

Syndrom BAP1 – predispozice k malignímu mezoteliomu, kožnímu a uveálnímu melanomu, renálnímu karcinomu a dalším nádorům

BAP1 Syndrome – Predisposition to Malignant Mesothelioma, Skin and Uveal Melanoma, Renal and Other Cancers

Foretová L.¹, Navrátilová M.¹, Svoboda M.^{1,2}, Házová J.¹, Vašíčková P.¹, Šťahlavá Hrabincová E.¹, Fabian P.³, Schneiderová M.⁴, Macháčková E.¹

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

²Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Syndrom BAP1 je autozomálně dominantně dědičný nádorový syndrom asociovaný se zvýšeným rizikem vzniku maligního mezoteliomu, uveálního a kožního melanomu, karcinomu ledviny a s výskytem dalších nádorových onemocnění vč. adenokarcinomu plic, meningeomu, bazaliomu, nádorů prsu, ovarií a prostaty. Gen *BAP1* (BRCA1-associated protein 1) je tumor-supresorový gen, který se účastní DNA reparace cestou homologní rekombinace. Protein BAP1 reguluje pomocí deubikvitinace buněčný cyklus, diferenciaci, reakci na poškození DNA a buněčnou proliferaci. Somatické mutace v genu *BAP1* jsou časté v mnoha typech nádorů. **Případ:** V Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) byly diagnostikovány dvě rodiny se zárodečnou mutací v genu *BAP1*. V první rodině byla 27letá probandka sledována pro mnohočetné névy. U matky a jejího bratra se vyskytl maligní mezoteliom, u matčiny matky uveální melanom. Byla u ní zjištěna frameshift mutace *BAP1* (NM_004656.2):c.217delG/p.Asp73Metfs*5. U probandky byl v procesu sledování dvakrát odstraněn časný melanom, a to v 28 a 31 letech. Ve druhé rodině se jednalo o 11letou probandku, již byly odstraněny névy na hlavě a na krku byla diagnostikována kožní léze spitzoidního typu v 11 letech. Její 34letá matka měla mnohočetné névy, spitzoidní typ znaménka na břiše. Obě pacientky byly nosičkami mutace *BAP1* (NM_004656.2):c.123-1G>T v akceptorovém místě sestřihu (IARC (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny) class 4 – pravděpodobně patogenní). Preventivní opatření u syndromu BAP1 by měla zahrnovat známá rizika nádorových onemocnění. Nádorová onemocnění se vyskytují časně a opakovaně. Na MOÚ jsou doporučovány kontroly onkologem, oční a kožní kontroly po půl roce, celotělová magnetická rezonance vč. centrální nervové soustavy ročně nebo low-dose počítačová tomografie / magnetická rezonance hrudníku a břicha po roce, ultrazvukové vyšetření břišních orgánů, ultrazvuk prsou nebo mamografie ročně, gynekologický ultrazvuk po půl roce, kolonoskopie od 45 let, další vhodné sledování dle rodinné anamnézy. **Závěr:** Syndrom BAP1 je komplexní nádorový syndrom spojený s vysokým rizikem vzniku vzácného maligního mezoteliomu, kožního i uveálního maligního melanomu, nádorů spitzoidního typu a dalšími nádory. Zjištění syndromu může být zásadní pro ovlivnění přežití rizikových osob.

Klíčová slova

geny – melanom – mezoteliom – nádory ledvin – genetické testování

Podpořeno z grantového projektu MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by the grant project MH CZ – RVO (MMCI, 00209805).

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.



