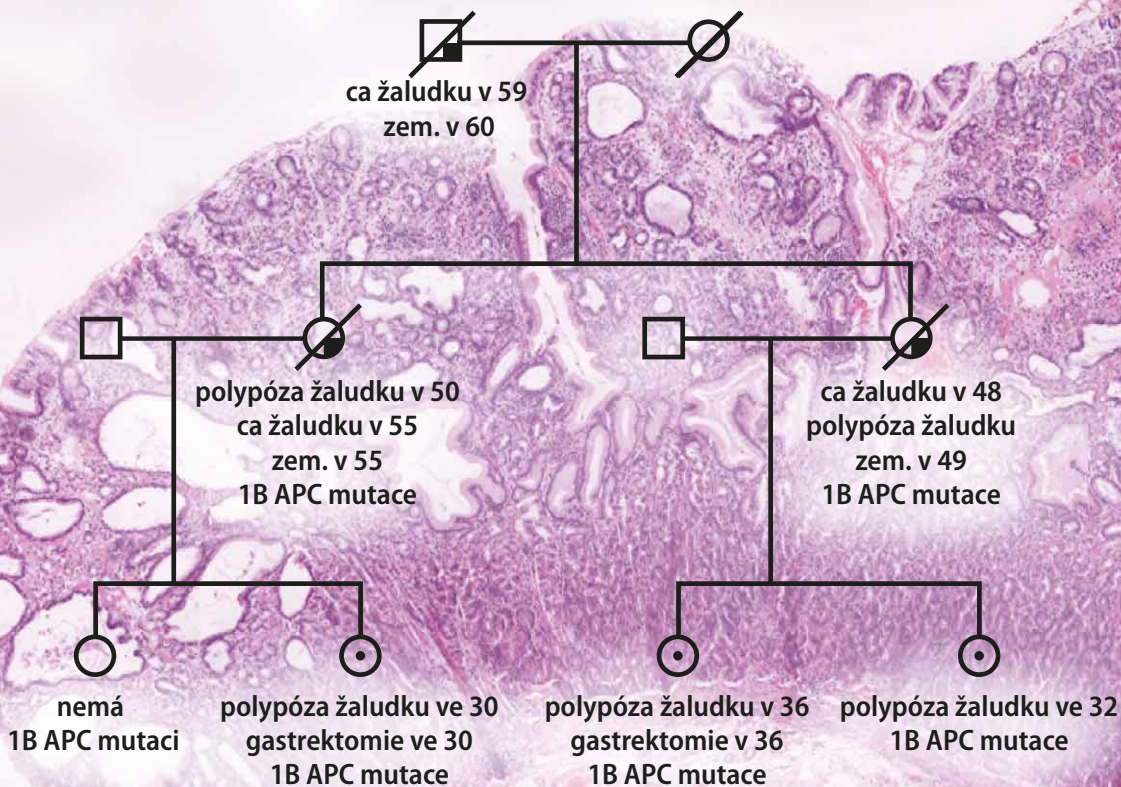


Lenka Foretová, Eva Macháčková, Renata Gaillyová a kolektiv

# Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi





Lenka Foretová, Eva Macháčková, Renata Gaillyová a kolektiv

---

# Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi

---

**Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy**

*Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.*

**doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., RNDr. Eva Macháčková, Ph.D., MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D., a kolektiv**

## **Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi**

### **Editorky**

**doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů Masarykova onkologického ústavu, Brno

**RNDr. Eva Macháčková, Ph.D.**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů Masarykova onkologického ústavu, Brno

**MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.**

Ústav lékařské genetiky a genomiky Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

