

# Zárodečné mutace v genech *RAD51C* a *RAD51D* a dědičná predispozice ke vzniku karcinomu ovaria

## Germline mutations in *RAD51C* and *RAD51D* and hereditary predisposition to ovarian cancer

Soukupová J.<sup>1\*</sup>, Lhotová K.<sup>1\*</sup>, Janatová M.<sup>1</sup>, Kleiblová P.<sup>2</sup>, Vočka M.<sup>3</sup>, Foretová L.<sup>4</sup>, Zikán M.<sup>5</sup>, Kleibl Z.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>4</sup> Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ, Brno

<sup>5</sup> Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice na Bulovce, Praha

\*Tyto autorky přispěly rovným dílem

### Souhrn

Karcinom ovaria patří k nejčastějším gynekologickým nádorovým onemocněním, mezi nimiž dlouhodobě zaujímá první místo v mortalitě. Genetická predispozice pro vznik karcinomu ovaria je neobvykle vysoká, v ČR dosahuje 30 % všech případů. Vysoká prevalence dědičných mutací v klinicky významných genech odůvodňuje dle současných doporučení testování přítomnosti zárodečných mutací u všech pacientek s karcinomem ovaria. Hlavními predispozičními geny dědičné formy karcinomu ovaria v ČR jsou *BRCA1* a *BRCA2*, nicméně s vysokým rizikem vzniku tohoto onemocnění jsou spojeny zárodečné mutace i v dalších predispozičních genech vč. *RAD51C* a *RAD51D*. Mutace v každém z těchto dvou genů se u nás vyskytují u 1 % pacientek s karcinomem ovaria. Identifikace zárodečných mutací v genech *RAD51C* a *RAD51D* má kromě významu preventivního potenciálně také význam prognostický. Cílem této přehledové práce je shrnout dosavadní poznatky týkající se klinického významu *RAD51C* a *RAD51D*, rizika vzniku karcinomu ovaria a dalších nádorových onemocnění a klinických doporučení pro nosičky mutací.

### Klíčová slova

nádory vaječnicků – oprava DNA – nádorové geny – sekvenování nové generace – mutace – genetické testování

### Summary

Ovarian cancer is one of the most common gynecologic cancers with the highest mortality rate over a long period. Genetic predisposition to ovarian cancer is unusually high. In the Czech Republic, causal mutation in any ovarian cancer predisposition gene is identified in approximately 30% of the ovarian cancer patients. Therefore, according to the current guidelines, all ovarian cancer patients should be provided with genetic testing. The *BRCA1* and *BRCA2* are the two major ovarian cancer predisposition genes. Nevertheless, mutations in other predisposition genes, including *RAD51C* and *RAD51D*, are associated with high ovarian cancer risk. Mutations in *RAD51C* and *RAD51D* are found in 1% of ovarian cancer patients in each respective gene. Currently, identification of germline mutation in *RAD51C* and *RAD51D* is primarily of preventive importance but it potentially could make a prognostic difference. The aim of this review is to summarize the recent *RAD51C* and *RAD51D* knowledge, including the biological function, cancer risks associated with germline mutations, and recommendations for mutation carriers.

### Key words

ovarian cancer – DNA repair – cancer genes – next gen sequencing – mutation – genetic testing

Práce byla podpořena grantem Agentury pro zdravotnický výzkum MZ ČR NU20-03-00016.

This work was supported by grant of the Agency for Healthcare Research of the Ministry of Health of the Czech Republic No. NU20-03-00016.

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

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

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

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



RNDr. Jana Soukupová, Ph.D.

Ústav biochemie a experimentální onkologie

1. LF UK Praha

Kateřinská 1660/32

121 08 Praha 2

e-mail: jana.soukupova@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 6. 2020

Přijato/Accepted: 18. 8. 2020

doi: 10.48095/ccko202126

## Karcinom ovaria

Karcinom ovaria je pátým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen [1–3] a zároveň onemocněním s nejvyšší mírou mortality v rámci gynekologických malignit [4]. Česká republika zaujímá v incidenci karcinomu ovaria 11. místo na světě [5]. V roce 2017 bylo v ČR diagnostikováno 982 nových případů; 641 žen v důsledku tohoto onemocnění zemřelo [5]. Vysoká mortalita je způsobena mimo jiné absencí specifických klinických příznaků u časných stadií onemocnění a jejich obtížnou diagnostikou. Téměř u dvou třetin nemocných byl karcinom ovaria diagnostikován ve stadiu III nebo IV [5].

Rizikovými faktory pro vznik karcinomu ovaria jsou kromě vyššího věku také hormonální faktory, životní styl a pozitivní rodinná anamnéza [6]. Celoživotní riziko se v rozvinutých zemích pohybuje do 2 % [7,8], pokud však má žena příbuznou I. stupně s diagnózou karcinomu ovaria, její riziko vzniku onemocnění se zvyšuje na 5 % [9]. Genetická predispozice pro vznik karcinomu ovaria je neobvykle častá a je odhalena až u 25–30 % nemocných [10–12].

Hlavními predispozičními geny pro vznik karcinomu ovaria jsou stejně jako v případě dědičného karcinomu prsu tumor supresorové geny *BRCA1* a *BRCA2* (OMIM 604370 a 612555) [13–16]. V naší populaci jsou nalezeny zárodečné mutace u 25,1 % pacientek s karcinomem ovaria [12]. Vysoké riziko – relativní riziko (RR) > 5 – vzniku karcinomu ovaria bylo prokázáno rovněž u nosiček mutací v genech Lynchova syndromu, *STK11*, *RAD51C* a *RAD51D* [12, 17–20]. Vysoké či středně zvýšené riziko (RR 2–5) se předpokládá u nosiček mutací v *BRIP1*; výše rizika vzniku karcinomu ovaria spojeného s mutacemi v řadě jiných predispozičních genů (*CHEK2*, *NBN*, *ATM*, *PALB2*, *BARD1*, *TP53*) nebyla dosud přesně stanovena. Lze předpokládat, že v některých rodinách může být vznik onemocnění spojen s privátními mutacemi v dalších kandidátních genech.

Rozvoj nových technologií a především zavedení sekvenování nové generace do klinické praxe umožnilo rutinní testování všech známých predispozičních genů. Genetické testování je v současné době v ČR indikováno u všech pa-

cientek s karcinomem ovaria [21]. Cílem tohoto článku je shrnout poznatky týkající se genů *RAD51C* a *RAD51D*, výše rizik spojených s mutacemi v těchto genech a doporučení péče o nosiče mutací.

## Biologická funkce *RAD51C* a *RAD51D*

Gen *RAD51C* (OMIM 602774) je lokalizován na chromozomu 17q23 a podobně jako *BRCA1* (FANCS) a *BRCA2* (FANCD1) patří do rodiny 22 dosud identifikovaných genů [21], jejichž vrozené bi-alelické inaktivace způsobují syndromologicky se překrývající závažné vrozené onemocnění – Fanconio anémii. Bi-alelické mutace v *RAD51C* jsou spojeny s Fanconio anémií komplementační skupiny O (FANCO; 613390) [23]. Gen *RAD51D* (OMIM 02954) byl identifikován na konci 90. let na chromozomu 17 v pozici 17q12 [24] a mezi geny Fanconio anémie řazen není.

Oba proteiny *RAD51C* a *RAD51D* patří (spolu s *RAD51B*, *XRCC2*, *XRCC3* a *SWSAP1*) mezi paralogy proteinu *RAD51*. Jedná se o proteiny kódované geny, které pravděpodobně vznikly duplikací jednoho genu a v průběhu evoluce si udržely strukturní podobnost s *RAD51* [25].

Proteiny *RAD51C* a *RAD51D* se účastní oprav dvouřetězcových zlomů DNA mechanismem homologní rekombinace, která reprezentuje sice vysoce přesný, avšak energeticky a faktorově velmi náročný proces oprav DNA probíhající v terminální S fázi a G2 fázi buněčného cyklu mitoticky aktivních buněk. Proteiny podílející se na procesu homologní rekombinace vytvářejí v místě přerušení DNA dvoušroubovice ohromné (mikroskopicky viditelné) molekulární komplexy. Jejich úkolem je upravit místo přerušené DNA a na obou koncích vytvořit tisíce bází dlouhé jednořetězcové přesahy sloužící k hybridizaci s homologní sekvencí na sesterské chromatidě, která je následně využita jako předloha pro syntézu chybějícího úseku v místě přerušení DNA. Po opravě jednoho z řetězců dochází k jeho přemístění z oblasti sesterské chromatidy zpět. Syntéza komplementárního vlákna podle opraveného úseku a finální ligace obnovující celistvost dvouvlákna DNA dokončí

opravu poškození DNA. Poruchy homologní rekombinace významně porušují genomovou stabilitu a zvyšují pravděpodobnost nádorové transformace. Dědičné mutace mnoha genů, které kódují iniciální sensorové proteiny rozpoznávající tento typ poškození DNA (*MRE11*, *RAD50*, *NBN*), kinázy (*ATM*, *CHK2*) regulující aktivitu proteinových faktorů reparace, proteiny odpovědi buňky na poškození DNA (*TP53*) nebo přímo rekombinační faktory (*BRCA1*, *BRCA2*) se podílejí na riziku vzniku dědičných forem nádorových onemocnění, především karcinomů prsu a ovaria [26]. Proteiny *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* a *XRCC2* tvoří heteromerní *BCDX2* komplexy stabilizující polymery vláken proteinu *RAD51*, které slouží pro přemístění jednořetězcových přesahů přerušené DNA do oblasti sesterské chromatidy [27]. Kromě toho protein *RAD51C* tvoří s *XRCC3* komplex *CX3* zapojený do pozdnějších fází procesu homologní rekombinace [28]. Společně s *BRCA2*, *PALB2* a *RAD51* je také součástí komplexu, který zajišťuje správné načasování tvorby vláken z proteinu *RAD51* [29]. Uvedené komplexy s proteiny *RAD51C* a *RAD51D* pozitivně ovlivňují správnou funkci proteinu *RAD51* v homologní rekombinaci, nicméně detailní funkce jednotlivých *RAD51* paralogů v homologní rekombinaci není ještě přesně určena.

Oba proteiny, *RAD51C* i *RAD51D*, se patrně mohou podílet i na dalších procesech spojených s udržení integrity genomu. *RAD51C* se účastní aktivace *CHK2* kinázy [30]. *RAD51D* se podílí na ochraně konců chromozomů a udržení integrity telomer [31].

## *RAD51C* a *RAD51D* a riziko vzniku karcinomu ovaria

Asociace mutací v genu *RAD51C* se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu ovaria byla poprvé publikována v roce 2010 [17]. V této práci byly trunkační mutace v *RAD51C* zachyceny u 1,3 % žen ze 480 německých pacientek s karcinomem prsu a ovaria, zatímco u 620 pacientek pouze s karcinomem prsu a u 2 912 populačních kontrol patogenní mutace zachyceny nebyly. Následovala řada prací potvrzující asociaci *RAD51C* s dědičnou predispozicí ke karcinomem ovaria v různých

**Tab. 1. Přehled publikovaných prací zahrnujících analýzu celé kódující oblasti genů *RAD51C* a *RAD51D* (samostatně nebo v rámci panelového sekvenování) s vyjádřením stanovených rizik pro vznik karcinomu ovaria u nosiček mutací.**

Studie	Populace	Pacientky	Kontroly	Gen	Riziko karcinom ovaria OR/**RR/**SRR (95% CI); p	Frekvence mutací u pacientek s OC (%)
Yang et al [36]	metaanalýza	6 178 HBOC	UK Biobank exome sequencing dataset (42 325 kontrol)	<i>RAD51C</i>	*7,6 (5,6–10,2); $5 \times 10^{-40}$	–
		6 690 HBOC		<i>RAD51D</i>	*7,6 (5,6–10,3); $5 \times 10^{-39}$	–
Suszynska et al [35]	metaanalýza	23 802 OC	gnomAD	<i>RAD51C</i>	5,5 (4,4–7,1); < 0,0001	0,63
		22 787 OC		<i>RAD51D</i>	6,9 (5,1–9,4); < 0,0001	0,41
Lhotova et al [12]	ČR	1 333 OC	2 278 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	5,7 (1,7–23,8); 0,001	1,0
				<i>RAD51D</i>	11,3 (2,6–103,4); $9,7 \times 10^{-5}$	1,0
Suszynska et al [34]	metaanalýza	3 791 OC	gnomAD	<i>RAD51C</i>	4,3 (2,6–7,0); < 0,0001	0,6
		3 258 OC		<i>RAD51D</i>	7,3 (4,0–13,1); < 0,0001	0,6
Lu et al [32]	USA	2 051 OC	gnomAD	<i>RAD51C</i>	6,0 (1,9–14,3); $1,9 \times 10^{-3}$	0,3
Castera et al [64]	Francie	4 309 HBOC	571 populačních kontrol / ExAC	<i>RAD51C</i>	11,8 (1,1–40); NA	0,5
		4 011 HBOC		<i>RAD51D</i>	14,6 (5,4–29,5); NA	0,2
Lilyquist et al [69]	USA	7 768 OC	ExAC	<i>RAD51C</i>	**5,1 (3,7–6,9); $1,1 \times 10^{-16}$	0,8
				<i>RAD51D</i>	**6,3 (3,2–11,3); $4,4 \times 10^{-6}$	0,3
				pouze pacientky bez osobní a/nebo rodinné anamnézy karcinomu prsu		
				<i>RAD51C</i>	**4,8 (2,9–7,4); $3,9 \times 10^{-8}$	
				<i>RAD51D</i>	**7,0 (2,6–15,3); 0,0005	
Kurian et al [20]	USA	3 695 OC	2 731 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	5,7 (1,6–30,2); 0,0026	0,6
				<i>RAD51D</i>	4,0 (0,4–197); 0,37	0,2
Norquist et al [70]	USA	1 915 OC	ESP	<i>RAD51C</i>	15,8 (1,9–128); < 0,002	0,6
				<i>RAD51D</i>	9,0 (1,9–42,5); < 0,002	0,6
			ExAC	<i>RAD51C</i>	3,4 (1,5–7,6); < 0,005	
				<i>RAD51D</i>	10,9 (4,6–26); < 0,001	
Song et al [58]	UK	3 409 OC BRCA1/2 negativních	2 769 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	5,2 (1,1–24); 0,035	0,41
				<i>RAD51D</i>	12,0 (1,5–90); 0,019	0,35
				serózní OC		
				<i>RAD51C</i>	7,4 (1,6–35); 0,011	
				<i>RAD51D</i>	12,0 (1,5–97); 0,021	
Loveday et al [19]	UK	1 132 HBOC; 272 neselektovaný OC	1 156 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	*5,9 (2,9–11,9); $7,7 \times 10^{-7}$	1,1
Loveday et al [18]	UK	911 HBOC	1 060 populačních kontrol	<i>RAD51D</i>	*6,3 (2,9–13,9); $4,8 \times 10^{-6}$	0,9

ExAC – Exome Aggregation Consortium, ESP – Exome Sequencing Project, gnomAD – Genome Aggregation Database, HBOC – hereditární karcinom prsu a ovaria, NA – nebylo stanoveno, OC – karcinom ovaria, OR – odds ratio, RR – relativní riziko, SRR – standardizované relativní riziko

ných populacích. Frekvence mutací se u pacientek s karcinomem ovaria pohybovala mezi 0,3 % [32] až 2,9 % [33]. Zjiš-

těné relativní riziko vzniku onemocnění řadí *RAD51C* mezi ovariální predispoziční geny vysokého rizika (tab. 1).

Záhy po identifikaci *RAD51C* jako genu predisponujícího ke karcinomu ovaria následovala práce Lovedaye et al zamě-

řena na analýzu *RAD51D*, která našla patogenní mutaci u 8 z 911 (0,9 %) pacientek (UK) s hereditárním karcinomem prsu a ovaria negativně testovaných na mutace v *BRCA1/2* a v 1 z 1 060 (0,09 %) populačních kontrol [18], přičemž frekvence mutací byla nejvyšší v rodinách s výskytem jednoho a více případů karcinomu ovaria. Na základě těchto zjištění bylo stanoveno relativní riziko vzniku karcinomu ovaria pro nosičky mutace v genu *RAD51D* na 6,3 (95% CI 2,86–13,85;  $p = 4,8 \times 10^{-6}$ ). Vysoké riziko vzniku karcinomu ovaria potvrdily i další studie (tab. 1).

Po potvrzení asociace zárodečných mutací v genech *RAD51C* a *RAD51D* s karcinomem ovaria následovaly metaanalýzy dostupných studií s cílem zpřesnit riziko vzniku tohoto onemocnění. Metaanalýza přibližně 3 500 pacientek stanovila odds ratio (OR) karcinomu ovaria v evropské populaci pro nosičky mutací v genu *RAD51C* na 4,24 (95% CI 2,56–7,02;  $p < 0,0001$ ) a v genu *RAD51D* na 7,28 (95% CI 4,03–13,14;  $p < 0,0001$ ) [34]. Aktuální metaanalýza case-control studií zahrnující přibližně 30 000 pacientek z různých populací zpřesnila OR pro karcinom ovaria u nosiček mutací v genu *RAD51C* na 5,5 (95% CI 4,42–7,07;  $p < 0,0001$ ) a v genu *RAD51D* na 6,94 (95% CI 5,10–9,44;  $p < 0,0001$ ), u majoritní podskupiny pacientek evropské kavkazské populace dosahovalo OR pro *RAD51C* 5,04 (95% CI 3,85–6,59;  $p < 0,0001$ ) a pro *RAD51D* 7,60 (95% CI 5,29–10,93;  $p < 0,0001$ ) [35]. Současně byla publikována další metaanalýza, jejímiž autory byli Yang et al, která s využitím britských kontrol stanovila relativní riziko vzniku karcinomu ovaria pro nosičky mutací v *RAD51C* na 7,55 (95% CI 5,60–10,19;  $p = 5 \times 10^{-40}$ ) a v *RAD51D* na 7,60 (95% CI 5,61–10,30;  $p = 5 \times 10^{-39}$ ) [36].

Pilotní analýza genů *RAD51C/D* u 171 *BRCA1/2* negativních pacientek s karcinomem ovaria v české populaci identifikovala příčinné mutace v *RAD51C* u 1,2 % a v *RAD51D* u 1,8 % pacientek [37]. V aktuální práci zahrnující analýzu 1 333 pacientek s karcinomem ovaria vyšetřených panelem CZECANCA v rámci konzorcia českých laboratoří jsme našli patogenní mutace v každém z obou

genů shodně u 1 % pacientek s karcinomem ovaria, přičemž frekvence mutací v kontrolní populaci byla přibližně 10× menší a OR dosahovalo 11,2 pro *RAD51D* a 5,6 pro *RAD51C* [12].

### **RAD51C a RAD51D a riziko vzniku karcinomu prsu a dalších nádorů**

Ve většině studií, které zahrnovaly analýzu genů *RAD51C* a *RAD51D* u pacientek s hereditárním karcinomem prsu a ovaria, byly nalezené jasně patogenní mutace asociovány s karcinomem ovaria [17,19,38–45]. Rovněž bylo prokázáno, že prevalence mutací v genu *RAD51D* roste s počtem nemocných s karcinomem ovaria v rodině [18]. V uvedených studiích zároveň nebylo potvrzeno zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu s výjimkou tří trunkačních mutací a missense varianty nejasného významu c.428A > G v *RAD51C* zachycených v rodinách s familiárním výskytem pouze karcinomu prsu [40–42,46,47]. Asociace mutací v genu *RAD51D* se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu je patrně ještě méně významná [47,48]. Význam patogenních mutací v *RAD51C* a *RAD51D* se pokusila objasnit americká studie na rozsáhlém souboru 65 057 pacientek s karcinomem prsu indikovaných ke genetickému vyšetření. Zjištěné OR dosahovalo pro mutace v *RAD51D* hodnoty 3,07 (95% CI 1,21–7,88;  $p = 0,01$ ), zatímco patogenní alterace v *RAD51C* nebyly asociovány se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu [49]. Další rozsáhlá studie analyzující 95 561 pacientek s karcinomem prsu a/nebo ovaria však neprokázala významné zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu pro nosičky mutací v *RAD51C* (1,43; 95% CI 0,97–2,12) ani *RAD51D* (1,37; 95% CI 0,76–2,49) [50]. Dle poslední metaanalýzy je relativní riziko vzniku karcinomu prsu pro nosičky mutací v *RAD51C* 1,99 (95% CI 1,39–2,85;  $p = 1,55 \times 10^{-4}$ ) a v *RAD51D* 1,83 (95% CI 1,24–2,72;  $p = 0,002$ ) [36]. Studie zabývající se významem zárodečných mutací v genech *RAD51C* a *RAD51D* pro vznik karcinomu prsu shrnuje tab. 2. Významné zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu pro nosičky mutací v genech *RAD51C* a *RAD51D* nebylo spolehlivě prokázáno, ale nelze je (i vzhledem k širší konfidenčním intervalům) v současné době zcela vyloučit.

Geny *RAD51C* a *RAD51D* byly rovněž navrženy jako možné kandidátní predispoziční geny pro karcinom prostaty [51,52], předchozí práce však asociaci *RAD51C* a *RAD51D* s významně zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prostaty (a kolorekta) neprokázaly [53].

### **Klinický význam**

Zárodečné mutace v genech *RAD51C* a *RAD51D* jsou v naší populaci zachyceny v každém z uvedených genů u 1 % pacientek s karcinomem ovaria. Zatímco riziko vzniku karcinomu ovaria v běžné populaci nepřesahuje 2 % [8], u nosiček mutací v genu *RAD51C* může být zvýšeno až 7×, u nosiček mutací v *RAD51D* i méně než 10× (tab. 1). Tato relativní rizika odpovídají celoživotnímu riziku přibližně 9 % pro nosičky mutací v *RAD51C* [45] a mohou přesáhnout 10 % pro *RAD51D* [54]. V recentní studii autorů Yang et al bylo celoživotní riziko vzniku karcinomu ovaria stanoveno na 11 % (*RAD51C*) a 13 % (*RAD51D*), avšak v případě výskytu ovariálního karcinomu u matky (matky a maternální babičky / matky a sestry) může dosáhnout 20 % (24/32 %) pro nosičky mutací v *RAD51C* a 23 % (27/36 %) pro nosičky mutací v *RAD51D* [36].

Dle současných názorů je u žen s rizikem vzniku karcinomu ovaria převyšujícím 4–5 % vhodné zvážit profylaktickou salpingooforektomií (riziko redukcí salpingooforektomie – RRSO) [55]. S ohledem na vyšší rizika asociovaného se zárodečnými mutacemi v *RAD51C/D* je pro asymptomatické nosičky mutací RRSO doporučena [55–57]. Tento výkon je nutné vhodně načasovat. Průměrný věk v době diagnózy je přibližně 55–60 let u nosiček mutací v *RAD51C* a mírně vyšší u *RAD51D* [36,45,58]. Odhadované kumulativní riziko pro nosičky mutace v genu *RAD51C* ve věku 50 let je 1,3 % (95% CI 0,3–6,0 %) a pro *RAD51D* 3,0 % (95% CI 0,4–21 %), v 70 letech věku dosahuje 5,2 % (95% CI 1,1–22 %) pro *RAD51C* a 12,0 % (95% CI 1,5–60 %) pro *RAD51D* [58]. Aktuálně publikovaná metaanalýza uvádí, že kumulativní riziko vzniku karcinomu ovaria u nosiček mutací *RAD51C/D* dosáhne 4 % v 60. roce věku, v případě výskytu karcinomu ovaria také u matky a sestry již

**Tab. 2. Přehled publikovaných prací zahrnujících analýzu celé kódující oblasti genů *RAD51C* a *RAD51D* (samostatně nebo v rámci panelového sekvenování) s vyjádřením stanovených rizik pro vznik karcinomu prsu u nosiček mutací.**

Studie	Populace	Pacientky	Kontroly	Gen	Riziko karcinomu prsu OR/*RR (95% CI); p
Yang et al [36]	metaanalýza	6 178 HBOC	UK Biobank exome sequencing dataset (42 325 kontrol)	<i>RAD51C</i>	*2,0 (1,4–2,9); $1,6 \times 10^{-4}$
		6 690 HBOC		<i>RAD51D</i>	*1,8 (1,2–2,7); 0,002
Suszynska et al [34]	metaanalýza	92 060 BC	gnomAD	<i>RAD51C</i>	1,1 (0,9–1,4); 0,37
		88 489 BC		<i>RAD51D</i>	1,3 (0,9–1,8); 0,22
Li N et al [65]	Austrálie	3 080 BC	4 840 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	8,7 (1,9–80,5); < 0,001
			2 189 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	1,8 (0,4–8,2); 0,74
				<i>RAD51D</i>	NA (NA); 0,33
Hauke et al [66]	Německo	5 589 BC	ExAC	<i>RAD51C</i>	1,3 (0,6–2,7); 0,54
				<i>RAD51D</i>	3,0 (1–9,3); 0,056
			FLOSSIES	<i>RAD51C</i>	5,9 (1,2–27,3); 0,013
				<i>RAD51D</i>	3,3 (0,6–16,9); 0,25
Castera et al [64]	Francie	4 309 HBOC	571 populačních kontrol / ExAC	<i>RAD51C</i>	1,9 (0,7–3,9); NA
		4 011 HBOC		<i>RAD51D</i>	2,4 (0,4–7,4); NA
Kurian et al [20]	USA	19 056 BC	15 826 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	1,6 (0,8–3,3); 0,2
Couch et al [67]	USA	28 536 BC	ExAC	<i>RAD51C</i>	0,8 (0,5–1,4); 0,43
		25 950 BC		<i>RAD51D</i>	3,1 (1,2–7,9); 0,01
Slavin et al [68]	USA	2 134 BC	ExAC	<i>RAD51C</i>	0,4 (0,02–2,41); 0,51
				<i>RAD51D</i>	8,3 (2,2–30,5); $4,4 \times 10^{-3}$
Loveday et al [19]	UK	1 132 HBOC; 272 neselektovaný OC	1 156 populačních kontrol	<i>RAD51C</i>	*0,9 (0,45–1,9); 0,8
Loveday et al [18]	UK	911 HBOC	1 060 populačních kontrol	<i>RAD51D</i>	*1,3 (0,6–3,0); 0,5

ExAC – Exome Aggregation Consortium, ESP – Exome Sequencing Project, FLOSSIES – projekt „Fabulous Ladies Over Seventy“, gnomAD – Genome Aggregation Database, HBOC – hereditární karcinom prsu a ovaria, NA – nebylo stanoveno, OC – karcinom ovaria, OR – odds ratio, RR – relativní riziko

v 50 letech [36]. Dle současných doporučení je proto vhodné RRSO nabídnout nosičkám mutací v obou genech mezi 45. a 50. rokem [56], v rodinách s časným výskytem karcinomu ovaria individuálně dříve.

Relativní riziko vzniku karcinomu prsu pro nosičky zárodečných mutací v genech *RAD51C/D* řadí tyto geny mezi nízké až středně penetrantní. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu dosahuje u nosiček mutací v *RAD51C* 21 % (95% CI 14–28 %) a v *RAD51D* 20 % (95% CI 15–29 %), v případě dvou příbuzných I. stupně s karcinomem prsu se riziko zvyšuje až na 44–46 % [36]. Do-

poručení pro sledování nosiček mutací v genech *RAD51C/D* by mělo vycházet z výše rizika  $\geq 20\%$  [21]. Protože *RAD51C* patří do rodiny Fanconi anemia genů, mělo by genetické poradenství zahrnovat i informace o riziku případného autozomálně recesivního onemocnění u potomků [59].

Genetické testování DNA reparačních genů má v současné době význam především preventivní [55], má však i potenciální prognostický význam, jež v budoucnu pravděpodobně poroste. Mutace v DNA reparačních genech *RAD51C* a *RAD51D* jsou prediktivními markery odpovědi na léčbu

platinovými deriváty, podobně jako mutace v *BRCA1* a *BRCA2*. Protože mutace v *RAD51C* a *RAD51D* vedou k poškození procesu homologní rekombinace, lze předpokládat – podobně jako u nosiček mutací v *BRCA1* a *BRCA2* – citlivost k cílené léčbě PARP inhibitory [18,60–63].

### Shrnutí

Analýza genů *RAD51C* a *RAD51D* je v současné době součástí rutinního genetického testování u všech pacientek s karcinomem ovaria. Mutace jsou identifikovány v každém z obou genů u přibližně 1 % nemocných. Nosičství patogenní mutace je spojeno s vysokým

rizikem vzniku karcinomu ovaria; celožitovní riziko vzniku karcinomu ovaria se pohybuje okolo 11 % pro *RAD51C* a 13 % pro *RAD51D*, s vrcholem incidence mezi 55–60 lety věku. Riziko vzniku karcinomu prsu je pro nosičky mutací v *RAD51C/D* mírně až středně zvýšeno; celožitovní riziko dosahuje 20–21 %. V případě výskytu nádorů prsu a/nebo ovaria v rodině se riziko vzniku těchto malignit zvyšuje až na 32–36 % v případě karcinomu ovaria a na 44–46 % v případě karcinomu prsu. Zvýšené riziko dalších nádorových onemocnění nebylo spolehlivě prokázáno, nelze ho však v současné době vyloučit. Pro nosičky mutací je doporučena preventivní salpingooforektomie mezi 45. a 50. rokem, na základě rodinné anamnézy individuálně dříve. Preventivní sledování s ohledem na karcinom prsu se odvíjí od výše rizika  $\geq 20\%$ .

## Literatura

- Muinao T, Deka Boruah HP, Pal M. Multi-biomarker panel signature as the key to diagnosis of ovarian cancer. *Heliyon* 2019; 5(12): e02826. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02826.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46(4): 765–781. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.014.
- Goodman MT, Howe HL, Tung KH et al. Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992–1997. *Cancer* 2003; 97 (10 Suppl): 2676–2685. doi: 10.1002/cncr.11349.
- Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S et al. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health* 2019; 11: 287–299. doi: 10.2147/IJWH.S197604
- Epidemiologie a incidence zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: [www.svod.cz](http://www.svod.cz).
- Colombo N, Van Gorp T, Parma G et al. Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60(2): 159–179. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.03.004.
- Wong AS, Auersperg N. Ovarian surface epithelium: family history and early events in ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 70. doi: 10.1186/1477-7827-1-70.
- Torre LA, Trabert B, DeSantis CE et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(4):284–296. doi: 10.3322/caac.21456.
- Piver MS. Hereditary ovarian cancer. Lessons from the first twenty years of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Gynecol Oncol* 2002; 85(1): 9–17. doi: 10.1006/gyno.2001.6465.
- Walsh T, Casadei S, Lee MK et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(44): 18032–18037. doi: 10.1073/pnas.1115052108.
- Krivokuca A, Boljevic I, Jovandic S et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in high grade serous ovarian cancer in Serbia. *J Hum Genet* 2019; 64(4): 281–290. doi: 10.1038/s10038-019-0562-z.
- Lhotova K, Stolarova L, Zemankova P et al. Multi-gene panel germline testing of 1333 Czech patients with ovarian cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(4): 956. doi: 10.3390/cancers12040956.
- Hall JM, Lee MK, Newman B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250(4988): 1684–1689. doi: 10.1126/science.2270482.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266(5182): 66–71. doi: 10.1126/science.7545954.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378(6559): 789–792. doi: 10.1038/378789a0.
- Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265(5181): 2088–2090. doi: 10.1126/science.8091231.
- Meindl A, Hellebrand H, Wiek C et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010; 42(5): 410–414. doi: 10.1038/ng.569.
- Loveday C, Turnbull C, Ramsay E et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011; 43(9): 879–882. doi: 10.1038/ng.893.
- Loveday C, Turnbull C, Ruark E et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2012; 44(5): 475–476. doi: 10.1038/ng.2224.
- Kurian AW, Hughes E, Handorf EA et al. Breast and ovarian cancer penetrance estimates derived from germline multiple-gene sequencing results in women. *JCO Precision Oncology* 2017; (1): 1–12.
- Foretova L, Navratilova M, Svoboda M et al. Recommendations for preventive care for women with rare genetic cause of breast and ovarian cancer. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 256–2513. doi: 10.14735/amko201956.
- Niraj J, Farkkila A, D'Andrea AD. The Fanconi anemia pathway in cancer. *Annu Rev Cancer Biol* 2019; 3: 457–478. doi: 10.1038/nrm.2016.48.
- Vaz F, Hanenberg H, Schuster B et al. Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet* 2010; 42(5): 406–409. doi: 10.1038/ng.570.
- Pittman DL, Weinberg LR, Schimenti JC. Identification, characterization, and genetic mapping of RAD51D, a new mouse and human RAD51/RecA-related gene. *Genomics* 1998; 49(1): 103–111. doi: 10.1006/geno.1998.5226.
- Shibata T, Nishinaka T, Mikawa T et al. Homologous genetic recombination as an intrinsic dynamic property of a DNA structure induced by RecA/Rad51-family proteins: a possible advantage of DNA over RNA as genomic material. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(15): 8425–8432. doi: 10.1073/pnas.111005198.
- Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast* 2016; 28: 136–144. doi: 10.1016/j.breast.2016.05.006.
- Sun Y, McCorvie TJ, Yates LA et al. Structural basis of homologous recombination. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77(1): 3–18. doi: 10.1007/s00018-019-03365-1.
- Chun J, Buechelmaier ES, Powell SN. Rad51 paralogs complexes BCDX2 and CX3 act at different stages in the BRCA1-BRCA2-dependent homologous recombination pathway. *Mol Cell Biol* 2013; 33(2): 387–395. doi: 10.1128/MCB.00465-12.
- Sullivan MR, Bernstein KA. RAD-ical new insights into RAD51 regulation. *Genes (Basel)* 2018; 9(12): 629. doi: 10.3390/genes9120629.
- Badie S, Liao C, Thanasoula M et al. RAD51C facilitates checkpoint signaling by promoting CHK2 phosphorylation. *J Cell Biol* 2009; 185(4): 587–600. doi: 10.1083/jcb.200811079.
- Tarsounas M, Munoz P, Claas A et al. Telomere maintenance requires the RAD51D recombination/repair protein. *Cell* 2004; 117(3): 337–347. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00337-x.
- Lu HM, Li S, Black MH et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA Oncol* 2019; 5(1): 51–57. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2956.
- Cunningham JM, Cicek MS, Larson NB et al. Clinical characteristics of ovarian cancer classified by BRCA1, BRCA2, and RAD51C status. *Sci Rep* 2014; 4: 4026. doi: 10.1038/srep04026.
- Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ et al. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes — providing evidence of cancer predisposition genes. *Gynecol Oncol* 2019; 153(2): 452–462. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.027.
- Suszynska M, Ratajska M, Kozłowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~30,000 cases. *J Ovarian Res* 2020; 13(1): 50. doi: 10.1186/s13048-020-00654-3.
- Yang X, Song H, Leslie G et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in RAD51C and RAD51D. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112(12): 1242–1250. doi: 10.1093/jnci/djaa030.
- Janatova M, Soukupova J, Stribrna J et al. Mutation analysis of the RAD51C and RAD51D genes in high-risk ovarian cancer patients and families from the Czech Republic. *PLoS One* 2015; 10(6): e0127711. doi: 10.1371/journal.pone.0127711.
- Castera L, Krieger S, Roussel A et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(11): 1305–1313. doi: 10.1038/ejhg.2014.16.
- Coulet F, Fajac A, Colas C et al. Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clin Genet* 2013; 83(4): 332–336. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01917.x.
- Osorio A, Endt D, Fernandez F et al. Predominance of pathogenic missense variants in the RAD51C gene occurring in breast and ovarian cancer families. *Hum Mol Genet* 2012; 21(13): 2889–2898. doi: 10.1093/hmg/dds115.
- Romero A, Perez-Segura P, Tosar A et al. A HRM-based screening method detects RAD51C germ-line deleterious mutations in Spanish breast and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129(3): 939–946. doi: 10.1007/s10549-011-1543-x.
- Schnurbein G, Hauke J, Wappenschmidt B et al. RAD51C deletion screening identifies a recurrent gross deletion in breast cancer and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res* 2013; 15(6): R120. doi: 10.1186/bcr3589.
- Thompson ER, Boyle SE, Johnson J et al. Analysis of RAD51C germline mutations in high-risk breast and ovarian cancer families and ovarian cancer patients. *Hum Mutat* 2012; 33(1): 95–99. doi: 10.1002/humu.21625.
- Li J, Meeks H, Feng B-J et al. Targeted massively parallel sequencing of a panel of putative breast cancer susceptibility genes in a large cohort of multiple-case breast and ovarian cancer families. *J Med Genet* 2016; 53(1): 34–42. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103452.
- Sopik V, Akbari MR, Narod SA. Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. *Clin Genet* 2015; 88(4): 303–312. doi: 10.1111/cge.12548.
- Vuorela M, Pylkas K, Hartikainen JM et al. Further evidence for the contribution of the RAD51C gene in hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(3): 1003–1010. doi: 10.1007/s10549-011-1677-x.
- Golmard L, Castera L, Krieger S et al. Contribution of germline deleterious variants in the RAD51 paralogs to breast and ovarian cancers. *Eur J Hum Genet* 2017; 25(12):1345–1353. doi: 10.1007/s10549-011-1677-x.
- Baker JL, Schwab RB, Wallace AM et al. Breast cancer in a RAD51D mutation carrier: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2015; 15(1): e71–e75. doi: 10.1016/j.clbc.2014.08.005.

49. Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3(9): 1190–1196. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0424.
50. Kurian AW, Ward KC, Howlander N et al. Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 2019; 37(15): 1305–1315. doi: 10.1200/JCO.18.01854.
51. Paulo P, Maia S, Pinto C et al. Targeted next generation sequencing identifies functionally deleterious germline mutations in novel genes in early-onset/familial prostate cancer. *PLoS Genet* 2018; 14(4): e1007355. doi: 10.1371/journal.pgen.1007355.
52. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(5): 443–453. doi: 10.1056/NEJMoa1603144.
53. Pelttari LM, Kiiski J, Nurminen R et al. A Finnish founder mutation in RAD51D: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *J Med Genet* 2012; 49(7): 429–432. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-100852.
54. Osher DJ, De Leeneer K, Michils G et al. Mutation analysis of RAD51D in non-BRCA1/2 ovarian and breast cancer families. *Br J Cancer* 2012; 106(8): 1460–1463. doi: 10.1038/bjc.2012.87.
55. Manchanda R, Menon U. Setting the threshold for surgical prevention in women at increased risk of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28(1): 34–42. doi: 10.1097/IGC.0000000000001147.
56. Soukupova J, Lhotova K, Zemankova P et al. Contribution of massive parallel sequencing to diagnosis of hereditary ovarian cancer in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 2S72–2S78. doi: 10.14735/amko2019S72.
57. Daly MB, Pilarski R, Berry M et al. NCCN Guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15(1): 9–20. doi: 10.6004/jncn.2017.0003.
58. Song H, Dicks E, Ramus SJ et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol* 2015; 33(26): 2901–2907. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2408.
59. Koudova M, Puchmajerova A. Risks of solid tumors in heterozygous carriers of recessive syndromes. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 14–23. doi: 10.14735/amko2019S14.
60. Ngoi NY, Tay D, Heong V et al. Reversal of bowel obstruction with platinum-based chemotherapy and olaparib in recurrent, short platinum-free interval, RAD51C germline mutation-associated ovarian cancer. *JCO Precision Oncology* 2018; (2): 1–8.
61. George A, Kaye S, Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nature Rev Clin Oncol* 2017; 14(5): 284–296. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.191.
62. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15(8): 852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
63. Chandran EA, Kennedy I. Significant tumor response to the poly (adp-ribose) polymerase inhibitor olaparib in heavily pretreated patient with ovarian carcinosarcoma harboring a germline RAD51D mutation. *JCO Precision Oncology* 2018; (2): 1–4.
64. Castera L, Harter V, Muller E et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genet Med* 2018; 20(12): 1677–1686. doi: 10.1038/s41436-018-0005-9.
65. Li N, McInerney S, Zethoven M et al. Combined tumor sequencing and case-control analyses of RAD51C in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(12): 1332–1338. doi: 10.1093/jnci/djz045.
66. Hauke J, Horvath J, Gross E et al. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med* 2018; 7(4): 1349–1358. doi: 10.1002/cam4.1376.
67. Couch FJ, Shimelis H, Hu C et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3(9): 1190–1196. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0424.
68. Slavin TP, Maxwell KN, Lilyquist J et al. The contribution of pathogenic variants in breast cancer susceptibility genes to familial breast cancer risk. *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 22. doi: 10.1038/s41523-017-0024-8.
69. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol* 2017; 147(2): 375–380. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.08.030.
70. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol* 2016; 2(4): 482–490. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5495.