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: 21. 5. 2019

Přijato/Accepted: 6. 6. 2019

doi: 10.14735/amko2019S118

Summary

Background: BAP1 syndrome is an autosomal dominant hereditary cancer syndrome associated with increased risk of malignant mesothelioma; uveal and cutaneous melanoma; kidney cancer; lung adenocarcinoma; meningioma; basaliomas; and breast, ovarian, and prostate tumors. The *BAP1* gene (BRCA1-associated protein 1) is a tumor suppressor gene involved in DNA repair via homologous recombination. BAP1 regulates the cell cycle, differentiation, DNA damage responses, and cell proliferation through deubiquitination. Somatic mutations in the *BAP1* gene are common in many types of tumors. **Observation:** Two families harboring a germline mutation in the *BAP1* gene were diagnosed at Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI). A 27-year-old index female from one family was followed-up for multiple nevi. Her mother and uncle had malignant mesothelioma, and her maternal grandmother had uveal melanoma. The index case tested positive for a *BAP1* (NM_004656.2):c.217delG/p.Asp73Metfs*5 frame-shift mutation. The melanoma was removed at the age of 28 and 31. In the second family, an 11-year-old index female had two nevi removed from her head, and a spitzoid-type skin lesion was diagnosed at the age of 11. Her 34-year-old mother had multiple nevi, and a skin lesion of spitzoid-type was removed from the abdomen. Both patients harbored a *BAP1* (NM_004656.2):c.123-1G>T acceptor splice site mutation (IARC [International Agency for Research on Cancer] class 4 [probably pathogenic]). Preventive measures for BAP1 syndrome should include known risks for cancer. Tumors occur early and repeatedly. At the MMCI, we recommend physical examination by an oncologist, eyes and skin examination, every 6 months; whole-body magnetic resonance imaging, including the central nervous system, every year (or low-dose computed tomography/chest and abdomen magnetic resonance imaging); annual abdominal ultrasound, breast ultrasound, or mammography; a gynecological ultrasound examination every 6 months; colonoscopy starting at the age of 45; and other suitable surveillances based on family history. **Conclusion:** BAP1 syndrome is a complex cancer syndrome with a high risk of rare malignant mesothelioma, malignant skin and uveal melanoma, spitzoid-type skin lesions, and other tumors. Detection of this syndrome is essential for the survival of high-risk individuals.

Key words

genes – melanoma – mesothelioma – kidney neoplasms – genetic testing

Úvod

Nádorový predispoziční syndrom BAP1 je autozomálně dominantně dědičný nádorový syndrom s predispozicí k vzácným nádorům. V rizikových rodinách se vyskytují opakovaně maligní mezoteliomy, agresivní tumory, které se v populaci vztahují k opakované expozici azbestu a jemu příbuzným karcinogenním látkám. Syndrom BAP1 je spojený i s vysokou frekvencí maligních kožních i uveálních melanomů, s výskytem vzácných atypických (spitzoidních) kožních tumorů (AST), s rizikem nádorů ledvin, meningeomů, nádorů plic, bazaliomů a jiných nádorů vč. nádorů prsu, ovarií a prostaty [1–11]. První údaje o proteinu BAP1 jako vazebném partneru BRCA1 byly publikovány v roce 1998 [12]. Protein BAP1 se vyskytuje v jádře i v cytoplasmě. Gen *BAP1* (BRCA1-associated protein 1) je tumor-supresorový gen lokalizovaný na chromozomu 3 (3p21.31-p21.2), který se v jádře účastní reparační DNA cestou homologní rekombinace, reguluje buněčný cyklus, diferenciaci, reakci na poškození DNA a buněčnou proliferaci. Protein BAP1 je ubikvitin C-terminální hydroláza (UCH), která společně s dalšími proteiny zajišťuje v cytoplasmě ochranu polyubikvitinových substrátů před degradací v proteozomech. Deubikvitináza BAP1 stabilizuje kanál, který umožňuje kalciovým ion-

tům opustit endoplazmatické retikulum a dosáhnout mitochondrií, kde kalcium reguluje aerobní respiraci a programovanou buněčnou smrt, apoptózu. Tento enzym se váže na BRCA1 ring-finger doménu a funguje jako nádorový supresor. Somatické mutace v genu *BAP1* jsou časté v mnoha typech nádorů. Somatické buňky nosičů zárodečné mutace genu *BAP1* mají sníženou hladinu proteinu BAP1 na 50 %, sníženou schopnost reparační DNA homologní rekombinací a sníženou schopnost apoptózy po expozici karcinogenům [5]. Karcinogeny různého typu mohou u syndromu BAP1 vyvolat nádorová onemocnění v mladém věku i opakovaně. Ultrafialové záření je vysoce rizikové pro vznik kožního maligního melanomu. Již v dětském věku se může objevovat zvláštní forma névu, který je nazýván névus Spitzové. Jeho vzhled je polokulovitý, hladký a palpačně tuhý, s rychlým růstem. Může se jednat o benigní, přechodnou, ale i maligní formu [13]. Tyto léze mohou být deficitní na expresi proteinu BAP1 při imunohistochemickém vyšetření a mohou být označovány za BAP1 deficitní spitzoidní melanocytické tumory. Na rozdíl od spitzoidních névů mají většinou přítomnou mutaci *BRAF* V600E a jsou označovány jako BAPomy, melanocytomy nebo MBAIT (melanocytické BAP1-mutované atypické intrader-