### **Kolektiv autorů:**

MUDr. Viera Bajčiová, CSc., doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc., RNDr. Šárka Bendová, Ph.D., doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D., MUDr. Jiří Cyrany, Ph.D., MUDr. Klára Drábová, MUDr. Olga Dubová, doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D., MUDr. Peter Grell, Ph.D., Mgr. Marek Havelka, MUDr. Zuzana Chaloupková, RNDr. Markéta Janatová, Ph.D., MUDr. Ivan Justan, Ph.D., MUDr. Petra Kleiblová, Ph.D., MUDr. Monika Koudová, Ph.D., RNDr. Denisa Krejčí, MUDr. Věra Krutílková, MUDr. Anna Křepelová, CSc., MUDr. Tomáš Kubek, Ph.D., RNDr. Eva Macháčková, Ph.D., Mgr. Zdeněk Musil, Ph.D., MUDr. Marie Navrátilová, Ph.D., MUDr. Libor Němec, MUDr. Jiří Novák, MUDr. Ivo Novotný, CSc., MUDr. Martin Ondrák, Ph.D., MUDr. Markéta Palácová, MUDr. Bořivoj Petrák, CSc., MUDr. Alena Puchmajerová, MUDr. Monika Schneiderová, prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., RNDr. Jana Soukupová, Ph.D., prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D., Mgr. Adriana Talábová, prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc., RNDr. Eliška Václavíková, Ph.D., MUDr. Alena Valíčková, Mgr. Petra Vašíčková, Mgr. Josef Včelák, MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D., MUDr. Aleš Vícha, Ph.D., doc. RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D., prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.

### **Recenzent:**

**doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.**

Nemocnice Sunderby, Luleå

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Práce na přípravě knihy byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví ČR v rámci institucionální podpory na dlouhodobý koncepční rozvoj výzkumné organizace, RVO (MOÚ, 00209805).

Kapitola 13.2 byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR a Agentury pro zdravotnický výzkum ČR NU21-01-00448 a projektem Ministerstva zdravotnictví ČR – RVO (Endokrinologický ústav, 00023761).

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázky dodali autoři. Obrázky 3.3 a 4.2 překreslil a upravil Jiří Hlaváček.

Cover Photo © Lenka Foretová, 2022

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2022

© Grada Publishing, a.s., 2022

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8648. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka BcA. Radka Jančová, DiS.

Jazyková korektura Mgr. Helena Kuthanová

Sazba a zlom Jaroslav Kolman

Počet stran 500

1. vydání, Praha 2022

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

*Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.*

*Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.*

ISBN 978-80-271-6638-1 (pdf)

ISBN 978-80-271-1293-7 (print)



## Editorky

**doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů  
Masarykova onkologického ústavu, Brno

**RNDr. Eva Macháčková, Ph.D.**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů  
Masarykova onkologického ústavu, Brno

## Autoři

**MUDr. Viera Bajčiová, CSc.**

Klinika dětské onkologie Lékařské  
fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní  
nemocnice Brno

**doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.**

Endokrinologický ústav, Praha

**RNDr. Šárka Bendová, Ph.D.**

Oddělení lékařské molekulární genetiky  
Ústavu biologie a lékařské genetiky  
2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**doc. MUDr. Oldřich Coufal, Ph.D.**

Oddělení mamokutánní a onkoplastické  
chirurgie Kliniky operační onkologie  
Masarykova onkologického ústavu  
a Lékařské fakulty Masarykovy  
univerzity, Brno

**MUDr. Jiří Cyraný, Ph.D.**

II. interní gastroenterologická klinika  
Lékařské fakulty v Hradci Králové  
Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice  
Hradec Králové

**MUDr. Klára Drábová**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů  
Masarykova onkologického ústavu v Brně  
Ústav lékařské genetiky a genomiky  
Lékařské fakulty Masarykovy univerzity  
a Fakultní nemocnice Brno

**MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.**

Ústav lékařské genetiky a genomiky  
Lékařské fakulty Masarykovy univerzity  
a Fakultní nemocnice Brno

**MUDr. Olga Dubová**

Gynekologicko-porodnická klinika  
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

**doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů  
Masarykova onkologického ústavu, Brno

**MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.**

Ústav lékařské genetiky a genomiky  
Lékařské fakulty Masarykovy univerzity  
a Fakultní nemocnice Brno

**MUDr. Peter Grell, Ph.D.**

Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykova onkologického ústavu  
a Lékařské fakulty Masarykovy  
univerzity, Brno

**Mgr. Marek Havelka**

Oddělení lékařské molekulární genetiky  
Ústavu biologie a lékařské genetiky  
2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**MUDr. Zuzana Chaloupková**

Oddělení mamokutánní a onkoplastické  
chirurgie Kliniky operační onkologie  
Masarykova onkologického ústavu  
a Lékařské fakulty Masarykovy  
univerzity, Brno

