

# Jak sledovat pacienty s výskytem nádoru v rodině?

MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Nádorová onemocnění jsou většinou polyfaktoriální, v 5–10 % případů je však možnou příčinou i dědičná dispozice. Mutace ve vysoce rizikovém genu se dědí z generace na generaci a způsobuje mnohonásobně zvýšenou pravděpodobnost vzniku určitých nádorů. Genetické vyšetření by mělo být indikováno v rodinách s opakovaným výskytem nádorů, především v mladším věku, s vícečetnými malignitami, se vzácnými kombinacemi nádorů. I v rodinách, kde se o dědičnou etiologii s největší pravděpodobností nejedná, je důležité chránit příbuzné, zhodnotit jejich rizika a nabídnout preventivní péči. Tato péče o příbuzné onkologických pacientů není dosud rutinně prováděna.

**Klíčová slova:** dědičnost, nádorová onemocnění, genetické testování.

## How to follow patients with oncology disease in a family?

Cancer diseases are mostly polyfactorial, but in 5–10 % of cases the disease may be of hereditary origin. Mutations in a high-risk gene are transmitted from generation to generation and increase the probability of cancer occurrence many times. Genetic examination should be indicated in families with repeated cancer, especially in young age, with multiple malignancies, with combination of rare cancers. In families where the disease is probably not hereditary, the prevention in relatives is also important, evaluation of the risk and offering a preventive care is important. This follow-up of relatives of cancer patients is not routinely done.

**Key words:** heredity, tumor diseases, genetic testing.

Interní Med. 2010; 12(10): 510–515

## Úvod

Nádorová onemocnění jsou ve většině případů způsobena polyfaktoriálně, na jejich vzniku se podílejí nejrůznější faktory, jako jsou věk, biologické faktory, ale i faktory zevního prostředí, životního stylu. Naše genetická vnímavost je vytvářena polygenně, tj. každý z nás má kombinace různých genetických variant, které mohou ovlivňovat naši vnímavost k nemoci. Varianty mírného nebo středního rizika vytvářejí určité „podhoubí“ vzniku nádorů a většina populace bude v oblasti běžného nebo mírně zvýšeného nebo sníženého rizika. Pouze malá část populace může být nosičem mutací ve vysoce rizikových (penetrantních) genech. V těchto případech je vhodné genetické testování a zjištění, zda se v rodině jedná o genetický nádorový syndrom. Jedná se o rodiny s mendelovským přenosem vloh k onemocnění. Ve většině případů se jedná o autosomálně dominantní dědičnost, tj. bez rozdílu pohlaví, s neúplnou klinickou penetrancí. Potomci pacienta s dědičným syndromem mají 50 % pravděpodobnost mutaci také zdědit. Klinický projev nosičství mutace však již může být závislý na pohlaví. Genetické testování nádorových syndromů má velký význam tehdy, když máme podezření na vysoce rizikový nádorový syndrom. Toto podezření je možné získat pouze dle rodinné a osobní anamnézy. Nelze tedy rodinnou anamnézu přehlížet a její základní

analýza v ordinacích lékařů by měla být vstupní branou pro genetická testování. **Genetická pracoviště provádějící genetické poradenství** a testování v rizikových rodinách jsou rozmístěna ve všech oblastech naší republiky ([www.slq.cz](http://www.slq.cz)). Genetické vyšetření je hrazeno pojišťovnou, testování indikuje klinický genetik.

## Jakých rizikových faktorů je nutné si všimnout?

Při každém preventivním vyšetření v ordinaci lékaře je nutné zapsat jednoduchou formou údaje o rodinné anamnéze, u onkologických onemocnění včetně typu nádoru a především věku při výskytu onemocnění. Doporučujeme zápis formou jednoduchého rodokmenu, který mnohem lépe znázorní příbuzenské vztahy a ozřejmí možnou dědičnou souvislost nemocí. Pokud lékař pojme podezření na dědičnou příčinu, je vždy vhodné napsat doporučení na genetickou konzultaci a odeslat jedince na genetické pracoviště. Nejlepší způsob je formou samoobjednání, tj. je vhodné uvést telefonní číslo genetického pracoviště na žádanku. Lékařský genetik podrobně posoudí, indikuje genetické testování v případě, že jsou splněna indikační kritéria, která jsou konsenzuálně daná. Nutno říci, že genetik vždy posuzuje každý případ individuálně, s posouzením mnoha dalších faktorů, které je potřeba v rodině zohlednit.

Z klinického hlediska je vhodné odeslat jakoukoliv rodinu, kde podezření na dědičnou příčinu lékař má. Ne vždy bude nabídnuto testování, ale vždy genetik posuzuje empirická rizika onemocnění a navrhuje určitá preventivní opatření.

Lékař by měl posuzovat, jak často se určitý typ nádoru vyskytl v rodině, v jakém věku a zda u blízkých příbuzných. Dědičné formy nádorů se vyznačují **opakujícími se nádory určitého typu ve více generacích u příbuzných prvního/druhého stupně, nádory se objevují v mladším věku, častěji jako vícečetné malignity. Některé syndromy se vyznačují nádory vzácnými, nádory i v dětském věku (tabulka 1) (1–9). V těchto rodinách je vhodné odeslat na genetické vyšetření.**

Nejčastěji se bude lékař setkávat s dědičným syndromem nádorů prsu a/nebo ovaria, nádorů kolorekta a/nebo dělohy. Tyto jsou rutinně testovány ve specializovaných laboratořích, které pravidelně podstupují mezinárodní kontroly kvality. Testování rizikových genů je poměrně náročné, v uvedených genech se nacházejí stovky různých mutací v celém jejich průběhu. Proto tyto specializované laboratoře vyšetřují rizikové geny celé, postupně od začátku do konce, vyšetřují i takové změny, kdy chybějí veliké úseky genů nebo celé geny. Kombinují různé vyšetřovací metody a kaž-

Tabulka 1. Některé častější syndromy s rizikem maligních onemocnění

| Název syndromu                                                  | Mutovaný gen     | Hlavní malignity                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cowdenův syndrom                                                | PTEN             | mnohočetné hamartomy, nádory prsu, kolorekta, folikulární nádory štítnice                                              |
| Familiární adenomatózní polypóza                                | APC              | ca kolorekta/papil. štítnice, CNS, sarkomy, slinivka, žaludek, tenké střevo                                            |
| Juvenilní polypóza                                              | SMAD4/BMPR1A     | hamartomy tlustého střeva, tenkého střeva, žaludku, ca GIT, pankreas                                                   |
| Familiární melanom                                              | CDKN2A/p16/p14   | melanom, slinivka, prs                                                                                                 |
| Hereditární difuzní ca žaludku                                  | CDH1             | dif. ca žaludku, nádory prsu                                                                                           |
| Gorlinův syndrom                                                | PTCH             | bazaliomy, skeletální deformity, malformace,                                                                           |
| Familiární papilární karcinom ledvin                            | MET              | typ 1 papilární ca ledvin                                                                                              |
| Hereditární nádory prsu/ovaria                                  | BRCA1, BRCA2     | prsu, ovaria/kolorekta, žaludku, prostaty, slinivky, melanomy, žlučové cesty                                           |
| Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom) | MLH1, MSH2, MSH6 | kolorekta, endometria, ovaria aj./tenkého střeva, žaludku, močových cest, hepatobiliární, melanomy, lymfomy, CNS, prsu |
| Li-Fraumeni syndrom                                             | TP53             | sarkomy, adrenokortikální ca, prsu, mozku aj.                                                                          |
| MEN1                                                            | MEN1             | pituitární, paratyreoidey, pankreatu                                                                                   |
| MEN2                                                            | RET              | štítnice-medulární, feochromocytom                                                                                     |
| Neurofibromatóza 1 a 2                                          | NF1, NF2         | neurofibromy, schwannomy, meningeomy                                                                                   |
| Peutzův-Jeghersův syndrom                                       | STK11            | polypy, ca tenkého střeva, žaludku i tlustého střeva/ovaria, čípku, testes, pigmentace sliznic                         |
| Retinoblastom                                                   | RB1              | retinoblastom                                                                                                          |
| Tuberózní skleróza                                              | TSC1, TSC2       | hamartomy                                                                                                              |
| Von Hippel-Lindau syndrom                                       | VHL              | ledvin, hemangioblastomy, feochromocytom                                                                               |
| Wilmsův tumor                                                   | WT1, WT2, WT3    | Wilmsův tumor                                                                                                          |

dá závažná změna, mutace, musí být ověřena a upřesněna sekvenováním.

Hereditární syndrom nádorů prsu a/nebo ovaria – geny BRCA1 a BRCA2

Jedná se o nejčastěji se vyskytující dědičnou příčinu nádorů. Frekvence mutací v populaci v ČR není známa, nicméně ve většině případů je evidentní riziková rodinná anamnéza, podle které je možné odeslat osobu (ženu nebo muže) k vyšetření na genetiku. Kompletní testování obou genů se provádí po genetické konzultaci, indikaci genetikem, podepsání informovaného souhlasu (10–15).

Základní kritéria jsou

U familiárního výskytu nádorů:

- alespoň 3 příbuzní s ca prsu/ovaria, bez věkové limitace
- dva příbuzní s nádorem prsu/ovaria, alespoň jeden dg. pod 50 let

U sporadických forem:

- bilaterální nádor prsu nebo bilaterální nádor ovaria, první dg. pod 50 let
- duplicita nádoru prsu a ovaria bez věkové limitace
- unilaterální nádor prsu nebo ovaria do 35–40 let (dle laboratoře)
- nádor prsu u muže bez věkové limitace

- medulární karcinom (dle laboratoře, většinou do 50 let)
- ER-, PR-, ErbB2- karcinom prsu (většinou do 50 let u sporadického nádoru)

Prediktivní testování zdravých příbuzných je nabízeno rodinným příslušníkům v případě, že je u pacientky prokázána patogenní mutace. Testování u zdravých příbuzných je možné od 18 let.

Testování, tj. **první hledání rodinné mutace**, začínáme, pokud je to možné, u nejrizikovější pacientky v rodině (žena s nejčasnějším výskytem nemoci, bilaterálním onemocněním, duplicitou nádoru prsu a ovaria, nebo u muže s nádorem prsu). Pouze v rodinách, kde je evidentní dědičná zátěž, ale nikdo z nemocných již není naživu, testujeme postupně přímé příbuzné v riziku. Každé testování trvá poměrně dlouhou dobu, několik měsíců. Jakmile najdeme patogenní mutaci u někoho v rodině, můžeme provádět u dalších osob tzv. **prediktivní testování**, tj. zjištění již nalezené rodinné mutace. Toto je již rychlé vyšetření.

**Pokud testujeme dle uvedených kritérií, nalezneme mutaci asi u 30–40 % rizikových rodin.** U 60–70 % rodin s rizikem není žádná mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2* nalezena. Z toho je možné dedukovat, že kromě genů *BRCA1/2* existují další vysoce rizikové geny, nebo jsou nádory v rodinách způsobeny polygenně, kombinací genů mírného a středního

rizika, což nelze v současné době klinicky testovat (16–18). **Z tohoto důvodu není negativní záchyt mutace u pacientky v rodině vyloučením dědičného rizika.** To by byl nesprávný závěr s možností velkého pochybení. **Rodiny bez záchytu patogenní mutace musí být dále preventivně sledovány, všechny osoby v riziku musí mít upravený preventivní program.**

Testování musí být v rukou odborníků. Základem je zhodnocení rodinné anamnézy a odeslání všech žen s rizikovou rodinnou anamnézou k testování genů *BRCA1/2* na genetická pracoviště, kde provádějí kompletní testování obou genů. Mutací v genech *BRCA1/2* není několik, ale stovky, a každá rodina může mít svou vlastní. Každý rok nacházíme mutace, které jsme dosud neviděli. Na našem pracovišti jsme kompletně vyšetřili přes 2600 rodin (19–22).

Doporučovaný postup

- Odebrat rodinnou anamnézu.
- Odeslat na genetickou konzultaci na pracoviště lékařské genetiky.
- Zkontrolovat genetickou zprávu a upravit prevenci dle doporučení.
- Sledovat dispenzarizaci, neboť právě v pravidelnosti, vhodně vybraných metodách prevence, je skryt úspěch časného nálezu onemocnění.
- Je nutné edukovat pravidelně rizikovou osobu o primární prevenci.

**Tabulka 2.** Pravděpodobnost onemocnění zdravého nosiče mutací genů BRCA1 nebo BRCA2 nádorovým onemocněním vyjádřená relativní mírou incidence proti běžné populaci (23)

| Nosič mutace genu BRCA1   |           | Nosič mutace genu BRCA2            |           |
|---------------------------|-----------|------------------------------------|-----------|
| Karcinom prsu do 70 let   | RR = 10   | Karcinom prsu                      | RR = 10   |
| Metachronní karcinom prsu | 37–52 %   | Karcinom vaječníků                 | RR = 10   |
| Karcinom vaječníků        | RR = 30   | Karcinom žlučníku a žlučových cest | RR = 4,97 |
| Kolorektální karcinom     | RR = 4,11 | Karcinom slinivky břišní           | RR = 3,51 |
| Karcinom prostaty         | RR = 3,33 | Karcinom žaludku                   | RR = 2,59 |
| Karcinom prsu u muže      | RR = 50   | Karcinom prostaty                  | RR = 4,65 |
|                           |           | Maligní melanom                    | RR = 2,58 |
|                           |           | Karcinom prsu u muže               | RR = 100  |

Většina vysoce rizikových osob bude sledována v rizikových ambulancích v rámci onkologických center, lidé s menšími riziky však budou sledováni v ordinacích praktických lékařů, gynekologů a dalších specialistů.

Riziko onemocnění nádory je u nosiček mutací v genech *BRCA1/2* mnohonásobně zvýšeno. V tabulce 2 je přehled očekávaných rizik. Vzhledem k takto vysokým rizikům je nutné sledovat ženy na specializovaných pracovištích s dostatečným přístrojovým vybavením.

Preventivní sledování nosičů mutace

Obecné návrhy sekundární prevence byly publikovány kolektivem autorů v Klinické onkologii (23) (tabulka 3, 4). U každého jednice je však nutné tento návrh přizpůsobit individuálně i dle závažnosti rodinné anamnézy a spektra výskytu nádorů (24). Použití magnetické rezonance pro časnou detekci nádorů prsu by mělo být samozřejmostí, především u mladých žen (25, 26). U mužů nosičů *BRCA1* nebo *BRCA2* mutace je také vhodné pravidelné sledování (tabulka 4).

**Tabulka 3.** Doporučované schéma sledování pro ženy nosičky mutace v *BRCA1* nebo *BRCA2* genech (23)

| Vyšetření                                                                              | Od věku | Intervaly mezi vyšetřeními                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------|
| Samovyšetřování prsů                                                                   | 20      | 1 měsíc                                                                   |
| Klinické vyšetření prsů                                                                | 20      | 6 měsíců                                                                  |
| Ultrazvuk prsů                                                                         | 20      | 6 měsíců                                                                  |
| Mamografie                                                                             | 30      | 1× rok                                                                    |
| MR prsů                                                                                | 20      | 1× rok (u premenopauzálních žen; postmenopauzálně při nejasné mamografii) |
| Transvaginální ultrazvukové vyšetření vaječníků a transkutánní vyšetření celého břicha | 20      | 1× 6–12 měsíců <sup>1)</sup>                                              |
| Nádorové markery CA 125, CEA, CA 15,3                                                  | 20      | 1× rok <sup>1)</sup>                                                      |
| Hemokult test                                                                          | 45      | 1× rok                                                                    |
| Kolonoskopie                                                                           | 45      | 1× 3 roky                                                                 |
| Kožní vyšetření <sup>2)</sup>                                                          | 20      | 1× rok                                                                    |

<sup>1)</sup> u žen do 35 let věku a po adnexektomii 1× ročně, u žen po 35 letech věku bez adnexektomie 1× za 6 měsíců

<sup>2)</sup> u nosiček mutace genu *BRCA2*

Primární prevence – preventivní operace

Nosičkám mutace je nabízena primární prevence i formou preventivního odstranění prsních žláz. Provedení profylaktické mastektomie u zdravých nosiček snižuje riziko nádoru prsu z 85 % na 1–5 %. Tato operace by měla být prováděna ve specializovaném centru plastické chirurgie s maximální snahou o odstranění celé prsní žlázy. Možnosti rekonstrukce vždy stanoví plastický chirurg (27–32). Další možností ke snížení rizika onemocnění je profylaktická adnexektomie (33, 34), která snižuje riziko onemocnění nádorem tuby a ovaria u nosiček mutace z předpokládaných 60 % (*BRCA1* nosičky) nebo z 20 % (*BRCA2* nosičky) na 1–5 %. Vzácně může dojít k peritoneálnímu karcinomu i po provedené operaci. Operace se doporučuje ve věku od 35 do 40 let. Odstranění ovarií může také sekundárně snížit riziko onemocnění nádorem prsu.

Vliv hormonální antikoncepce na zvýšení rizika nádorů prsu není jednoznačně prokázán (23, 35–38). Hormonální substituce u žen v přechodu není doporučována. Použití tamoxifenu

v prevenci nádorů prsu u rizikových žen je možné, především u nosiček *BRCA2* mutace (39, 40). Velká část nádorů prsu u nosiček *BRCA1* mutace nemá pozitivní steroidní receptory, a použití tamoxifenu v prevenci nádorů u nosiček *BRCA1* mutace může být proto méně účinné.

Sledování žen v těhotenství a laktaci je důležité. Případy rychle rostoucích nádorů prsu právě v tomto období nejsou výjimečné.

Ojedinělý výskyt nádoru prsu v rodině a vhodná prevence

Výskyt již jediného nádoru prsu v rodinné anamnéze znamená zvýšení rizika onemocnění pro příbuzné prvního, event. druhého stupně. Pokud matka měla nádor prsu v 45 letech, její dcery mají riziko nádoru prsu dvojnásobné a je nutné začít s prevencí ultrazvukem v ročních intervalech již od 35 let, tedy asi deset let před výskytem nádoru v rodině. Ne všechny ženy s nádorem prsu v rodině by měly být nutně geneticky testovány. Je možné jim erudovaně poradit, jaká prevence by pro ně byla vhodná. K tomuto účelu byla vytvořena doporučení, která byla publikována v supplementu Klinické onkologie 2009 (tabulka 5).

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom, HNPCC)

**Lynchův syndrom** je autosomálně dominantně dědičná forma kolorektálního karcinomu, která se projevuje nádory spíše v pravé části kolon (asi v 70 %) a malým množstvím polypů. Častý je výskyt metachronních a synchronních nádorů. V roce 1992 byl objeven první gen pro Lynchův syndrom. Od té doby bylo objeveno několik genů, které patří do skupiny mutátorových (MMR) genů, opravujících chyby v DNA – *MLH1* (3p21), *MSH2* (2p16), *MSH6* (2p16), *PMS1* (2q31) a *PMS2* (7q22). Tyto geny jsou nazývány „caretaker genes“, neboť kontrolují integritu genomu korigováním spontánních mutací (41, 42).

**Tabulka 4.** Doporučené dispenzární schéma pro zdravé muže – nosiče mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* (23)

| Vyšetření               | Od | Frekvence   |
|-------------------------|----|-------------|
| Samovyšetření prsů      | 20 | 1× 3 měsíce |
| Hemokult                | 45 | 1× ročně    |
| CEA, CA 19,9, PSA, vPSA | 45 | 1× ročně    |
| Kolonoskopie            | 45 | 1× 3 roky   |
| Vyšetření per rektum    | 45 | 1× ročně    |
| UZ břicha               | 45 | 1× ročně    |
| Kožní vyšetření         | 21 | 1× ročně    |

**Tabulka 5.** Empirická rizika onemocnění nádorem prsu dle RA a navrhovaná prevence. Clausovy tabulky k odhadu celoživotního empirického rizika: [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ženy s rizikem vzniku karcinomu prsu dle Clausových tabulek do 10% (nízké riziko):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| sledování shodné s běžným populačním skrínin-<br>gem, tj.<br>■ samovyšetřování prsů měsíčně<br>■ mamografie 1x za 2 roky od 45 let<br>■ gynekologické vyšetření 1x ročně včetně TVUZ<br>■ test na okultní krvácení do stolice 1x ročně od 50 let (nebo dříve, dle výskytu nádorů kolorekta v RA, pokud je pozitivní, vhodná i koloskopie ve 2–5letých intervalech)<br>■ další vyšetření s přihlédnutím k event. dalším onkologickým onemocněním v rodině                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ženy s rizikem vzniku karcinomu prsu dle Clausových tabulek 10–20% (střední riziko):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ■ samovyšetřování prsů měsíčně<br>■ klinické vyšetření 1–2x ročně od 25 let nebo začít o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru v rodině<br>■ ultrazvukové vyšetření prsů nebo mamografie 1x ročně (metodu určí radiodiagnostik podle charakteru prsní žlázy) se začátkem o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu prsu v rodině<br>■ gynekologické vyšetření 1x ročně včetně TVUZ (event. po půl roce, pokud ovariální karcinom v RA)<br>■ test na okultní krvácení do stolice 1x ročně od 50 let (nebo dříve, dle výskytu nádorů kolorekta v RA, pokud je pozitivní, vhodná i koloskopie ve 2–5letých intervalech)<br>■ další vyšetření s přihlédnutím k event. dalším onkologickým onemocněním v rodině, vhodný ultrazvuk břišních orgánů každoročně od 30 let                                                                                           |
| <b>Ženy s rizikem vzniku karcinomu prsu dle Clausových tabulek 20–30% (vysoké riziko):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ■ samovyšetřování prsů měsíčně<br>■ klinické vyšetření 2x ročně od 25 let nebo začít o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru v rodině<br>■ vyšetření prsů pomocí zobrazovacích metod 2x ročně od 25 let nebo o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru v rodině, střídát NMR a UZ, od 30 let MMG ročně společně s NMR<br>■ ve 30 letech provést iniciační mamografické vyšetření, podle typu žlázy určí radiodiagnostik vhodnou zobrazovací metodu ke sledování pacientky<br>■ gynekologické kontroly každého půl roku včetně TVUZ<br>■ test na okultní krvácení do stolice 1x ročně od 50 let (nebo dříve, dle výskytu nádorů kolorekta v RA, pokud je pozitivní, vhodná i koloskopie ve 2–5 letých intervalech)<br>■ další vyšetření s přihlédnutím k event. dalším onkologickým onemocněním v rodině, vhodný ultrazvuk břišních orgánů každoročně od 30 let |

Identifikují, odstraňují a opravují chyby DNA, které vznikají při replikaci. Jedná se o geny s vysokou penetrancí a výrazným rizikem k nádorovému zvratu. Předpokládá se existence ještě dalších genů predisponujících k HNPCC. V rodinách s familiárním výskytem ve vyšším věku mohou

hrát roli geny s nízkou penetrancí, tzv. low-penetrance genes. Klinicky se testují geny MLH1, MSH2 a MSH6, které jsou zodpovědné za většinu geneticky prokázaných HNPCC (43, 44).

Nádory pacientů s HNPCC vykazují asi v 90% mikrosatelitovou instabilitu – MSI. Mikrosatelity jsou repetitivní úseky DNA neznámé funkce nacházené v průběhu celého genomu. Mohou být součástí genů i mimo ně. MSI je prokázána, pokud se délka repetitivních úseků DNA liší v tumoru a ve zdravé tkáni. Jedná se o fenotypický znak genetického defektu, tj. poruchy genů udržujících integritu DNA. Testování MSI je možné použít jako screeningový test ke zjištění suspektní heredity kolorektálního nádoru. Dále je možné použít imunohistochemické stanovení proteinů MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2 v tumoru. Molekulární genetické testování genů *MLH1*, *MSH2* a *MSH6* se provádí pomocí screeningových metod k vyhledání úseku DNA se suspektní mutací a sekvenováním tohoto úseku (45–48).

Genetické poradenství je potřebné navrhnout všem rodinám s výskytem nádoru kolorekta/dělohy nejméně u dvou příbuzných prvního stupně. Genetické testování se provádí při výskytu dvou a více příbuzných s nádorem kolorekta/endometria, když je jeden z nich diagnostikován v mladém věku pod 50 let. Duplicita nádoru endometria a kolorekta je velmi často nacházena u Lynchova syndromu. Pacienti s nádorem kolorekta ve velmi mladém věku pod 35 let, především pravostranně uloženým, jsou také velmi suspektní pro HNPCC.

Přenašeč zárodečné mutace má až 75% riziko onemocnět nádorem kolorekta a ženy mají 40–60% riziko nádoru endometria. Zvýšené riziko může být i pro nádory ovaria, žaludku, tenkého střeva, močového a hepatobiliárního systému, mozku. U syndromu Muir-Torre se vyskytují i kožní sebaceózní nádory, u Turcotova syndromu nádory CNS.

**Prevence**

S primární i sekundární prevencí je důležité začít v mladém věku 20 let. Nádory se objevují velice časně. Koloskopické vyšetření je vhodné po 1–2 letech od 20–25 let a odstranění všech polypů nebo adenomů je nutné, dále je doporučována gastroduodenoskopie od 30 let v 1–2letých intervalech, gynekologické vyšetření včetně vaginálního ultrazvuku nebo endometriální biopsie každoročně od 25 let, mamologické vyšetření včetně UZ, později mamogramu, UZ vyšetření břišních orgánů, kožní kontroly, vyšetření moči. Při provádění preventivního screeningu je možné snížit incidenci nádorů kolorekta o 65%.

Vzhledem k vysokým rizikům onemocnění je možné v primární prevenci indikovat profylaktickou operaci, neboť riziko sekundárního nádoru je vysoké. Pro snížení rizika endometriálního a ovariálního karcinomu je vhodné uvažovat po ukončení plánovaných gravidit o profylaktické hysterektomii s ovariectomií. Chemoprevence vzniku kolorektálního karcinomu je zatím prováděna v rámci studií.

**Prevence u ojedinělého výskytu nádorů kolorekta v rodině**

V rodinách, kde se nádor tlustého střeva vyskytl ojediněle u příbuzného prvního stupně, nebo u více příbuzných ve vyšším věku, je vhodné spíše navrhnout preventivní sledování včetně koloskopie.

**Doporučený protokol preventivního sledování u osob s vyšším rizikem kolorektálního karcinomu dle rodinné anamnézy (HNPCC nebylo potvrzeno genetickým testováním, nebo testování nebylo provedeno pro nesplnění kritérií), neplatí pro FAP (supplementum Klinické onkologie 2009).**

**Tabulka 6.** Odhadovaná empirická rizika dle rodinné anamnézy

| Populační riziko                          | 2%*       |
|-------------------------------------------|-----------|
| Příbuzný 1. stupně s dg. CRC pod 45 let   | 5x (10%)  |
| Příbuzný 1. stupně s dg. CRC nad 45 let   | 3x (6%)   |
| Příbuzný 1. a 2. stupně v linii s dg. CRC | 4x (8%)   |
| Oba rodiče s CRC                          | 5x (11%)  |
| Dva příbuzní 1. stupně v linii s CRC      | 8x (17%)  |
| Tři příbuzní 1. stupně v linii s CRC      | 25x (50%) |

\*V ČR je kumulativní riziko CRC do 74 let pro muže 7,32%, pro ženy 3,6%.

**Základní doporučení**

Test na okultní krvácení ročně, 10 let před nejčasnějším věkem výskytu nádoru v rodině (nejpozději od 50 let), a dále ročně mezi koloskopiemi. Při makroskopickém výskytu krve ve stolici provedení koloskopie okamžitě, test na okultní krvácení neprovádět.

Koloskopie v 2–5letých intervalech (5letý interval v případě normálního nálezu v tlustém střevě, při nálezu benigních změn a 2–3 roky dle typu změn, jako je četnost a velikost adenomů, dysplastické změny) s počátkem sledování 5–10 let před nejčasnějším věkem výskytu nádoru v rodinné anamnéze

## Další méně časté nádorové syndromy s rizikem nádorů kolorekta

**Familiární adenomatózní polypóza:** Je autosomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutacemi v genu APC (49–53). Zodpovídá asi za 1 % kolorektálních karcinomů. Mnohočetné polypy se objevují časně v distální oblasti tlustého střeva a v konečníku. Mohou růst i v tenkém střevu a v žaludku. Nádor tlustého střeva se objevuje mnohdy již v dospívání. Mohou vzniknout i nádory tenkého střeva a žaludku. Riziko i jiných nádorů může být zvýšené, například papilárních nádorů štítnice, sarkomů, nádorů mozku. Gardnerova varianta znamená výskyt epidermoidních cyst kůže, osteomů čelisti, malformace zubů, kongenitální hypertrofie retiny. U Turcotova syndromu se mohou objevit nádory CNS. Screening je nutno začít v 10–12 letech pomocí sigmoidoskopie ročně, od 20 let koloskopii. Gastroduodenoskopie se provádí po roce po záchytu FAP. Preventivní sledování štítnice je doporučováno. Profylaktická subtotální kolektomie s ileorektální anastomózou je nezbytným operačním zákrokem. Genetické testování APC genu se provádí již od dětského věku vzhledem k časným rizikům.

**Juvenilní střevní polypóza:** Je způsobena mutací genu *SMAD4*, *BMPR1A*, *PTEN*, aj. Tvorba difúzních hamartomatózních polypů tlustého střeva, někdy i tenkého střeva a žaludku, začíná brzy a riziko kolorektálního karcinomu je vysoké. Genetické testování *SMAD4*, *BMPR1* a *PTEN* genu je vhodné (54).

**Peutz-Jeghersův syndrom:** Gen *STK11* je zodpovědný za vznik dominantně dědičného Peutz-Jeghersova syndromu, jehož součástí je tvorba polypů v žaludku, tenkém i tlustém střevu, které mohou malignizovat. Zvyšuje se i riziko nádorů čípku, ovarií a testes. Výrazné pigmentace okolo rtů a na sliznicích jsou důležitým diagnostickým znakem. Koloskopie a gastroduodenoskopie je nutno začít v časně dospělosti. Preventivní subtotální kolektomie je možná u mnohočetných polypů (55, 56).

## Vzácné dědičné nádorové syndromy

**Li-Fraumeni syndrom:** Je vzácný, ale nesmírně závažný syndrom (57–62). Autosomálně dominantně dědičná dispozice k různým typům nádorů je u velké části případů způsobena zárodečnou mutací v *TP53* genu. V rodinách je vysoké riziko leukemií, nádorů CNS, sarkomů, adrenokortikálních nádorů, nádorů prsu. Některé nádory se objevují již v dětském věku. Komplexní onkologická prevence je nutná se

zaměřením na známá rizika. Testování *TP53* genu v rodinách je možné v dospělosti, je nutný individuální přístup.

**Cowdenův syndrom:** Je způsoben mutací v *PTEN* genu. Jeho příznaky jsou intestinální hamartomy a kožní změny jako faciální trichilemomy, papilomatózní papuly a akné keratózy. Asi u 50 % případů může být přítomna makrocefalie a mentální subnormalita. Riziko některých nádorů může být zvýšené, například nádorů prsu, štítnice, především folikulárního typu, pravděpodobně i nádorů kolorekta, ledvin, ovaria, endometria a melanomu (54, 63).

**Von Hippel-Lindau syndrom:** Je dědičná systémová porucha, která vede ke vzniku hemangioblastomů retiny, CNS a vysokému riziku vzniku nádorů ledvin, feochromocytomů a nádorů slinivky. *VHL* gen je tumor supresorový gen na chromozomu 3p (5, 64).

Dědičné syndromy by měly být sledovány dle standardních doporučení, která byla publikována v supplementu Klinické onkologie 2009. Toto supplementum je dostupné na webových stránkách [www.slg.cz](http://www.slg.cz) nebo [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz). Na daných stránkách je dostupný i seznam genetických pracovišť v ČR.

## Obecná doporučení pro příbuzné onkologických pacientů

Jakýkoliv typ nádoru může mít svou dědičnou etiologii. U mnohých onemocnění genetickou příčinu dosud neznáme. Je však důležité zareagovat na kumulaci nádorů nabídkou a organizací preventivní péče. Obecně lze říci, že **riziko stejného nádorového onemocnění pro příbuzné** prvního stupně (sourozence, děti, rodiče) je přibližně **dvojnásobné**. Výše empirického rizika se samozřejmě bude odvíjet od věku při výskytu nemoci, tj. čím nižší věk, tím větší riziko pro příbuzné. Je vhodné zhodnotit i další etiologické faktory, jako životní styl, karcinogeny atd.

Je důležité příbuzným zajistit **prevenci zaměřenou na časný záchyt daného onemocnění, se zásadou počátku preventivního sledování o deset let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru v rodině**. U nádorů ledvin by mělo být samozřejmostí doporučit roční UZ ledvin, stejně i u dalších nádorů břišních orgánů, u nádorů kolorekta je důležité poučit příbuzné o primární prevenci, absenci příznaků časného nádoru a nutnosti kombinace testu na okultní krvácení a pravidelných koloskopií.

Péči o příbuzné onkologických pacientů většinou neřešíme, i když se mnohdy jedná o jednoduchá a levná vyšetření (například UZ ledvin v ro-

dinách s tímto onemocněním), která by umožnila časný záchyt. Mnohdy by si tito lidé rádi vyšetření i hradili sami, ale nemají dostatečné informace.

Pokud je rodinná anamnéza rizikovější, s časným výskytem nádorů, s podezřením na určitý syndrom, je vhodné vždy indikovat vyšetření v genetické poradně a odeslat rodinu k vyšetření.

Preventivní péče v rodinách s výskytem nádorů je nesmírně důležitá. Ne vždy jí věnujeme náležitou pozornost, nedáváme lidem dostatek informací, které potřebují k ochraně svého zdraví.

## Literatura

1. Foretová L, Macháčková E, Šachlová M, et al. Syndrom familiárního melanomu (s dysplastickými naevy či bez nich). *Klin Onkol* 2009 (Suppl S1): S32–S33.
2. Foretová L, Navrátilová M, Macháčková E. Limitace genetického testování v onkologii. *Klin Onkol* 2009 (Suppl S1): S65–S68.
3. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (2): 276–292.
4. Goetz P, Foretová L, Puchmajerová A. Hereditární etiologie nádorových onemocnění a význam genetického poradenství a testování v onkologii. *Klinická onkologie Suppl*, 2006; 19: 44–47.
5. Křepelová A. Dědičné formy nádorů ledvin – spektrum predispozičních genů a jejich testování. *Klinická onkologie Suppl*, 2006; 19: 82–84.
6. Lindor NM, Greene MH. The Mayo Familial Cancer Program: The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 1039–1071.
7. Plevová P, Krutílková V, Puchmajerová A, Foretová L. Gorlinův syndrom. *Klin Onkol* 2009 (Suppl S1): S34–S35.
8. Plevová P, Šilhánová E, Foretová L. Vzácné hereditární syndromy s vyšším rizikem vzniku nádorů. *Klinická onkologie Suppl*, 2006; 19: 68–75.
9. Vrtěl R, Filipová H, Vodička R, et al. Tuberosní skleróza. *Klin Onkol* 2009 (Suppl S1): S50–S53.
10. Berchuck A, Schildkraut JM, Marks JR, et al. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer Supplement*, 1999; 86: 2517–2524.
11. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 676–689.
12. Plevová P, Novotný J, Petráková K, et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2009 (Suppl S1): S6–S11.
13. Rebbeck TR. Inherited genetic predisposition in breast cancer. A population-based perspective. *Cancer* 1989; 86: 2493–2501.
14. Zikan M, Foretova L, Cibula D, et al. Hereditary ovarian cancer – Review. *Ceska Gynekol.* 2006; 71 (3): 246–251.
15. Zikán M, Jančárková N, Pohleisch P, et al. Hereditární dispozice ke karcinomu prsu a ovaria. *Časopis lékařů českých*, 2004; 143(1): 26–30.
16. Kleibl Z, Novotný J, Bezdičková D, et al. The *CHEK2* c.1100delC germline mutation rarely contributes to breast cancer development in the Czech Republic. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 90(2): 165–167.
17. Schutte M, Seal S, Barfoot R, et al. Variants in *CHEK2* other than 1100delC do not make a major contribution to breast cancer susceptibility. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1023–1028.
18. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, et al. Spectrum of mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *TP53* in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295(12): 1379–1388.
19. Foretova L, Macháčková E, Navrátilová M, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in women with familial or early-onset

## Masarykův onkologický ústav bude mít pokrytí WiFi signálem

**Masarykův onkologický ústav v Brně získal prostředky z Integrovaného operačního programu Evropské unie. Díky dotacím ve výši 16,8 milionu korun na realizaci projektu s názvem „Řízení kvality a nákladovosti zdravotní péče v MOÚ použitím technologie WiFi a navazujících systémů“ výrazně zefektivní práci zdravotnického personálu a zvýší komfort hospitalizovaných pacientů.**

Instalace bezdrátového připojení ve dvou vybraných pavilonech Masarykova onkologického ústavu v Brně (Masarykově a Švejdově) umožní zdravotníkům nepřetržitý přístup do dokumentace pacienta. Využívány přitom budou speciální přenosné Tablet PC, které jsou optimalizované pro práci s pacientem v nemocničním informačním systému a jsou určeny do lékařského prostředí. Databáze všech klíčových údajů o pacientovi včetně obrazové dokumentace z radiologických modalit bude dostupná kdekoli v areálu ústavu. Kombinace WiFi připojení a Tablet PC umožní lékařům i sestřám operativně rozhodovat tam, kde je to nezbytně nutné – přímo u pacientova lůžka.

Součástí projektu je také tzv. lokalizační nástroj, jenž umožňuje přesnou evidenci pohybu hospitalizovaných pacientů, vybraných mobilních zdravotnických přístrojů a výpočetní techniky v rámci ústavu. Všichni hospitalizovaní pacienti budou vybaveni speciálními čipy, jejichž součástí bude tlačítko, kterým si pacienti budou moci kdekoli v areálu zavolat okamžitou pomoc. Označení mobilních přístrojů a zdravotnického mobiliáře čipy bude sloužit jednak jako ochrana před zcizením (opuštění areálu) a jednak pro vyhledání nejbližšího požadovaného přístroje pro možnost využití na daném

oddělení. Masarykův onkologický ústav v Brně je prvním nemocničním zařízením v ČR, který bude lokalizaci s využitím technologie WiFi využívat.

Bezdrátová síť bude nyní využívána v Masarykově a Švejdově pavilonu. Po dostavbě nového pavilonu a po rekonstrukci dalších pavilonů se bude WiFi postupně rozšiřovat tak, aby došlo k optimalizaci využití celého projektu. Zaváděním WiFi technologie nevzniknou žádné požadavky na nový zdravotnický personál.



Čip pro hospitalizované pacienty



Čip pro označení mobilních zařízení



Zařízení pro příjem volání pomoci

Šance pro Váš rozvoj.

Projekt „Řízení kvality a nákladovosti zdravotní péče v MOÚ použitím technologie WiFi a navazujících systémů“ je spolufinancován Evropskou unií z Evropského fondu pro regionální rozvoj.

breast/ovarian cancer in the Czech Republic. *Human Mutation* 2004; 23(4): 397–398.

**20.** Lukešová M, Macháčková E, Vašíčková P, et al. Výsledky testování BRCA1 a BRCA2 genů v molekulárně genetické laboratoři Masarykova onkologického ústavu. *Klinická onkologie Suppl.*, 2006; 19: 48–54.

**21.** Macháčková E, Plevová P, Lukešová M, et al. Genetická predispozice ke vzniku maligního nádoru prsu. *Klinická onkologie Suppl.*, 2006; 19: 48–54.

**22.** Vašíčková P, Macháčková E, Lukešová M, et al. Varianty neznámého významu a intragenová přeskupení v genech BRCA1 a BRCA2. *Klinická onkologie Suppl.*, 2006; 19: 58–62.

**23.** Bartoňková H, Foretová L, Helmichová E, et al. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječníků a zdravé osoby se zárodečnými mutacemi genů BRCA1 nebo BRCA2. *Klinická onkologie* 2003; 16(1): 28–34.

**24.** Petraková K, Paláková M, Foretová L. Algoritmus preventivních vyšetření u geneticky podminěných malignit. *Klinická onkologie* 2006; 19(Suppl.): 88–90.

**25.** Schneiderová M, Bartoňková H. Úloha magnetické rezonance v mammologické prevenci u žen s dědičným rizikem nádoru prsu. *Klinická onkologie Suppl.*, 2006; 19: 91–96.

**26.** Warner E, Plewes DB, Shumak RS. Comparison of Breast Magnetic Resonance Imaging, Mammography, and Ultrasound for Surveillance of Women at High Risk for Hereditary Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 3524–3531.

**27.** Blanchard DK, Hartmann LC. Prophylactic surgery for women at high risk for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2000; 1: 127–134.

**28.** Dražan L. Profylaktická mastektomie a její indikace u rizikových žen. *Klinická onkologie Suppl.*, 2006; 19: 97–100.

**29.** Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, et al. Prophylactic Surgery in Women With a Hereditary Predisposition to Breast and Ovarian Cancer 2000; *JCO* 18: 1980–1995.

**30.** Hughes KS, Papa MZ, Whitney T, et al. Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma. *Cancer Supplement*, 1999; 86: 2502–2515.

**31.** Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CTM, et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet* 2000; 355: 2015–2020.

**32.** Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 159–163.

**33.** Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616–1622.

**34.** Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 1475–1479.

**35.** Grabick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with family history of breast cancer. *JAMA* 2000; 284: 1791–1798.

**36.** Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al. Parity, Oral Contraceptives, and the Risk of Ovarian Cancer among Carriers and Noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 235–240.

**37.** Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 424–428.

**38.** Ursin G, Henderson BE, Haile WR, et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res*, 1997; 57: 3678–3681.

**39.** Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 90: 1371–1388.

**40.** King MC, Wieand S, Hale K. Tamoxifen use reduces breast cancer risk in BRCA2 positive women. *JAMA*, 2001; 286: 2251–2256.

**41.** Kinzler K, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes: gatekeepers and caretakers. *Nature*, 1997; 386: 761–762.

**42.** Kinzler K, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159–170.

**43.** Ivanovich JL, Reed TE, Ciske DJ, et al. A practical approach to familial and hereditary colorectal cancer. *Am. J. Med.*, 1999; 107: 68–77.

**44.** Plevová P, Novotný J, Šachlová M, et al. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom). *Klin Onkol* 2009 (Suppl S1): S12–S15.

**45.** Křepelová A, Pavlíková K, Plevová P. Diagnostika Lynchova syndromu – nové geny a metody. *Klinická onkologie Suppl.*, 2006; 19: 76–81.

**46.** Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polypoid colorectal cancer. *J. Med. Genet.* 1999; 36: 801–818.

**47.** Lynch HT, Lynch J. Lynch syndrome: genetics, natural history, genetic counseling, and prevention. *J. Clin. Oncol. Supplement*, 2000; 18: 19–31.

**48.** Lynch HT, Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 919–932.

**49.** Fearhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Human Molecular Genetics* 2001; 10: 721–733.

**50.** Foretova L, Skricka T. Psychosocial and medico-legal aspects of genetic counseling in familial adenomatous polyposis.

Chapter 21 in *Intestinal Polyps and Polyposis*. Delaini GG, Skricka T, Colucci G, et al. Springer 2009.

**51.** Plevová P, Štekrová J, Kohoutová M, et al. Familiární adenomatózní polypóza. *Klin Onkol* 2009 (Suppl S1): S16–S19.

**52.** Sampson JR, Dolwani S, Jones S, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003; 362: 39–41.

**53.** Štekrová J, Šulová M, Zídková K, et al. Familiární adenomatózní polypóza – novinky v molekulární diagnostice. *Klinická onkologie Suppl.* 2006; 19: 63–67.

**54.** Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Human Mutation* 2003; 22: 183–198.

**55.** Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447–1453.

**56.** Ivanovich JF, Whelan AJ. Cancer and Peutz-Jeghers Syndrome: a Review. *Journal of Genetic Counseling*, 1997; 6(2): 193–206.

**57.** Foretová L, Navrátilová M, Petraková K, et al. Kasuistiky Li-Fraumeni syndromu: diagnostické a preventivní možnosti. *Klinická onkologie Suppl.* 2006; 19: 85–87.

**58.** Hisada M, Garber JE, Fung CY, et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998; 90: 606–611.

**59.** Krutílková V, Trková M, Kodet R, et al. Syndrom Li-Fraumeni. *Čs pediatrie* 2003; 58(9): 552–555.

**60.** Plevová P, Krutílková V, Petraková K, et al. Syndrom Li-Fraumeni. *Klin Onkol* 2009 (Suppl S1): S20–S22.

**61.** Trkova M, Foretova L, Kodet R, et al. A Li-Fraumeni syndrome family with retained heterozygosity for a germline TP53 mutation in two tumors. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2003; 145: 60–64.

**62.** Varley JM, Evans DGR, Birch JM.: Li-Fraumeni syndrome – a molecular and clinical review. *British Journal of Cancer*, 1997; 76(1): 1–14.

**63.** Liaw D, Marsh D, Li J, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat. Genet.* 1996; 16: 64–67.

**64.** Maher ER, Kaelin WG. Reviews in molecular genetics-von Hippel Lindau disease. *Medicine* 1997; 76: 381–391.

**MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.**

*Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů,  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno  
foretova@mou.cz*