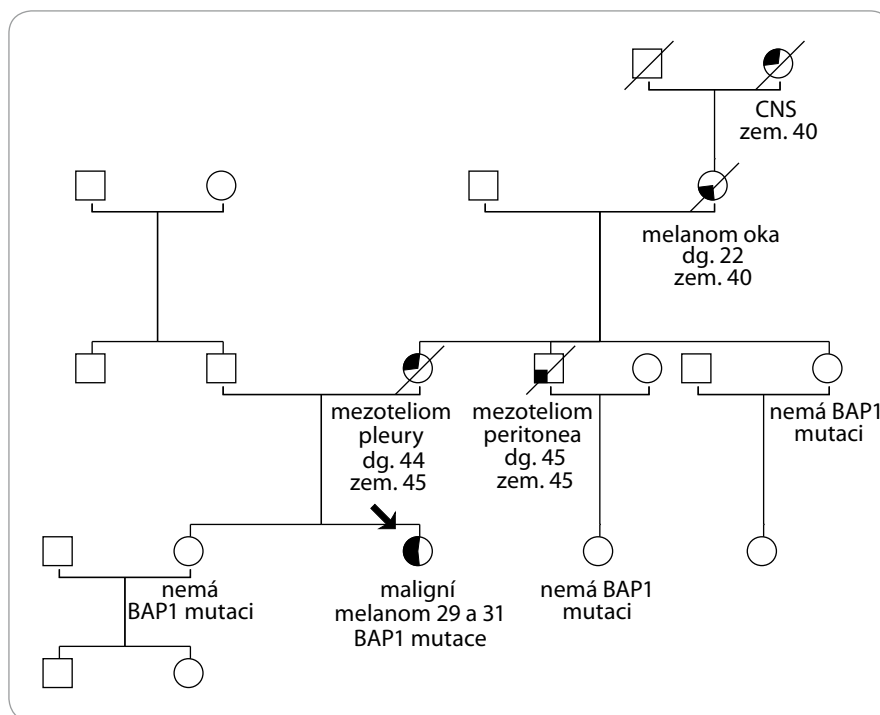
mální tumory) [14,15]. Diferenciálně diagnosticky může být příčinou dědičné dispozice k malignímu melanomu zárodečná mutace v genech *CDKN2A*, *CDK4*, *BRCA2*, *TP53*, v genech pro Lynchův syndrom aj. Hodnocení rodinné anamnézy a současný výskyt uvedených vzácných nádorů by měl vést k úvaze o přítomnosti tohoto vzácného syndromu BAP1.

Kazuistika dvou rodin v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ)

Rodina č. 1. (obr. 1). Probandka byla sledována s vícečetnými znaménky. Ve věku 27 let měla odstraněno více než 16 névů, histologicky bez malignity. V rodinné anamnéze uváděla časný úmrtí matky ve 45 letech, dle zjištěné dokumentace se jednalo o maligní mezoteliom pleury diagnostikovaný ve 44 letech. Matka nebyla kuřák a nebyla v kontaktu s azbestem. Bratr matky, kuřák, zemřel ve 45 letech. Dle dokumentace okresní nemocnice byl příčinou jeho úmrtí anaplastický epiteloidní mezoteliom peritonea s rhabdoidní komponentou, diagnostikovaný ve 45 letech. Matka matky měla diagnostikovaný melanoblastom oka ve 22 letech, zemřela ve 40 letech, její matka se léčila ve 40 letech pro nádor mozku. V roce 2014 byla probandka testována pomocí sekvenování nové generace (next generation sequencing –

NGS) – TruSight Cancer panel (Illumina). Byla zjištěna zárodečná mutace v genu *BAP1* (NM_004656.2):c.217delG/ p.Asp-73Metfs*5, která způsobí posun čtecího rámce a předčasné zastavení translace. Probandka byla konzultována vzhledem k možným rizikům vzniku nádorů u syndromu BAP1 a je dispenzarizována v rizikové onkologické ambulanci MOÚ. U probandky byl v procesu sledování 2krát odstraněn časný melanom v 28 a 31 letech. Podstupuje pravidelně i celotělovou magnetickou rezonanci (magnetic resonance imaging – MRI). Její z onkologického hlediska zdravá sestra, sestra matky a dcera strýce nejsou nosičkami stejné mutace v genu *BAP1*.

Rodina č. 2. (obr. 2). Probandka byla ve věku 11 let odeslána na genetickou konzultaci plastickým chirurgem vzhledem k opakovanému nálezu spitzoidního névu, 2×krát na hlavě, na krku a na zádech. Patologem bylo vysloveno podezření na hereditární syndrom BAP1. Testováním v MOÚ pomocí NGS a panelu CZEANCA (NimbleGen SeqCap EZ Choise Cancer Panel) byla zjištěna zárodečná mutace v genu *BAP1* (NM_004656.2):c.123-1G>T, dosud nepopsaná sestřihová mutace (IARC (Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny) class 4 – pravděpodobně patogenní). Tato mutace s vysokou pravděpodobností způsobuje „zrušení“ akceptorového místa sestřihu, kryptické místo sestřihu v okolí nebylo popsáno, nejpravděpodobnějším důsledkem je „exon skipping“ c.(123_255del). Dále byly zjištěny missense varianty s nejasným klinickým významem v genech *ATM* a *BARD1*. V rodinné anamnéze měl otec probandky Grawitzův tumor ledviny v 38 letech, otcova sestra se léčila v 52 letech s karcinomem ovaria a v 57 letech s nádorem oka, pravděpodobně melanomem. Matka měla ve věku 34 let opakovaně nodózní pigmentové névy, v podbřišku byl označen jako spitzoidní névus, imunohistochemicky byl prokázán deficit exprese BAP1. Matka je také nosičkou mutace v genu *BAP1*. Otec probandky byl testován pomocí NGS panelu (TruSight Cancer panel, Illumina), nebyla zjištěna žádná závažná patogenní mutace. Bratr probandky není nosičem *BAP1* mutace. Probandka je sledo-



Obr. 1. Rodokmen rodiny č. 1.

CNS – centrální nervová soustava, zem. – zemřel ve věku, dg. – diagnostikován ve věku

vána v rizikové onkologické ambulanci Dětské nemocnice, Fakultní nemocnice Brno, její matka v rizikové onkologické ambulanci MOÚ.

Genetické poradenství a prevence

Genetické poradenství je při podezření na syndrom BAP1 nutné. Genetik může podrobně zhodnotit osobní a rodinnou anamnézu, může si vyžádat dokumentaci příbuzných k potvrzení nebo upřesnění diagnózy u příbuzných. V MOÚ je gen *BAP1* hodnocen molekulárním genetikem u všech pacientů s podezřením na syndrom BAP1, u všech pacientů s maligním melanomem kožním nebo uveálním, ale i u všech ostatních pacientů testovaných pro možnost jakéhokoliv dědičného nádorového syndromu. Pomocí variability v počtu kopií (copy number variation – CNV) analýzy může být odhalena i velká přestavba v genu. Genetická heterogenita příznaků u zárodečné mutace v *BAP1* genu může být velká – kromě melanomů kůže (melanocytické *BAP1*-mutované atypické intradermální tumory – MBAIT) a uveálních melanomů, tj. melanomů duhovky, ciliárního tělesa, cévnatky, se mohou vy-

skytnout mezoteliomy pleury, pobříšnice, osrdečníku, tunica vaginalis testes a jiných oblastí. Mohou se objevit i karcinomy ledvin (Grawitzův tumor), meningeomy, adenokarcinomy plic, cholangiokarcinomy, neuroendokrinní nádory, nádory štítnice, ovaria, prsu aj. [16].

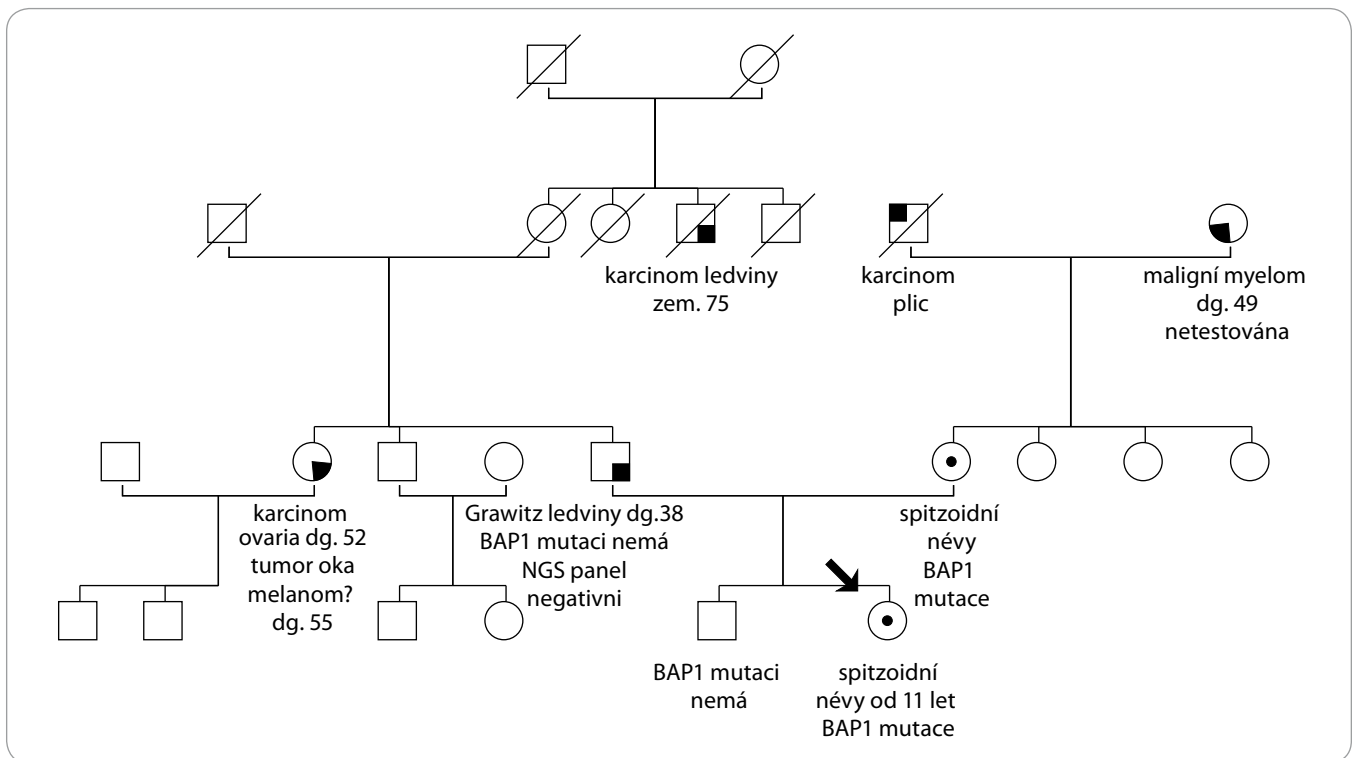
Nádory se u nosičů mutací v *BAP1* genu vyskytují v průměru o 10 let dříve než v běžné populaci, nejčasnější výskyt uveálního melanomu byl popsán v 16 letech, maligního mezoteliomu ve 34 letech, kožního melanomu v 25 letech a karcinomu ledviny ve 36 letech [17].

Nedávno byl publikován návrh na možnou preventivní péči u přenašečů zárodečné mutace *BAP1*. Na základě konsenzu odborníků bylo navrženo níže uvedené preventivní schéma [16].

Doporučená preventivní opatření

Primární prevence: doporučení striktně nekouřit, chránit se před expozicí azbestu a ultrafialovému záření.

Informovat o symptomech hlavních nádorových rizik: nové změny na kůži, potíže s dýcháním, kašel, noční pocení, ztráta chuti k jídlu, bolest břicha a nadýmání, změny vidění, pigmentové změny na oku.



Obr. 2. Rodokmen rodiny č. 2.

zem. – zemřel ve věku, dg. – diagnostikován ve věku, NGS – sekvenování nové generace

Sekundární prevence: kolektivní péče odborníků – genetik, onkolog, radio-diagnostik, plicní specialista, nefrolog, dermatolog, oftalmolog.

Návrh specializovaných pravidelných kontrol

- sledování onkologem/dětským onkologem v preventivní ambulanci 1krát ročně;
- oftalmologické kontroly od 16 let po roce (nebo 10 let před nejčasnějším výskytem uveálního melanomu v rodině), od 30 let po půl roce, vč. přímé a nepřímé oftalmoskopie, fotografie fundu a ultrazvukového vyšetření oka;
- dermatologické kontroly specialistou po půl roce, vyšetření celé pokožky od 18 let věku (nebo dříve při pozitivních rizikových nálezích a výskytu melanomu v rodině), sekvenční digitální dermatoskopický monitoring, excize každého rizikového névu;
- roční vyšetření břicha a plicní fyzikální vyšetření s pátráním po břišní mase, ascitu, pleurálním výpotku;
- od 30 let ročně ultrazvukové vyšetření, MRI břicha, ultrazvukové vyšet-

ření k vyloučení plicního výpotku, MRI hrudníku, zvážit celotělovou MRI. Dle názoru radiodiagnostiků MOÚ se může mezoteliom pleury v začátku projevit jen jako jemné, neurčité zesílení (několik mm) nástěnné nebo mediastinální pleury. Existuje obava, že celotělová MRI toto nebude schopna zachytit, mimo jiné i kvůli artefaktům z rozhraní plicní tkáně a hrudní stěny. Počítačová tomografie by mohla být citlivější, a to i v low-dose formě a nativně, bez aplikace kontrastní látky. Finální rozhodnutí o použitých preventivních metodách je v rukou odborníků, s ohledem na možnou zvýšenou radiační citlivost hereditárních nádorových syndromů a nutnost častých vyšetření;

- pokud je podezřelý nález, doporučení vyšetření specialistou – plicní, nefrolog;
- u žen 1–2krát ročně gynekologické kontroly vč. transvaginálního ultrazvuku, roční kontroly prsou vč. ultrazvuku, od 45 let střídavě s mamografií;
- prediktivní testování příbuzných by mělo být nabídnuto již v dětském věku.

Závěr

Gen *BAP1* je důležitým nádorovým supresorovým genem, jehož heterozygotní zárodečná mutace může predisponovat k různým typům nádorových onemocnění. Testování genu *BAP1* by mělo být zařazeno do NGS panelů určených k testování dědičných nádorových syndromů. Pomocí NGS panelu je možné odhalit patogenní a pravděpodobně patogenní varianty *BAP1* i v případech rodin, kde je osobní a rodinná anamnéza málo typická pro daný syndrom. U naší rodiny č. 2 se sice od časného věku objevují atypické MIBAIT névy, ale další typická onkologická onemocnění se v rodině pozitivně testované matky dosud neobjevila. Při histologickém vyšetření névů je imunohistochemické vyšetření exprese proteinu *BAP1* možným screeningovým vyšetřením, které může upozornit lékaře na nádorový syndrom.

Genetické poradenství s podrobnou osobní a rodinnou anamnézou, s ověřením lékařských zpráv, může odhalit typická onemocnění pro daný syndrom. Mnohdy je diagnóza mezoteliomu skrytá pod údajem karcinomu plic nebo

nádoru v břišní dutině, tak jako tomu bylo na začátku vyšetření rodiny č. 1. Histologické zprávy z vyšetření kožního melanomu mohou přispět k úvaze o syndromu BAP1.

Syndrom BAP1 je vzácný autozomálně dominantní hereditární nádorový syndrom s výskytem uveálního a kožního melanomu, MBAIT kožních lézí, maligních mezoteliomů, karcinomu ledvin a dalších nádorů. Prevalence mutací v populaci není známa, nádorová onemocnění se objevují o 10 i více let dříve, než je průměr v běžné populaci. V hodnocení kohorty 76 nosičů mutací *BAP1* se alespoň jedno nádorové onemocnění objevilo u 70 % nosičů a všichni nosiči bez onkologického onemocnění byli mladší 55 let [15]. Prognóza přežití a doba do vzniku metastáz je u nosičů mutací *BAP1* s kožním, uveálním melanomem nebo karcinomem ledviny horší ve srovnání s pacienty bez zárodečné mutace [6,17], naopak pacienti s mezoteliomem a mutací mají přežití lepší [6,18]. K včasnému odhalení syndromu BAP1 přispívá imunohistochemické vyšetření melanomů na deficit exprese proteinu BAP1 a NGS sekvenování s panely obsahujícími i gen *BAP1*. Dosud bylo zjištěno přes 140 různých variant v genu *BAP1* [19]. Závažnost nádorového rizika a široké spektrum nádorových onemocnění jsou problematické pro efektivní preventivní program. Uve-

dený návrh preventivních opatření by měl být vodítkem pro specialisty, kteří provádějí dispenzarizaci těchto rizikových osob v dětském věku i v dospělosti. Jako u ostatních vysoce rizikových syndromů doporučujeme preventivní sledování v rámci klinických onkologických center a jejich preventivních rizikových ambulancí v součinnosti s ostatními specialisty.

Literatura

1. Testa JR, Cheung M, Pei J et al. BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011; 43(10): 1022–1025. doi: 10.1038/ng.912.
2. Testa JR, Malkin D, Schiffman JD. Connecting molecular pathways to hereditary cancer risk syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013: 81–90. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.81.
3. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 2010; 330(6009): 1410–1413. doi: 10.1126/science.1194472.
4. Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol* 2018; 30(2): 102–109. doi: 10.1016/j.joco.2018.02.005.
5. Kittaneh M, Berkelhammer CH. Detecting germline BAP1 mutations in patients with peritoneal mesothelioma: benefit to patient and family members. *J Transl Med* 2018; 16(1): 194–201. doi: 10.1186/s12967-018-1559-7.
6. Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *J Med Genet* 2011; 48(12): 856–859. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100156.
7. Ghosh K, Modi B, James WD et al. BAP1: case report and insight into a novel tumor suppressor. *BMC Dermatol* 2017; 17(1): 13–16. doi: 10.1186/s12895-017-0065-6.
8. Pilarski R, Cebulla CM, Massengill JB et al. Expanding the clinical phenotype of hereditary BAP1 cancer predisposition syndrome, reporting three new cases.

Genes Chromosomes Cancer 2014; 53(2): 177–182. doi: 10.1002/gcc.22129.

9. Lin M, Zhang L, Hildebrandt MA, Huang M et al. Common, germline genetic variations in the novel tumor suppressor BAP1 and risk of developing different types of cancer. *Oncotarget* 2017; 8(43): 74936–74946. doi: 10.18632/oncotarget.20465.

10. Popova T, Hebert L, Jacquemin V et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet* 2013; 92(6): 974–980. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.012.

11. Ohar JA, Cheung M, Talarchek J et al. Germline BAP1 mutational landscape of asbestos-exposed malignant mesothelioma patients with family history of cancer. *Cancer Res* 2016; 76(2): 206–215. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0295.

12. Jensen DE, Proctor M, Marquis ST et al. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression. *Oncogene* 1998; 16(9): 1097–1112.

13. Bajčiová V. Maligní melanom u dětí a adolescentů. *Onkologie* 2013; 7(2): 69–73.

14. Carbone M, Ferris LK, Baumann F et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. *J Transl Med* 2012; 10: 179–186. doi: 10.1186/1479-5876-10-179.

15. Carbone M, Yang H, Pass HI et al. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(3): 153–159. doi: 10.1038/nrc3459.

16. Star P, Goodwin A, Kapoor R et al. Germline BAP1-positive patients: the dilemmas of cancer surveillance and a proposed interdisciplinary consensus monitoring strategy. *Eur J Cancer* 2018; 92: 48–53. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.022.

17. Rai K, Pilarski R, Cebulla CM et al. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. *Clin Genet* 2016; 89(3): 285–294. doi: 10.1111/cge.12630.

18. Carbone M, Kanodia S, Chao A et al. Consensus report of the 2015 Weinman International Conference on mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11(8): 1246–1262. doi: 10.1016/j.jtho.2016.04.028.

19. Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM et al. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(2): 1328–1341. doi: 10.1093/jnci/djy171.