**RNDr. Markéta Janatová, Ph.D.**

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

**MUDr. Ivan Justan, Ph.D.**

Oddělení mamokutánní a onkoplastické chirurgie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

**MUDr. Petra Kleiblová, Ph.D.**

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

**MUDr. Monika Koudová, Ph.D.**

Oddělení lékařské genetiky kliniky GENNET, s.r.o, Praha

**RNDr. Denisa Krejčí**

Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno  
Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

**MUDr. Věra Krutílková**

Ambulance klinické genetiky Agel a.s., Praha, Nový Jičín

**MUDr. Anna Křepelová, CSc.**

Oddělení lékařské molekulární genetiky Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**MUDr. Tomáš Kubek, Ph.D.**

Oddělení mamokutánní a onkoplastické chirurgie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

**RNDr. Eva Macháčková, Ph.D.**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů Masarykova onkologického ústavu, Brno

**Mgr. Zdeněk Musil, Ph.D.**

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

**MUDr. Marie Navrátilová, Ph.D.**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů Masarykova onkologického ústavu, Brno

**MUDr. Libor Němec**

Klinika operační onkologie Masarykova onkologického ústavu a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

**MUDr. Jiří Novák**

Klinika komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

**MUDr. Ivo Novotný, CSc. in memoriam**

Gastroenterologické oddělení Masarykova onkologického ústavu, Brno

**MUDr. Martin Ondrák, Ph.D.**

Klinika operační onkologie Masarykova onkologického ústavu a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

**MUDr. Markéta Palácová**

Klinika komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

**MUDr. Bořivoj Petrák, CSc.**

Klinika dětské neurologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha



**MUDr. Alena Puchmajerová**

Oddělení lékařské genetiky kliniky  
GENNET, s.r.o., Praha

**MUDr. Monika Schneiderová**

Oddělení radiologie Masarykova  
onkologického ústavu, Brno

**prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.**

Biologický ústav Lékařské fakulty  
Masarykovy univerzity  
Ústav patologie Fakultní nemocnice Brno

**RNDr. Jana Soukupová, Ph.D.**

Ústav lékařské biochemie a laboratorní  
diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity  
Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice  
v Praze

**prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.**

Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykova onkologického ústavu  
a Lékařské fakulty Masarykovy  
univerzity, Brno

**Mgr. Adriana Talábová**

Ústav zdravotnických informací a statistiky  
ČR, Praha

**prof. MUDr. Pavel Trávník, DrSc.**

Centrum reprodukční medicíny  
a preimplantační diagnostiky  
REPROMEDA

## Autorky předmluvy

**doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů  
Masarykova onkologického ústavu, Brno

**MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.**

Ústav lékařské genetiky a genomiky  
Lékařské fakulty Masarykovy univerzity  
a Fakultní nemocnice Brno

**RNDr. Eliška Václavíková, Ph.D.**

Oddělení molekulární endokrinologie  
Endokrinologického ústavu, Praha

**MUDr. Alena Valíčková**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů  
Masarykova onkologického ústavu, Brno

**Mgr. Petra Vašíčková, Ph.D.**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů  
Masarykova onkologického ústavu, Brno

**Mgr. Josef Včelák**

Oddělení molekulární endokrinologie  
Endokrinologického ústavu, Praha

**MUDr. Kateřina Veselá, Ph.D.**

Centrum reprodukční medicíny a preim-  
plantační diagnostiky REPROMEDA

**MUDr. Aleš Vícha, Ph.D.**

Klinika dětské hematologie a onkologie  
2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**doc. RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D.**

Ústav lékařské genetiky Lékařské fakulty  
Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice  
Olomouc

**prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.**

Gynekologicko-porodnická klinika  
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy  
a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

**RNDr. Eva Macháčková, Ph.D.**

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů  
Masarykova onkologického ústavu, Brno

**sanofi**

# Obsah

<b>Předmluva</b> .....	<b>17</b>
<b>1 Nádorová onemocnění a jejich etiologické příčiny</b> .....	<b>21</b>
<i>(Lenka Foretová, Renata Gaillyová)</i>	
1.1 Rizikové faktory vzniku nádorů .....	23
<b>2 Epidemiologie vybraných zhoubných nádorových onemocnění v České republice za posledních 30 let</b> .....	<b>27</b>
<i>(Jiří Novák, Denisa Krejčí, Adriana Talábová)</i>	
2.1 Zdroj epidemiologických dat .....	27
2.2 Metodika zpracování dat NOR .....	28
2.3 Základní přehled o zhoubných nádorech v populaci ČR .....	28
2.4 Zhoubné nádory prsu u žen .....	31
2.5 Zhoubné nádory vaječníků .....	32
2.6 Zhoubné nádory děložního těla .....	34
2.7 Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku .....	36
2.8 Zhoubné nádory ledviny .....	38
<b>3 Základní pojmy genetiky</b> .....	<b>43</b>
<i>(Eva Macháčková, Lenka Foretová)</i>	
<b>4 Genetická predispozice k nádorům a její principy</b> .....	<b>53</b>
<i>(Eva Macháčková, Lenka Foretová)</i>	
4.1 Signální dráhy .....	53
4.2 Nejstarší popsané vysoce penetrantní hereditární nádorové syndromy s dominantní dědičností .....	58
4.3 Reparační mechanismy savčích buněk .....	61
<b>5 Genetické poradenství při podezření na dědičné nádorové onemocnění</b> .....	<b>67</b>
<i>(Lenka Foretová, Renata Gaillyová)</i>	
5.1 Základní postupy genetického poradenství .....	67
5.2 Opakovaná testování v rodině .....	71
5.3 Interpretace výsledků testování .....	71
5.4 Testování příbuzných v rodině s potvrzenou dědičnou dispozicí .....	72
5.5 Právní a etické aspekty genetického vyšetření .....	73
5.6 Uchování informací o genetickém vyšetření .....	74
<b>6 Genetické testování u dědičných nádorových onemocnění</b> .....	<b>77</b>
6.1 Metody vyšetření v molekulární diagnostice hereditárních nádorových syndromů .....	77
<i>(Petra Vašíčková)</i>	
6.2 Nomenklatura, databáze lidského genomu a hodnocení nálezů .....	87
<i>(Eva Macháčková)</i>	

<b>7 Význam preimplantačního genetického testování (PGT-M) u dědičné dispozice k nádorům</b> .....	<b>99</b>
<i>(Kateřina Veselá, Pavel Trávník)</i>	
7.1 Podíl genetických příčin na vzniku nádorů u přenašečů hereditárních onkogenních mutací .....	99
7.2 Možnosti detekce hereditárních onkogenních mutací metodami prekoncepční diagnostiky .....	99
7.3 Obecné principy a strategie reprodukce u přenašečů hereditárních onkogenních mutací .....	100
7.4 Metody prevence přenosu hereditárních onkogenních mutací na další generaci pomocí preimplantačního genetického testování .....	101
7.5 Vlastní zkušenosti a výsledky .....	103
<b>8 Problematika onkofertility – principy bezpečné reprodukce onkologických pacientů a možnosti uchování jejich fertility pomocí technik reprodukční medicíny</b> .....	<b>109</b>
<i>(Kateřina Veselá, Pavel Trávník)</i>	
8.1 Gonadotoxický vliv protinádorové terapie .....	109
8.2 Těhotenství a porod u onkologických pacientek .....	110
8.3 Onkofertilní program klinik reprodukční medicíny .....	111
8.4 Řízená ovariální hyperstimulace a vitifikace oocytů/embryí u onkologických pacientek .....	112
8.5 Kryokonzervace ovariální tkáně .....	113
8.6 Farmakologická ochrana gonád .....	113
8.7 Možnosti využití programu dárcovství reprodukčních buněk .....	114
8.8 Prevence přenosu onkogenních mutací na další generaci pomocí preimplantačního genetického testování .....	114
<b>9 Vyšší stupeň personalizace léčby nádorových onemocnění (precizní onkologie) s využitím komplexního genomového profilování</b> .....	<b>119</b>
<i>(Peter Grell, Ondřej Slabý)</i>	
<b>10 Dědičná dispozice k nádorům prsu a ovarií</b> .....	<b>127</b>
10.1 Rizikové faktory nádorů prsu a ovarií .....	127
<i>(Lenka Foretová)</i>	
10.2 Geny BRCA1, BRCA2 jako nejčastější příčina dědičné dispozice k nádorům prsu a ovarií .....	130
<i>(Eva Macháčková, Lenka Foretová)</i>	
10.3 Genetické poradenství u dědičné dispozice k nádorům prsu a ovarií .....	135
<i>(Lenka Foretová, Monika Koudová)</i>	
10.4 Metody sekundární prevence nádorů prsu u nosiček BRCA1, BRCA2 mutace .....	147
<i>(Monika Schneiderová, Markéta Palácová)</i>	
10.5 Schéma komplexní prevence u nosiček a nosičů BRCA1 nebo BRCA2 mutace (obr. 10.6) .....	153
<i>(Lenka Foretová, Monika Schneiderová, Markéta Palácová)</i>	

10.6	Gynekologická prevence a aspekty gynekologické péče u nosiček mutací genů BRCA1/2 .....	159
	<i>(Michal Zikán)</i>	
10.7	Profylaktické operace prsů u žen s genetickým rizikem .....	172
	<i>(Oldřich Coufal, Tomáš Kubek, Ivan Justan, Zuzana Chaloupková)</i>	
10.8	Mutace v genu BRCA1 a BRCA2 jako prediktivní faktor pro personalizovanou léčbu nádorů prsu .....	181
	<i>(Markéta Palácová)</i>	
10.9	Další geny s rizikem vzniku nádorů prsu a ovarií .....	189
	<i>(Markéta Janatová, Petra Kleiblová, Monika Koudová, Alena Puchmajerová, Jana Soukupová)</i>	
<b>11</b>	<b>Dědičná dispozice k nádorům trávicího traktu .....</b>	<b>217</b>
11.1	Dědičná predispozice ke kolorektálnímu karcinomu, polypózní a nepolypózní syndromy .....	217
	<i>(Anna Křepelová, Marek Havelka)</i>	
11.2	Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) – Lynchův syndrom .....	221
	<i>(Anna Křepelová, Marek Havelka)</i>	
11.3	Prevence gynekologických nádorových onemocnění u Lynchova syndromu .....	231
	<i>(Olga Dubová)</i>	
11.4	Adenomatózní polypózní syndromy .....	238
	<i>(Jiří Cyrany)</i>	
11.5	Hamartogenní polypózní syndromy .....	258
	<i>(Alena Puchmajerová)</i>	
11.6	Hereditární difuzní karcinom žaludku .....	275
	<i>(Alena Puchmajerová)</i>	
11.7	Syndrom adenokarcinomu žaludku a mnohočetné proximální polypózy žaludku (GAPPS syndrom) – diagnostika a strategie prevence .....	282
	<i>(Marek Svoboda, Marie Navrátilová, Ivo Novotný)</i>	
11.8	Profylaktická gastrektomie u syndromu adenokarcinomu žaludku, mnohočetné polypózy žaludku (GAPPS) a hereditárního difuzního karcinomu žaludku (HDGC) .....	294
	<i>(Libor Němec)</i>	
11.9	Hereditární pankreatitida a jiné dědičné příčiny nádorů slinivky břišní .....	302
	<i>(Monika Koudová)</i>	
<b>12</b>	<b>Dědičná dispozice k nádorům ledvin .....</b>	<b>309</b>
	<i>(Lenka Foretová, Alena Puchmajerová)</i>	
12.1	Von Hippelova–Lindauova (VHL) choroba .....	311
12.2	Birtův–Hoggův–Dubého syndrom (BHDS) .....	314
12.3	Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom (HLRCC), mnohočetná kožní a děložní leiomyomatóza, FH nádorový predispoziční syndrom, Reedův syndrom .....	316
12.4	Hereditární papilární nádory ledvin I. typu (HPRC) .....	318

<b>13 Dědičná dispozice k endokrinním a neuroendokrinním nádorům</b> .....	<b>321</b>
<i>(Běla Bendlová, Eliška Václavíková, Josef Včelák)</i>	
13.1 Mnohočetná endokrinní neoplazie typ 1 (MEN1) .....	322
13.2 Mnohočetná endokrinní neoplazie typ 2 (MEN2) .....	333
13.3 Hereditární feochromocytom a paragangliom 1–4, Carneyho–Stratakisův syndrom .....	343
<i>(Aleš Vícha, Zdeněk Musil)</i>	
<b>14 Dědičná dispozice ke kožním nádorům</b> .....	<b>353</b>
<i>(Lenka Foretová, Alena Puchmajerová, Alena Valíčková)</i>	
14.1 Familiární hereditární kožní melanom / FAMMM – familial atypical multiple mole melanoma syndrome / FAMMMPC – familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome .....	353
14.2 Gorlinův syndrom / Gorlinův–Goltzův syndrom / syndrom mnohočetných bazocelulárních névů / NBCCS – nevoid basal cell carcinoma syndrome ...	357
14.3 BAP1 nádorový predispoziční syndrom .....	360
14.4 Mnohočetná cylindromatóza (Brookeův–Spieglerův syndrom) .....	362
<b>15 Neurokutánní syndromy</b> .....	<b>367</b>
<i>(Bořivoj Petrák, Šárka Bendová, Radek Vrtěl)</i>	
15.1 Neurofibromatosis von Recklinghausen typ I (NF1) .....	367
<i>(Bořivoj Petrák, Šárka Bendová)</i>	
15.2 Neurofibromatosis von Recklinghausen typ II (NF2) .....	383
<i>(Bořivoj Petrák, Šárka Bendová)</i>	
15.3 Schwannomatosis .....	389
<i>(Bořivoj Petrák, Radek Vrtěl)</i>	
15.4 Tuberózní skleróza .....	392
<i>(Bořivoj Petrák, Radek Vrtěl)</i>	
<b>16 Hereditární predispozice s rizikem nádorů centrální nervové soustavy</b> .....	<b>407</b>
<i>(Věra Krutílková)</i>	
16.1 Liův–Fraumeniho syndrom .....	410
16.2 Hereditární predispozice k meningiomu .....	416
16.3 Hereditární predispozice k meduloblastomu .....	417
16.4 Hereditární predispozice k neuroblastomu .....	419
16.5 Carneyho komplex .....	422
<b>17 Vzácné syndromy s rizikem nádorů v dětském věku</b> .....	<b>427</b>
<i>(Renata Gaillyová, Klára Drábová, Viera Bajčiová)</i>	
17.1 Nejčastější dědičné nádorové syndromy u dětí .....	431
17.2 RASopatie .....	436
17.3 Syndromy spojené s instabilitou DNA .....	442
17.4 Syndromy předčasného stárnutí (progeroidní syndromy) a rizika nádorů ...	447
17.5 Syndromy spojené s nadměrným vzrůstem .....	448
17.6 Vrozené chromozomové aberace a rizika nádorů .....	457

17.7	Některé syndromy s dysmorfními rysy a rizikem malignity .....	459
17.8	Pozdní následky onkologického onemocnění v dětství a rizika spojená s hereditárním nádorovým syndromem .....	463
17.9	Naděje v medicíně pro děti s onkologickým onemocněním a s hereditárním nádorovým syndromem a jejich rodiny .....	463
<b>18</b>	<b>Některé podpůrné organizace .....</b>	<b>465</b>
	<i>(Renata Gaillyová, Klára Drábová, Viera Bajčiová)</i>	
<b>Appendix</b>	.....	<b>469</b>
<b>Seznam zkratk</b>	.....	<b>485</b>
<b>Souhrn</b>	.....	<b>491</b>
<b>Summary</b>	.....	<b>492</b>
<b>Rejstřík</b>	.....	<b>493</b>



### *Věnování*

*Tuto knihu bych chtěla věnovat in memoriam profesoru Harvardské univerzity Fredericku Pei Li, M.D., který zemřel ve věku 75 let. Fred Li mi umožnil pracovat na Dana-Farber Cancer Institute v Bostonu na oddělení epidemiologie a kontroly onkologických onemocnění, kde byl mým vedoucím, rádcem i přítelem. Pomocí usilovné dvacetileté práce společně s Josephem Fraumenim objevili a popsali Liův-Fraumeniho syndrom. Svůj pracovní život věnoval epidemiologii nádorů, přednášel, publikoval, vychovával studenty a mě samotnou přivedl k problematice onkologie v genetice, za což jsem mu velmi vděčná.*

*Lenka Foretová*



## Předmluva

Není jednoduché se rozhodnout k sepsání odborné knihy. Vždy je důležité zvážit, zda tato kniha bude důležitým přínosem pro širší odbornou nebo laickou veřejnost. Od roku 2006 jsme se pravidelně snažili vydávat nové informace a odborná sdělení o dědičných nádorových syndromech prostřednictvím odborného časopisu *Klinická onkologie* a jeho supplement. Na tato vydání jsme vždy měli dobré ohlasy a víme, že jsou prakticky využívána jak genetiky, tak i jinými odbornými lékaři. Poslední supplement *Hereditární nádorová onemocnění V* bylo vydáno v roce 2019. Tato kniha by měla přinést ucelený přehled našich dosavadních znalostí a zkušeností z dané problematiky. Vytvořili jsme velmi dobrý tým spolupracujících autorů a jsme rádi, že většina z nich souhlasila s vydáním knihy a sepsáním potřebných kapitol.

Celé naše snažení o zapojení genetického vyšetřování a testování nádorových onemocnění pro možné dědičné nádorové syndromy začalo v devadesátých letech minulého století. Bylo to krátce po objevu významných genů pro časté dědičné nádorové syndromy (obr. 1). Nejprve v roce 1992 byly zveřejněny výsledky výzkumu možných kandidátních genů *MLH1* a *MSH2* pro Lynchův syndrom, hereditární nepolypózní kolorektální karcinom. Jednalo se o významnou událost, která byla masivně diskutována v tisku celosvětově. Později, v roce 1994 a 1995, přišly další významné objevy genů *BRCA1* a *BRCA2* pro dědičný syndrom karcinomu prsu a ovarií. Po dlouhém a konkurenčním výzkumu se nakonec podařilo rizikové geny zmapovat a získat pro nás dostatek informací ke genetickému testování v běžné klinické praxi.

Přestože geny pro vzácné nádorové syndromy již byly objeveny dříve, gen *TP53* pro Liův–Fraumeniho syndrom v roce 1979, *RB* gen pro dědičný retinoblastom v roce 1986, a gen *APC* pro familiární adenomatózní polypózu v roce 1987, objevením genů *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1* a *MSH2* se jednalo o zásadní rozšíření lékařské genetiky o možnost odhalování závažných dědičných predispozic pro časté nádorové syndromy. Na mnoha pracovištích jsme již ve druhé polovině devadesátých let založili genetická poradensví a molekulárněgenetické laboratoře, které sloužily pro onkologické pacienty a jejich rodiny. Tím, že byly postupně díky novým technologiím výzkumu odhalovány příčiny dalších a dalších dědičných nádorových syndromů a že byly zjišťovány nové geny, které mohou přispívat k dědičné dispozici mnoha nádorů, rozšiřovaly se postupně spektrum a senzitivita genetických vyšetření.

Celé naše snažení o odhalování genetických predispozic k nádorům by však nebylo dostatečné, pokud by na něj nenavazovala ochota mnoha dalších lékařských specialistů o zajištění a organizaci specializované preventivní péče. Byli jsme moc rádi, že se toho na mnoha pracovištích zhostili nejenom onkologové, ale i gynekologové, chirurgové, plastičtí chirurgové, gastroenterologové a další specialisté. Podařilo se vytvořit systém fungující specializované preventivní péče na špičkových pracovištích, která jsou schopna nabídnout rizikovým osobám preventivní péči na míru jejich rizika. Díky vstřícnosti zdravotních pojišťoven mohou mít naši pacienti a rizikové osoby preventivní péči srovnatelnou se světovou úrovní. Nelze však říci, že by to stejně fungovalo ve všech oblastech naší republiky. Je stále možné, že po pozitivním testování neexistuje návaznost preventivní péče, ale předpokládáme, že se jedná o ojedinělé případy. Dou-

fáme, že se to bude postupně stále zlepšovat. Za dobu fungování genetického testování dědičných nádorových syndromů byly podchyceny tisíce osob s vysokým rizikem onemocnění a díky našemu komplexnímu snažení jsme určitě předešli mnoha osobním i rodinným katastrofám. Nemáme přesné údaje o tom, kolik lidských životů se podařilo díky genetickému testování a preventivní péči zachránit v ČR, nemáme žádný celorepublikový registr rizikových osob s dědičným nádorovým syndromem – to je stále naším velkým nedostatkem. Co však můžeme sledovat, jsou ukazatele snížení incidence některých nádorů, které lze přisoudit i těmto snahám. Zcela evidentní je trvajících pokles incidence karcinomu ovarií od roku 2001.

Další rozvoj genetického vyšetření pro dědičná nádorová onemocnění lze předpokládat díky nesmírně rychlému rozvoji metod testování. Musíme sledovat nové poznatky o nových genech, syndromech a rizicích, která s nimi mohou souviset.

Tato kniha by měla přinést přehledné informace o dědičných nádorech různého typu, které mohou využít všichni lékaři různých oborů medicíny. Doufáme, že se to podaří.

*Lenka Foretová, Eva Macháčková, Renata Gaillyová*

Science. 1994 Oct 7;266(5182):66-71.

### **A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1**

Y Miki<sup>1</sup>, J Swensen, D Shattuck-Eidens, P A Futreal, K Harshman, S Tavtigian, Q Liu, C Cochran, L M Bennett, W Ding, et al.

<sup>1</sup> Department of Medical Informatics, University of Utah Medical Center, Salt Lake City 84132. PMID: **7545954**. DOI: 10.1126/science.7545954

A strong candidate for the 17q-linked BRCA1 gene, which influences susceptibility to breast and ovarian cancer, has been identified by positional cloning methods. Probable predisposing mutations have been detected in five of eight kindreds presumed to segregate BRCA1 susceptibility alleles. The mutations include an 11-base pair deletion, a 1-base pair insertion, a stop codon, a missense substitution, and an inferred regulatory mutation. The BRCA1 gene is expressed in numerous tissues, including breast and ovary, and encodes a predicted protein of 1863 amino acids. This protein contains a zinc finger domain in its amino-terminal region, but is otherwise unrelated to previously described proteins. Identification of BRCA1 should facilitate early diagnosis of breast and ovarian cancer susceptibility in some individuals as well as a better understanding of breast cancer biology.

Nature. 1995 Dec 21-28;378(6559):789-92.

### **Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2**

R Wooster<sup>1</sup>, G Bignell, J Lancaster, S Swift, S Seal, J Mangion, N Collins, S Gregory, C Gumbs, G Micklem

<sup>1</sup> Section of Molecular Carcinogenesis, Haddow Laboratories, Sutton Surrey, UK. PMID: **8524414** DOI: 10.1038/378789a0

In Western Europe and the United States approximately 1 in 12 women develop breast cancer. A small proportion of breast cancer cases, in particular those arising at a young age, are attributable to a highly penetrant, autosomal dominant predisposition to the disease. The breast cancer susceptibility gene, BRCA2, was recently localized to chromosome 13q12-q13. Here we report the identification of a gene in which we have detected six different germline mutations in breast cancer families that are likely to be due to BRCA2. Each mutation causes serious disruption to the open reading frame of the transcriptional unit. The results indicate that this is the BRCA2 gene.

Genetics. 1992 Dec;132(4):975-85.

### **Characterization of insertion mutations in the *Saccharomyces cerevisiae* MSH1 and MSH2 genes: evidence for separate mitochondrial and nuclear functions**

R A Reenan<sup>1</sup>, R D Kolodner

<sup>1</sup> Division of Cellular and Molecular Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts 02115. PMID: **1334021** PMCID: PMC1205253

The MSH1 and MSH2 genes of *Saccharomyces cerevisiae* are predicted to encode proteins that are homologous to the *Escherichia coli* MutS and *Streptococcus pneumoniae* HexA proteins and their homologs. Disruption of the MSH1 gene caused a petite phenotype which was established rapidly. A functional MSH1 gene present on a single-copy centromere plasmid was incapable of rescuing the established msh1 petite phenotype. Analysis of msh1 strains demonstrated that mutagenesis and large-scale rearrangement of mitochondrial DNA had occurred. 4',6-Diamidino-2-phenylindole (DAPI) staining of msh1 yeast revealed an aberrant distribution of mtDNA. