné lištvivé gonády, děloha, vejcovody, pochva a ženské zevní genitálie. V důsledku nefunkčních gonád dochází k hypergonadotropnímu hypogonadizmu [72]. Pacientky mají primární amenorheu, nedochází k vývoji prsních žláz, axilární a pubické ochlupení chybí nebo je sporé [75]. Někteří pacienti mohou mít opožděný psychomotorický vývoj, snížené IQ, obtíže s učením a určitý kognitivní deficit [76,77]. Incidence syndromu je 1/80–100 tisíc narozených [64,76–78]. Příčinou jsou mutace v genu *SRY* (z angl. „sex-determining gene on Y-chromosome“; typ SRXY1, z angl. „46,XY sex reversal“) nebo v dalších genech lokalizovaných na chromozomu X nebo autozomech (geny *NROB1*, *NR5A1*, lokus 9p24.3, *CBX2*, *MAP3K1*, *DHH*, *AKR1C2*, *ZFPM2*, *XYSR*, tj. typy SRXY2 – 10), v důsledku čehož dojde k selhání vývoje varlat [72,79]. Mutace nebo delece genu *SRY* jsou odpovědné za 10–20 % případů čisté formy 46,XY gonadální dysgeneze [80–82]. Přesto přibližně polovina případů zůstává neobjasněna [77,79,83]. Riziko vzniku malignity se v případě čisté 46,XY gonadální dysgeneze uvádí 37,5–45 %. U pacientů s gonadální malignitou se ve 22–66 % jedná o dysgerminom [72]. Většina případů gonadoblastomu nebo dysgerminomu je diagnostikována v době diagnózy XY čisté gonadální dysgeneze, což je obvykle v adolescenci, ačkoli někdy může malignita vzniknout u dětí [72].

Smíšená gonadální dysgeneze

U smíšené gonadální dysgeneze (alternativní název parciální gonadální dysgeneze) dochází k nekompletnímu vývoji varlat s následnou anomálií genitálu různé závažnosti, která závisí na stupni testikulární funkce. Mohou být přítomna oboustranná dysgenetická varlata nebo unilaterální lištvivá gonáda a kontra-

laterální dysgenetické varle, vzácně se může vyskytnout dysgenetické varle nebo lištvivá gonáda na jedné straně a normální funkční varle na straně druhé [72].

Jedná se buď o důsledek aneuploidii pohlavních chromozomů, nebo mohou být příčinou syndromy způsobené zárodečnými mutacemi strukturních genů *SOX9*, *WT1* a *ATRX* nebo parciální delecí chromozomální oblasti 11p13 a charakterizované specifickými extragonadálními nálezy [72].

Nejčastějším karyotypem u smíšené gonadální dysgeneze je 45,X/46,XY. Může však být přítomen také karyotyp 46,XY, 45X/47,YYY nebo jiné formy mozaicismu zahrnující chromozom Y [72]. Fenotypově se může jednat o ženy se syndromem Turnerové, ženy s nejednoznačnými genitáliemi, muže s hypovirilizací nebo normální muže. Klinické příznaky syndromu Turnerové zahrnují lymfédem rukou a nohou po narození, poruchu růstu, širokou kožní řasu v oblasti krku, nízkou vlasovou hranici, opožděnou pubertu, mohou být přítomny srdeční vady, zejména koarktace aorty nebo anomálie aortální chlopně u fenotypově žen s dělohou, ženskými zevními genitáliemi a dysgenetickými gonádami, hypergonadotropním hypogonadizmem a opožděnou pubertou [84]. U pacientek se syndromem Turnerové, které jsou z genetického hlediska mozaikami se zastoupením genetického materiálu chromozomu Y (např. mozaicismus 45,X/46,XY), se uvádí riziko vzniku nádorů ze zárodečných buněk (zejména gonadoblastomu) 2,2–50 % [72]. Pacientky se syndromem Turnerové bez materiálu chromozomu Y riziko vzniku gonadoblastomu nemají [85]. U některých pacientek však nemusí být materiál chromozomu Y detekovatelný pomocí karyotypu, ale může být zachycen citlivějšími molekulárně genetickými metodami [86].

Kampomelická dysplazie je autozomálně dominantně dědičný syndrom charakterizovaný těžkou malformací skeletu s malým vzrůstem, ohnutím dlouhých tubulárních kostí zejména dolních končetin, hypoplastickými lopatkami a poruchou mineralizace hrudních pediklů, způsobený zárodečnými muta-

cemí genu *SOX9* [72,79,87]. Syndrom je často letální během prvního roku života v důsledku respirační insuficience způsobené malou velikostí hrudníku a tracheo-bronchiální hypoplazií [87]. Absence genu *SOX9* a oblasti jeho zesilovače nebo missense mutace v tomto genu mohou být spojeny se 46,XY poruchou sexuální diferenciace s variabilním stupněm gonadální dysgeneze a zvýšeným rizikem gonadoblastomu a maligních nádorů, neboť gen *SOX9* hraje důležitou roli v sexuální diferenciaci [82,88]. Byl popsán také případ gonadoblastomu v terénu XY gonadální dysgeneze s karpomelicou dysplazií způsobený chromozomální translokací 46,XY,t(2;17)(p15;q24.2), kdy místo zlomu na chromozomu 17q se nacházelo mimo oblast známého zesilovače genu *SOX9* [89].

Frasierův a Denys-Drashův syndrom jsou charakterizovány predispozicí k steroid-rezistentní progresivní nefropatii, poruše sexuální diferenciace se zvýšeným rizikem rozvoje gonadálních nádorů (zejména gonadoblastomu) a Wilmsova nádoru [90]. Jsou způsobeny zárodečnou mutací genu *WT1*. Gen *WT1* je nádorový supresor, který kóduje transkripční faktor se zinkovými prsty podílející se na regulaci časného gonadálního a renálního vývoje [5,91,92]. Jako důsledek dvou alternativních sestřihových míst v exonech 5 a 9 vznikají čtyři různé izoformy proteinu WT1. Sestřih ve druhém alternativním místě, tj. exonu 9, má velký biologický význam, vede k zařazení tří aminokyselin, lyzinu, treoninu a serinu (KTS), čímž vzniká KTS-pozitivní izoforma, na rozdíl od KTS-negativní izoformy, která tyto tři aminokyseliny neobsahuje. Přesný poměr KTS-pozitivní a KTS-negativní izoformy je zřejmě klíčový pro normální funkci proteinu WT1 [93].

Zárodečné missense mutace v exonech 8 a 9 genu *WT1*, které kódují zinkový prst 2 a 3, vedou ke ztrátě regulační funkce proteinu s následnými abnormalitami vývoje glomerulů a gonadální diferenciace v rámci Denys-Drashova syndromu [94]. Většina případů tohoto syndromu je způsobena jednou nebo dvěma missense mutacemi lokalizovanými v exonu 9: c.1180C>T (p.Arg394Trp) nebo c.1186G>A (p.Asp396Asn) [94,95].

Mutace, které narušují druhé donorové alternativní místo sestřihu intronu 9 (zejména c.1432+4C>T, dříve IVS9+4C>T) genu *WT1*, vedou ke změně normálního poměru KTS-pozitivní / KTS-negativní izoformy z 2 : 1 na 1 : 2, což vede k abnormalitám vývoje glomerulů a gonadální diferenciace v rámci Frasierova syndromu [5,96]. Naproti tomu parciální delece chromozomální oblasti 11p13, která zahrnuje geny *PAX6* a *WT1*, je příčinou syndromu WAGR (Wilmsův tumor, aniridie, anomálie urogenitálního systému, mentální retardace), který je charakterizován strukturálními abnormalitami močového systému bez nefropatie [97].

Frasierův syndrom je charakterizován pomalu progredující glomerulopatií s rozvojem nefrotického syndromu často v 1. dekádě života a s renálním selháním v důsledku nespecifické fokální a segmentální glomerulární sklerózy ve 2. nebo 3. dekádě [98–101]. Tito pacienti mají gonadální dysgenezi s lištovitými gonádami. Frekvence jednostranného nebo oboustranného gonadoblastomu u těchto pacientů je uváděna 37–60 % [93,98–100]. Byli popsáni pacienti s Frasierovým syndromem, u nichž došlo k rozvoji dysgerminomu, přičemž některé tyto nádory měly gonadoblastomovou komponentu [5,101].

Ezaki et al navrhli klasifikaci Frasierova syndromu založenou na karyotypu a fenotypu pacientů [93]. Nejčastější je typ 1, při němž jsou pacienti fenotypově ženy s karyotypem 46,XY, mají normální ženské zevní genitálie a lištovité gonády [93]. U tohoto typu jsou gonadální nádory popisovány v 67 % [96]. Pacienti s typem 2 mají predominantně mužský fenotyp s karyotypem 46,XY; v literatuře bylo prozatím popsáno kolem 10 pacientů [93]. Tito pacienti mají obvykle hypospadii a nesestouplá varlata [102,103]. U typu 2 jsou gonadální nádory popisovány v 37,5 % [96]. V případě typu 3 se jedná o fenotypově ženy s karyotypem 46,XX. Gonadální nádory se u těchto pacientek nevyskytují [93]. Wilmsův tumor není u Frasierova syndromu častý [96].

Denys-Drashův syndrom je charakterizován nefrotickým syndromem s časným počátkem vzniku a progresí do renálního selhání, mužským pseudohermafroditizmem a rizikem rozvoje

Wilmsova tumoru [90]. Wilmsův tumor je nejčastější malignitou pozorovanou u pacientů s tímto syndromem. Jednostranné nebo oboustranné gonadoblastomy vznikají u 4 % pacientů, typicky mezi 1. a 3. rokem věku [90,104]. Gonadoblastom, Wilmsův tumor a onemocnění renálního parenchymu se většinou vyvíjejí časně, s průměrným věkem manifestace 1,7 roku pro nádory a 1,4 roku pro onemocnění ledvin [90].

Syndrom WAGR bývá také diagnostikován u dětských pacientek s ovariálním gonadoblastomem. Bývá však zodpovědný za menší část případů než Frasierův nebo Denys-Drashův syndrom [105].

Při diagnóze gonadoblastomu jsou osobní anamnéza Wilmsova nádoru, onemocnění renálního parenchymu, aniridie nebo anomálie urogenitálního systému vysoce podezřelé z poškození genu *WT1*. Vzhledem k vzácnosti familiárních poruch genu *WT1* nemusí být rodu anamnéza nápomocná [106].

Vzácný syndrom α -talasemie / X-vázané mentální retardace je charakterizován mentální retardací, často spojenou s α -talasemií a gonadálními abnormalitami charakteru nesestouplých varlat, testikulární dysgeneze a nejednoznačnými zevními genitáliemi [79,107,108]. Je způsoben zárodečnými mutacemi genu *ATRX* [107,108]. V souvislosti s tímto syndromem však není v literatuře popsán případ malignity.

U ovariálních nádorů ze zárodečných buněk jiných než gonadoblastom není spojení se syndromy dědičné predispozice k nádorům jasné. Byly popsány familiární případy ovariálních nádorů ze zárodečných buněk, např. benigních teratomů, ale kauzální geny nebyly zjištěny [109]. Anekdoticky byly popsány případy ovariálních nádorů ze zárodečných buněk v kontextu různých syndromů, jednoznačná souvislost však není prokázána [5].

Diferenciální diagnostika

Zralé teratomy jsou obvykle snadno diagnostikovány. Diferenciální diagnostika jiných morfologických podtypů může zahrnovat široké spektrum dalších zhoubných i nezahubných nádorů vaječníků [5].

Doporučení ke genetickému testování a preventivní opatření

U pacientů s podezřením na 46,XY gonadální dysgenezi by mělo být mimo jiné provedeno genetické vyšetření vzhledem k vysokému riziku maligní transformace buněk v dysgenetické gonádě a za účelem zjištění příčiny onemocnění. Posloupnost laboratorních genetických vyšetření, která by měla být indikována, je uvedena v tab. 3. Při přítomnosti chromozomu Y je u asymptomatických pacientek indikována oboustranná profylaktická gonadektomie se salpingektomií a ponecháním dělohy pro případný budoucí embryotransfer. Obdobně je postupováno u pacientek s diagnostikovaným jednostranným gonadoblastomem či maligním nádorem v nízkém stadiu. Neradikální konzervativní způsob operace charakteru „fertility sparing surgery“ je indikován také u pokročilých a metastatických nádorů. U těchto stadií následuje systémová chemoterapie, která je vysoce účinná vzhledem k velmi dobré chemosenzitivitě onemocnění [110]. Toto doporučení se týká také karpomelické dysplazie, Denys-Drashova a Frasierova syndromu, s výjimkou Frasierova syndromu typu 3 [5,93].

Malobuněčný karcinom vaječnicku hyperkalcemického typu

Charakteristika nádoru

Malobuněčný karcinom vaječnicku hyperkalcemického typu je vzácný agresivní nádor, který je obvykle diagnostikován u mladých žen ve 2. nebo 3. dekádě života [111]. Je často doprovázen paraneoplastickou hyperkalcemií [112]. Jedná se o jednotku spadající do skupiny malobuněčných neuroendokrinních karcinomů s výskytem v jiných anatomických lokalizacích [113]. Přes jeho vzácnost je jedná o nejčastější nediferencovaný ovariální nádor u žen ve věku pod 40 let. Byl pozorován ve věku od 14 měsíců do 56 let, s průměrným věkem diagnózy 24 let [5,112,114–116]. Jedná se o extrémně agresivní onemocnění, u 65 % pacientek dochází k relapsu onemocnění po primární léčbě. Dlouhodobé přežití je 33–55 % pro časná stadia onemocnění a 0–30 % pro pokročilá stadia onemocnění [116,117]. Vzhledem k agresivní povaze nádorů je stanovení

Tab. 3. Doporučená genetická vyšetření u pacientů s čistou nebo smíšenou gonadální dysgenezí [72].

1. Karyotyp a array CGH / SNP array.
2. Průkaz přítomnosti genu *SRY* metodou FISH nebo molekulárně geneticky.*
3. Sekvence genů *SRY*, *NSSA1* a *DHH*.**
4. Testování duplikace genu *NROB1*.**
5. U čisté formy vyloučení vzácných příčin – vyšetření delece v lokusu 9p24.3, sekvenace genů *CBX2* a *MAP3K1*.**
6. U smíšené formy, pokud jsou přítomny specifické klinické syndromické rysy při fyzikálním vyšetření, měla by být provedena sekvenace těchto genů:**
 - *SOX9*, jsou-li u pacienta přítomny známky karpomelické dysplazie;
 - *WT1*, jsou-li příznaky charakteristické pro Denysův-Drashův nebo Frasierův syndrom (delece způsobující syndrom WAGR je zachycena metodou array CGH / SNP array);
 - *ATRX*, jsou-li známky syndromu α -thalasemie / X-vázané mentální retardace.

* U pacientek se syndromem Turnerové je toto vyšetření nutné k vyloučení kryptického mozaicismu s chromozomem Y.

** V souvislosti s rozvojem sekvenace nové generace lze v dnešní době doporučit testování panelu genů asociovaných s gonadální dysgenezí, který zahrnuje všechny kauzální geny; z metody lze získat informaci jak o bodových patogenních mutacích, tak o velkých delecích a duplikacích; pro detekci delecí nebo duplikací genů lze také použít metodu array CGH/SNP array, popř. MLPA.

CGH – komparativní genomová hybridizace, SNP – jednonukleotidový polymorfismus, FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace, syndrom WAGR – Wilmsův tumor, aniridie, anomálie urogenitálního systému, mentální retardace; MLPA – metoda amplifikace mnohočetných sond závislá na jejich ligaci

správné diagnózy zásadní. V současnosti probíhají klinické studie s novými léčivými charakteru inhibitorů H3K27 histon metyltransferázy EZH2, např. tazemetostat a ponatinibu [118,119].

Sdružené genetické syndromy

Malobuněčný karcinom vaječnicku hyperkalcemického typu je způsoben ztrátovými mutacemi v genu *SMARCA4*. Gen *SMARCA4* je nádorový supresorový gen, který kóduje protein, jenž se podílí na remodelaci chromatinu [120,121]. Somatická nebo zárodečná ztrátová patogenní mutace v genu *SMARCA4* je zjišťována v 91,5 % těchto nádorů [113]. V tkáni nádoru bývají inaktivovány obě alely genu *SMARCA4*, jedna v důsledku zárodečné mutace a druhá v důsledku somatické mutace, nebo obě v důsledku somatické mutace [122,123]. Přibližně 50 % pacientek nese zárodečnou mutaci [113,124]. Mutace v genu *SMARCA4* byly detekovány v 7 % ovariálních nádorů jiných histologických typů,

což vedlo k reklasifikaci na malobuněčný karcinom vaječnicku hyperkalcemického typu [113].

Již dříve byla známa souvislost mezi zárodečnými ztrátovými mutacemi genů *SMARCB1* a *SMARCA4* a predispozicí k rozvoji rhabdoidních tumorů; jedná se o syndromy predispozice k rhabdoidním nádorům 1 (5–15 % případů) a 2 (85–95 % případů) [125,126]. Rhabdoidní nádory mohou vznikat v jakékoli lokalizaci. V centrálním nervovém systému jsou označovány jako atypické teratoidní/rhabdoidní nádory a 50 % jich vzniká v mozečku. Nádory vzniklé v extrakraniálních lokalizacích jsou označovány jako maligní rhabdoidní nádory [127,128]. Mohou vznikat v ledvinách, v oblasti hlavy a krku, paravertebálních svalech, játrech, močovém měchýři, mediastinu, retroperitoneu, pánvi a srdci. Jedná se o špatně diferencované, vysoce agresivní nádory s výskytem nejčastěji u kojenců a batolat do 3 let věku. Vzácněji mohou vznikat později v dět-

ském věku či mladé dospělosti [79,128]. Rhabdoidní nádory na podkladě mutací genu *SMARCA4* nebyly pozorovány u pacientů starších 46 let [129]. Jedinci trpící syndromem predispozice k rhabdoidním nádorům obvykle onemocní ve věku méně než 12 měsíců synchronními rhabdoidními nádory s velmi agresivním klinickým chováním [128]. Malobuněčný karcinom vaječniku hyperkalcemického typu je morfoloicky podobný rhabdoidním nádorům. Je zvažováno, že by mohl být součástí spektra extrakraniálních rhabdoidních nádorů [124].

Ženy nosičky patogenních mutací v genu *SMARCA4* jsou ve zvýšeném riziku vzniku malobuněčného karcinomu vaječniku hyperkalcemického typu, ale pravděpodobně také rhabdoidních nádorů [5]. Jedná se obvykle o pacientky s negativní rodinnou anamnézou malobuněčného karcinomu vaječniku hyperkalcemického typu nebo rhabdoidních nádorů, které mutaci zdědily od svého otce [5,130]. Mutace může také vzniknout *de novo*. Penetrance těchto mutací je neznámá [5].

Zatímco příčinou malobuněčného karcinomu vaječniku jsou ztrátové mutace v genu *SMARCA4*, missense mutace v tomto genu jsou příčinou syndromu Coffin-Siris [131]. Syndrom Coffin-Siris je dědičný autozomálně dominantně, ale obvykle vzniká v důsledku mutací *de novo*. Jeho hlavní klinické znaky zahrnují mentální deficit, hypotonii, poruchu příjmu potravy, hypertrichózu, typickou faciální stigmatizaci, volné klouby a poruchu vývoje nehtů [132,133]. Není přítomna predispozice k nádorovým onemocněním. Nicméně byl popsán případ pacientky s *de novo* nonsense variantou v genu *SMARCA4*, která měla příznaky syndromu Coffin-Siris, mikroftalmii a malobuněčný karcinom vaječniku hyperkalcemického typu ve 13 letech [134].

Doporučení ke genetickému testování a preventivní opatření

Vzhledem k vysokému záhytu zárodečných mutací v genu *SMARCA4* doporučujeme u všech patientek s tímto nádorem genetickou konzultaci a testování genu [124]. Ačkoli lze doporučit prediktivní testování příbuzným, si-

tuaci komplikuje neznámá penetrance onemocnění.

V současnosti nejsou dostupná oficiální doporučení pro ženy nosičky mutací ve *SMARCA4*. Účinnou prevencí by jistě byla oboustranná adnexektomie [135], ale bez známé penetrance je obtížné stanovit optimální věk pro toto opatření. Účinnost sledování není známá.

Lze doporučit gynekologické vyšetření vč. transvaginálního ultrazvuku 2–3krát ročně a vyšetření markerů CA125 a LDH 2krát ročně. Elevace obou markerů byla popsána u tohoto typu nádoru, ačkoli u markeru CA125 nejsou hodnoty tak vysoké jako u epitelálních nádorů ovaria [119,136].

Co se týče doporučení ke sledování zdravých osob se syndromy predispozice k rhabdoidním nádorům, opět nejsou k dispozici oficiální doporučení. U pacientů s mutacemi genu *SMARCB1*, kteří již rhabdoidním nádorem mozku nebo extrakraniální oblasti onemocněli, je doporučováno v 1. roce věku fyzikální a neurologické vyšetření 1krát měsíčně, ultrazvukové vyšetření hlavy 1krát měsíčně (po uzavření velké fontanely nukleární magnetická rezonance (NMR) hlavy 1krát za 2–3 měsíce), ultrazvukové vyšetření břicha a pánve nejlépe 1krát měsíčně (max. 1krát za 2–3 měsíce). A dále od 1. roku do 4.–5. roku věku NMR mozku, páteře a celého těla každé 3 měsíce. Po 4.–5. roce 2krát ročně fyzikální vyšetření s cíleným vyšetřením zobrazovacími metodami zaměřeným na symptomatologické oblasti. U missense variant v genu *SMARCB1* se screening nedoporučuje s ohledem na nízké riziko vzniku nádorů [128].

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnóza je široká a zahrnuje adultní a juvenilní nádor z buněk granulózy, nádory ze zárodečných buněk, endometriální stromální sarkomy, maligní melanom, primární a metastatický malobuněčný neuroendokrinní karcinom a různé nádory z malých kulatých modrých buněk. Pro stanovení správné diagnózy je často nutné zhodnocení expertním patologem [5]. Mutace genu *SMARCA4* jsou provázeny ztrátou exprese proteinu *SMARCA4* v 97 %

případů a imunohistochemické barvení na *SMARCA4* je velmi přínosné v diagnostice onemocnění [137].

Závěr

Ovariální nádory u dětí a adolescentek jsou vzácné a je vždy nutné zvažovat možnou gonadální dysgenezi či některý ze syndromů dědičné predispozice k nádorům. Problematika vyžaduje mezioborový přístup s důrazem na pečlivou rodinnou a osobní anamnézu, precizní klinické vyšetření a diferenciální diagnostiku s dobrou znalostí syndromů, kompletní předoperační screening vč. vyšetření hormonálního spektra, onkologických markerů, karyotypizace a zobrazovacích metod.

Diagnostika souvislosti ovariálních nádorů dětského a adolescentního věku s hereditárními nádorovými syndromy je komplikována složitostí patologické diagnostiky těchto nádorů. Zásadním bodem je totiž stanovení správného histologického typu nádoru patologem. Vzhledem k raritě těchto onemocnění a morfoloickému překryvu mezi jednotlivými typy ovariálních nádorů může dojít ke stanovení nesprávné histologické diagnózy. V důsledku toho pak nejenže nemůže být správně diagnostikován příslušný syndrom, ale může to vést k neadekvátní péči o pacientku. Proto je u dětských ovariálních nádorů vhodné expertní patologické vyšetření a stanovení specifických imunohistochemických markerů nebo molekulárně genetické testování pro stanovení správné diagnózy. V literatuře jsou většinou popsány jednotlivé případy nebo malé soubory patientek s těmito onemocněními. Opět je zapotřebí mít na paměti, že u vzácných případů nádorů publikovaných v souvislosti s konkrétním syndromem predispozice k nádorům nemusí být správně stanoven histologický typ nádoru. Postupné shromáždění informací o větších souborech patientek umožní upřesnění rizik a stanovení klinických doporučení pro sledování patientek s těmito nádorovými syndromy [5]. S rozvojem nových molekulárně genetických metod lze očekávat, že budou odhaleny další geny způsobující vznik těchto onemocnění.

1. Literatura

1. Heo SH, Kim JW, Shin SS et al. Review of ovarian tumors in children and adolescents: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2014; 34(7): 2039–1055. doi: 10.1148/rgrg.347130144.
2. Skinner MA, Schlatter MG, Heifetz SA et al. Ovarian neoplasms in children. *Arch Surg* 1993; 128(8): 849–853.
3. Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent germ cell tumors in the United States, 1975–2006. *Cancer* 2010; 116(20): 4882–4891.
4. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS et al (eds). WHO classification of tumours of female reproductive organs. WHO Classification of Tumours. 4. ed. Lyon: IARC 2014.
5. Goudie C, Witkowski L, Vairy S et al. Paediatric ovarian tumours and their associated cancersusceptibility syndromes. *J Med Genet* 2018; 55(1): 1–10. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104926.
6. Schultz KA, Sencer SF, Messinger Y et al. Pediatric ovarian tumors: a review of 67 cases. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(2): 167–173. doi: 10.1002/pbc.20233.
7. Wu H, Pangas SA, Eldin KW et al. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathologic study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30(1): 138–143. doi: 10.1016/j.jpjag.2016.09.008.
8. Auguste A, Bessière L, Todeschini AL et al. Molecular analyses of juvenile granulosa cell tumors bearing AKT1 mutations provide insights into tumor biology and therapeutic leads. *Hum Mol Genet* 2015; 24(23): 6687–6698. doi: 10.1093/hmg/ddv373.
9. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003; 21(12): 2357–2363. doi: 10.1200/JCO.2003.05.038.
10. Tamimi HK, Bolen JW. Enchondromatosis (Ollier's disease) and ovarian juvenile granulosa cell tumor. *Cancer* 1984; 53(7): 1605–1608.
11. Vaz RM, Turner C. Ollier disease (enchondromatosis) associated with ovarian juvenile granulosa cell tumor and precocious pseudopuberty. *J Pediatr* 1986; 108(6): 945–947.
12. Tanaka Y, Sasaki Y, Nishihira H et al. Ovarian juvenile granulosa cell tumor associated with Maffucci's syndrome. *Am J Clin Pathol* 1992; 97(4): 523–527. doi: 10.1093/ajcp/97.4.523.
13. Herget GW, Strohm P, Rottenburger C et al. Insights into enchondroma, enchondromatosis and the risk of secondary chondrosarcoma. Review of the literature with an emphasis on the clinical behaviour, radiology, malignant transformation, and the follow up. *Neoplasma* 2014; 61(4): 365–378. doi: 10.4149/neo_2014_046.
14. Burgetova A, Matejovsky Z, Zikan M et al. The association of enchondromatosis with malignant transformed chondrosarcoma and ovarian juvenile granulosa cell tumor (Ollier disease). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56(2): 253–257. doi: 10.1016/j.tjog.2017.02.002.
15. Tan CL, Vellayappan B, Wu B et al. Molecular profiling of different glioma specimens from an Ollier disease patient suggests a multifocal disease process in the setting of IDH mosaicism. *Brain Tumor Pathol* 2018; 35(4): 202–208. doi: 10.1007/s10014-018-0327-y.
16. Leyva-Carmona M, Vázquez-López MA, Lendinez-Molinós F. Ovarian juvenile granulosa cell tumors in infants. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31(4): 304–306. doi: 10.1097/MPH.0b013e318196a70e.
17. Gell JS, Stannard MW, Ramnani DM et al. Juvenile granulosa cell tumor in a 13-year-old girl with enchondromatosis (Ollier's disease): a case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1998; 11(3): 147–150.
18. Amary MF, Damato S, Halai D et al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. *Nat Genet* 2011; 43(12): 1262–1265. doi: 10.1038/ng.994.
19. Akiyama M, Yamaoka M, Mikami-Terao Y et al. Somatic mosaic mutations of IDH1 and NPM1 associated with cup-like acute myeloid leukemia in a patient with Maffucci syndrome. *Int J Hematol* 2015; 102(6): 723–728. doi: 10.1007/s12185-015-1892-z.
20. Kenny SL, Patel K, Humphries A et al. Ovarian cellular fibroma harbouring an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation in a patient with Ollier disease: evidence for a causal relationship. *Histopathology* 2013; 62(4): 667–670. doi: 10.1111/his.12054.
21. Foulkes WD, Gore M, McCluggage WG. Rare non-epithelial ovarian neoplasms: Pathology, genetics and treatment. *Gynecol Oncol* 2016; 142(1): 190–198. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.005.
22. Plon SE, Pirics ML, Nuchtern J et al. Multiple tumors in a child with germ-line mutations in TP53 and PTEN. *N Engl J Med* 2008; 359(5): 537–539. doi: 10.1056/NEJMc0800627.
23. Schultz KA, Pacheco MC, Yang J et al. Ovarian sex cord-stromal tumors, pleuropulmonary blastoma and DICER1 mutations: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Gynecol Oncol* 2011; 122(2): 246–50. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.03.024.
24. Kalfa N, Ecochard A, Patte C et al. Activating mutations of the stimulatory protein in juvenile ovarian granulosa cell tumors: a new prognostic factor? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1842–1847. doi: 10.1210/jc.2005-2710.
25. Bessière L, Todeschini AL, Auguste A et al. A hot-spot of in-frame duplications activates the oncoprotein AKT1 in juvenile granulosa cell tumors. *EBioMedicine* 2015; 2(5): 421–431. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.03.002.
26. Shah SP, Köbel M, Senz J et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 2009; 360(26): 2719–2729. doi: 10.1056/NEJMoa0902542.
27. Fuller PJ, Leung D, Chu S. Genetics and genomics of ovarian sex cord-stromal tumors. *Clin Genet* 2017; 91(2): 285–291. doi: 10.1111/cge.12917.
28. Gui T, Cao D, Shen K et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol* 2012; 127(2): 384–389. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.114.
29. Pommert L, Bradley W. Pediatric gynecologic cancers. *Curr Oncol Rep* 2017; 19(7): 44. doi: 10.1007/s11912-017-0604-7.
30. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9(8): 543–569.
31. Horta M, Cunha TM, Marques RC et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with heterologous elements of gastrointestinal type associated with elevated serum alpha-fetoprotein level: an unusual case and literature review. *J Radiol Case Rep* 2014; 8(11): 30–41. doi: 10.3941/jrcr.v8i11.2272.
32. Hill DA, Ivanovich J, Priest JR et al. Germline DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009; 325(5943): 965. doi: 10.1126/science.1174334.
33. Slade I, Bacchelli C, Davies H et al. DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet* 2011; 48(4): 273–278. doi: 10.1136/jmg.2010.083790.
34. Schultz KA, Rednam SP, Kamihara J et al. PTEN, DICER1, FH and their associated tumor susceptibility syndromes: clinical features, genetics and surveillance recommendations in childhood. *Clin Cancer Res* 2017; 23(12): e76–e82. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0629.
35. Choong CS, Priest JR, Foulkes WD. Exploring the endocrine manifestations of DICER1 mutations. *Trends Mol Med* 2012; 18(9): 503–505. doi: 10.1016/j.molmed.2012.07.003.
36. Foulkes WD, Priest JR, Duchaine TF. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(10): 662–672. doi: 10.1038/nrc3802.
37. Kim J, Schultz KA, Hill DA et al. The prevalence of germline DICER1 pathogenic variation in cancer populations. *Mol Genet Genomic Med* 2019; e555. doi: 10.1002/mgg3.555.
38. de Kock L, Terzic T, McCluggage WG et al. DICER1 mutations are consistently present in moderately and poorly differentiated sertoli-leydig cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(9): 1178–1187. doi: 10.1097/PAS.0000000000000895.
39. Khan NE, Bauer AJ, Schultz KAP et al. Quantification of thyroid cancer and multinodular goiter risk in the DICER1 syndrome: a family-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(5): 1614–1622. doi: 10.1210/jc.2016-2954.
40. Rutter MM, Jha P, Schultz KA et al. DICER1 mutations and differentiated thyroid carcinoma: evidence of a direct association. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 1–5. doi: 10.1210/jc.2015-2169.
41. Durieux E, Descotes F, Mauduit C et al. The co-occurrence of an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with a thyroid carcinoma is highly suggestive of a DICER1 syndrome. *Virchows Arch* 2016; 468(5): 631–636. doi: 10.1007/s00428-016-1922-0.
42. Brennehan M, Field A, Yang J et al. Temporal order of RNase IIIb and loss-of-function mutations during development determines phenotype in pleuropulmonary blastoma / DICER1 syndrome: a unique variant of the two-hittumor suppression model. *F1000Res* 2015; 4: 214. doi: 10.12688/f1000research.6746.2.
43. Anglesio MS, Wang Y, Yang W et al. Cancer-associated somatic DICER1 hotspot mutations cause defective miRNA processing and reverse-strand expression bias to predominantly mature 3p strands through loss of 5p strand cleavage. *J Pathol* 2013; 229(3): 400–409. doi: 10.1002/path.4135.
44. Witkowski L, Mattina J, Schönberger S et al. DICER1 hotspot mutations in non-epithelial gonadal tumours. *Br J Cancer* 2013; 109(10): 2744–2750. doi: 10.1038/bjc.2013.637.
45. Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med* 2012; 366(3): 234–242. doi: 10.1056/NEJMoa1102903.
46. Howell L, Bader A, Mullassery D et al. Sertoli Leydig cell ovarian tumour and gastric polyps as presenting features of Peutz-Jeghers syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(1): 206–207. doi: 10.1002/pbc.22433.
47. Ravishanker S, Mangray S, Kurkchubasche A et al. Unusual sertoli cell tumor associated with sex cord tumor with annular tubules in peutz-jeghers syndrome: report of a case and review of the literature on ovarian tumors in peutzjehgers syndrome. *Int J Surg Pathol* 2016; 24(3): 269–273. doi: 10.1177/1066896915620663.
48. Brown J, Sood AK, Deavers MT et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009; 113(1): 86–90. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.12.007.
49. Young RH, Welch WR, Dickersin GR et al. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer* 1982; 50(7): 1384–1402.
50. Qian Q, You Y, Yang J et al. Management and prognosis of patients with ovarian sex cord tumor with annular tubules: a retrospective study. *BMC Cancer* 2015; 15: 270. doi: 10.1186/s12885-015-1277-y.
51. Han Y, Li S, Wu L et al. Non-Peutz-Jeghers syndrome-associated ovarian sex cord tumor with annular tubules: report of a malignant case. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42(2): 224–227. doi: 10.1111/jog.12883.
52. Scully RE. Sex cord tumor with annular tubules a distinctive ovarian tumor of the Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1970; 25(5): 1107–1121.

53. Puchmajerová A, Vasovčák P, Křepelová A. Peutz-Jeghersův syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): S36–S37.
54. Meserve EE1, Nucci MR2. Peutz-Jeghers syndrome: pathobiology, pathologic manifestations, and suggestions for recommending genetic testing in pathology reports. *Surg Pathol Clin* 2016; 9(2): 243–268. doi: 10.1016/j.path.2016.01.006.
55. Schreiberman IR, Baker M, Amos C et al. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(2): 476–490. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x.
56. Connolly DC, Katabuchi H, Cliby WA et al. Somatic mutations in the STK11 / LKB1 gene are uncommon in rare gynecological tumor types associated with Peutz-Jegher's syndrome. *Cancer* 2000; 156(1): 339–345. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64735-9.
57. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2005; 18 (Suppl 2): S81–S98. doi: 10.1038/modpathol.3800311.
58. Oliva E, Alvarez T, Young RH. Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(2): 143–156.
59. Tavassoli FA, Norris HJ. Sertoli tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 28 cases with ultrastructural observations. *Cancer* 1980; 46(10): 2281–2297.
60. Massa G, Roggen N, Renard M et al. Germline mutation in the STK11 gene in a girl with an ovarian Sertoli cell tumour. *Eur J Pediatr* 2007; 166(10): 1083–1085. doi: 10.1007/s00431-006-0352-4.
61. Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. *Cancer* 2010; 116(20): 4882–4891. doi: 10.1002/cncr.25454.
62. Scully RE. Gonadoblastoma: a review of 74 cases. *Cancer* 1970; 25(6): 1340–1356.
63. Hung W, Randolph JG, Chandra R. Gonadoblastoma in dysgenetic testis causing male pseudohermaphroditism in newborn. *Urology* 1981; 17(6): 584–587.
64. King TF, Conway GS. Swyer syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21(6): 504–510. doi: 10.1097/MED.0000000000000113.
65. Hart WR, Burkons DM. Germ cell neoplasms arising in gonadoblastomas. *Cancer* 1979; 43(2): 669–678.
66. Jorgensen A, Lindhardt Johansen M, Juul A et al. Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 45: 124–137. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.09.013.
67. De Backer A, Madern GC, Oosterhuis JW et al. Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(4): 459–464. doi: 10.1002/pbc.20633.
68. Kurman RJ, Norris HJ. Embryonal carcinoma of the ovary: a clinicopathologic entity distinct from endodermal sinus tumor resembling embryonal carcinoma of the adult testis. *Cancer* 1976; 38(6): 2420–2433.
69. Scully RE. Gonadoblastoma; a gonadal tumor related to the dysgerminoma (seminoma) and capable of sex-hormone production. *Cancer* 1953; 6(3): 455–463.
70. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A. Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int J Androl* 1987; 10(1): 19–28.
71. Abaci A, Catli G, Berberoglu M. Gonadal malignancy risk and prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(9–10): 1019–1027. doi: 10.1515/jpem-2014-0522.
72. McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE et al. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014; 2014(1): 4. doi: 10.1186/1687-9856-2014-4.
73. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 367–378. doi: 10.1056/NEJMra022784.
74. Fallat ME, Donahoe PK. Intersex genetic anomalies with malignant potential. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18(3): 305–311. doi: 10.1097/01.mop.0000193316.60580.d7.
75. Priya PK, Mishra W, Choudhary S et al. A case of primary amenorrhea with Swyer syndrome. *J Hum Reprod Sci* 2017; 10(4): 310–312. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_128_17.
76. Bastian C, Muller JB, Lortat-Jacob S et al. Genetic mutations and somatic anomalies in association with 46,XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 2015; 103(5): 1297–1304. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.043.
77. Wong YS, Tam YH, Pang KKY et al. Clinical heterogeneity in children with gonadal dysgenesis associated with non-mosaic 46,XY karyotype. *J Pediatr Urol* 2017; 13(5): 508.e1–508.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.03.021.
78. Swyer GI. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form. *Br Med J* 1955; 2(4941): 709–712. doi: 10.1136/bmj.2.4941.709.
79. Omim.org. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine; c1966-2019. [online]. Dostupné z: <https://www.omim.org>.
80. Michala L, Creighton SM. The XY female. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24(2): 139–148. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2009.09.009.
81. Rocha VB, Guerra-Junior G, Marques-de-Faria AP et al. Complete gonadal dysgenesis in clinical practice: the 46,XY karyotype accounts for more than one third of cases. *Fertil Steril* 2011; 96(6): 1431–1434. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.009.
82. Cameron FJ, Sinclair AH. Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes. *Hum Mutat* 1997; 9(5): 388–395. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:5<388::AID-HUMU-2>3.0.CO;2-0.
83. Wilhelm D, Koopman P. The makings of maleness: towards an integrated view of male sexual development. *Nat Rev Genet* 2006; 7(8): 620–631. doi: 10.1038/nrg1903.
84. Cui X, Cui Y, Shi L et al. A basic understanding of Turner syndrome: incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res* 2018; 7(4): 223–228. doi: 10.5582/irdr.2017.01056.
85. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD et al. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9(3): 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70033-0.
86. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW et al. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3199–3202. doi: 10.1210/jcem.85.9.6800.
87. Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H et al. A novel SOX9 H169Q mutation in a family with overlapping phenotype of mild campomelic dysplasia and small patella syndrome. *Am J Med Genet* 2013; 161A: 2528–2534. doi: 10.1002/ajmg.a.36134.
88. Tam YH, Wong YS, Pang KK et al. Tumor risk of children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis in relation to their clinical presentations: further insights into the gonadal management. *J Pediatr Surg* 2016; 51(9): 1462–1466. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.03.006.
89. Morozumi K, Ainoya K, Takemoto J et al. Newly identified t(2;17)(p15;q24.2) chromosomal translocation is associated with dysgenetic gonads and multiple somatic anomalies. *Tohoku J Exp Med* 2018; 245(3): 187–191. doi: 10.1620/tjem.245.187.
90. Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet* 1994; 31(6): 471–477. doi: 10.1136/jmg.31.6.471.
91. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993; 74(4): 679–691.
92. Call KM, Glaser T, Ito CY et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 1990; 60(3): 509–520.
93. Ezaki J, Hashimoto K, Asano T et al. Gonadal tumor in Frasier syndrome: a review and classification. *Cancer Prev Res* 2015; 8(4): 271–276. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0415.
94. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991; 67(2): 437–447.
95. Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat* 1997; 9(3): 209–225. doi: 10.1002/(SICI)098-1004(1997)9:3<209::AID-HUMU2>3.0.CO;2-2.
96. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997; 17(4): 467–470. doi: 10.1038/ng1297-467.
97. Huynh MT, Boudry-Labis E, Duban B et al. WAGR syndrome and congenital hypothyroidism in a child with a Mosaic 11p13 deletion. *Am J Med Genet A* 2017; 173(6): 1690–1693. doi: 10.1002/ajmg.a.38206.
98. Frasier SD, Bashore RA, Mosier HD. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins. *J Pediatr* 1964; 64: 740–745.
99. Hanning RV Jr, Chesney RW, Moorthy AV et al. A syndrome of chronic renal failure and XY gonadal dysgenesis in young phenotypic females without genital ambiguity. *Am J Kidney Dis* 1985; 6(1): 40–48.
100. Kinberg JA, Angle CR, Wilson RB. Nephropathy-gonadal dysgenesis, type 2: renal failure in three siblings with XY dysgenesis in one. *Am J Kidney Dis* 1987; 9(6): 507–510.
101. Joki-Erkila MM, Karikoski R, Rantala I et al. Gonadoblastoma and dysgerminoma associated with XY gonadal dysgenesis in an adolescent with chronic renal failure: a case of Frasier syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 15(3): 145–149.
102. Melo KF, Martin RM, Costa EM et al. An unusual phenotype of Frasier syndrome due to IVS9+4C>T mutation in the WT1 gene: predominantly male ambiguous genitalia and absence of gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6): 2500–2505. doi: 10.1210/jcem.87.6.8521.
103. Kitsiou-Tzeli S, Deligiorgi M, Malaktari-Skarantavou S et al. Sertoli cell tumor and gonadoblastoma in an untreated 29-year-old 46,XY phenotypic male with Frasier syndrome carrying a WT1 IVS9+4C>T mutation. *Hormones (Athens)* 2012; 11(3): 361–367. doi: 10.14310/horm.2002.1366.
104. Patel PR, Pappas J, Arva NC et al. Early presentation of bilateral gonadoblastomas in a Denys-Drash syndrome patient: a cautionary tale for prophylactic gonadectomy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(9–10): 971–974. doi: 10.1515/jpem-2012-0409.
105. Andersen SR, Geertinger P, Larsen HW et al. Aniridia, cataract and gonadoblastoma in a mentally retarded girl with deletion of chromosome II. A clinicopathological case report. *Ophthalmologica* 1977; 176(3): 171–177. doi: 10.1159/000308711.
106. Kaneko Y, Okita H, Haruta M et al. A high incidence of WT1 abnormality in bilateral Wilms tumours in Japan, and the penetrance rates in children with WT1 germline mutation. *Br J Cancer* 2015; 112(6): 1121–1133. doi: 10.1038/bjc.2015.13.
107. Fleming A, Vilain E. The endless quest for sex determination genes. *Clin Genet* 2005; 67(1): 15–25. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00376.x.
108. Wilkie AO, Zeitlin HC, Lindenbaum RH et al. Clinical features and molecular analysis of the alpha thalassaemia/mental retardation syndromes. II. Cases without detectable abnormality of the alpha globin complex. *Am J Hum Genet* 1990; 46(6): 1127–1140.
109. Giambartolomei C, Mueller CM, Greene MH et al. A mini-review of familial ovarian germ cell tumors: an additional manifestation of the familial testicular germ cell tumor syndrome. *Cancer Epidemiol* 2009; 33(1): 31–36. doi: 10.1016/j.canep.2009.04.015.
110. Bajčiová V. Nádyrov ovarii u dětí a adolescentních dívek. *Onkologie* 2014; 8(2): 54–61.

111. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(11): 1102–1116.
112. Dickersin GR, Kline IW, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: a report of eleven cases. *Cancer* 1982; 49(1): 188–197.
113. Lin DI, Chudnovsky Y, Duggan B et al. Comprehensive genomic profiling reveals inactivating SMARCA4 mutations and low tumor mutational burden in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic-type. *Gynecol Oncol* 2017; 147(3): 626–633. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.031.
114. Harrison ML, Hoskins P, du Bois A et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type – analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIIG study. *Gynecol Oncol* 2006; 100(2): 233–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.10.024.
115. Florell SR, Bruggers CS, Matlak M et al. Ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type in a 14 month old: the youngest reported case. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(4): 304–307.
116. Witkowski L, Goudie C, Ramos P et al. The influence of clinical and genetic factors on patient outcome in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Gynecol Oncol* 2016; 141(3): 454–460. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.03.013.
117. Estel R, Hackethal A, Kalder M et al. Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcaemic type: an analysis of clinical and prognostic aspects of a rare disease on the basis of cases published in the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(5): 1277–1282. doi: 10.1007/s00404-011-1846-5.
118. Chan-Penebre E, Armstrong K, Drew A et al. Selective killing of SMARCA2- and SMARCA4-deficient small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type cells by inhibition of EZH2: in vitro and in vivo preclinical models. *Mol Cancer Ther* 2017; 16(5): 850–860. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0678.
119. Lu B, Shi H. An in-depth look at small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type (SCCOHT): clinical implications from recent molecular findings. *J Cancer* 2019; 10(1): 223–237. doi: 10.7150/jca.26978.
120. Hodges HC, Stanton BZ, Cermakova K et al. Dominant-negative SMARCA4 mutants alter the accessibility landscape of tissue-unrestricted enhancers. *Nat Struct Mol Biol* 2018; 25(1): 61–72. doi: 10.1038/s41594-017-0007-3.
121. Bourgo RJ, Siddiqui H, Fox S et al. SWI/SNF deficiency results in aberrant chromatin organization, mitotic failure, and diminished proliferative capacity. *Mol Biol Cell* 2009; 20(14): 3192–3199. doi: 10.1091/mbc.E08-12-1224.
122. Jelinic P, Mueller JJ, Olvera N et al. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet* 2014; 46(5): 424–426. doi: 10.1038/ng.2922.
123. Ramos P, Karnezis AN, Craig DW et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet* 2014; 46(5): 427–429. doi: 10.1038/ng.2928.
124. Witkowski L, Carrot-Zhang J, Albrecht S et al. Germline and somatic SMARCA4 mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet* 2014; 46(5): 438–443. doi: 10.1038/ng.2931.
125. Schneppenheim R, Frühwald MC, Gesk S et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet* 2010; 86(2): 279–284. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.013.
126. Hasselblatt M, Gesk S, Oyen F et al. Nonsense mutation and inactivation of SMARCA4 (BRG1) in an atypical teratoid/ rhabdoid tumor showing retained SMARCB1 (INI1) expression. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(6): 933–935. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182196a39.
127. Foulkes WD, Clarke BA, Hasselblatt M et al. No small surprise - small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type, is a malignant rhabdoid tumour. *J Pathol* 2014; 233(3): 209–214. doi: 10.1002/path.4362.
128. Nemes K, Bens S, Bourdeaut F et al. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al (eds). Seattle: University of Washington 1993–2018.
129. Hasselblatt M, Nagel I, Oyen F et al. SMARCA4-mutated atypical teratoid/rhabdoid tumors are associated with inherited germline alterations and poor prognosis. *Acta Neuropathol* 2014; 128(3): 453–456. doi: 10.1007/s00401-014-1323-x.
130. Witkowski L, Donini N, Byler-Dann R et al. The hereditary nature of small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type: two new familial cases. *Fam Cancer* 2017; 16(3): 395–399. doi: 10.1007/s10689-016-9957-6.
131. Bögershausen N, Wollnik B. Mutational landscapes and phenotypic spectrum of SWI/SNF-related intellectual disability disorders. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 252. doi: 10.3389/fnmol.2018.00252.
132. Coffin GS, Siris E. Mental retardation with absent fifth fingernail and terminal phalanx. *Am J Dis Child* 1970; 119(5): 433–439.
133. Santen GW, Aten E, Vulto-van Silfhout AT et al. Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: genotype-phenotype study in 63 patients. *Hum Mutat* 2013; 34(11): 1519–1528. doi: 10.1002/humu.22394.
134. Errichiello E, Mustafa N, Vetro A et al. SMARCA4 inactivating mutations cause concomitant Coffin-Siris syndrome, microphthalmia and small-cell carcinoma of the ovary hypercalcaemic type. *J Pathol* 2017; 243(1): 9–15. doi: 10.1002/path.4926.
135. Berchuck A, Witkowski L, Hasselblatt M et al. Prophylactic oophorectomy for hereditary small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Gynecol Oncol Rep* 2015; 12: 20–22. doi: 10.1016/j.gore.2015.02.002.
136. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK et al. Small cell carcinoma of the ovary: a rare tumor with a poor prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28(5): 932–938. doi: 10.1097/IGC.0000000000001243.
137. Witkowski L, Goudie C, Foulkes WD et al. Small-cell carcinoma of the ovary of hypercalcemic type (malignant rhabdoid tumor of the ovary): a review with recent developments on pathogenesis. *Surg Pathol Clin* 2016; 9(2): 215–226. doi: 10.1016/j.path.2016.01.005.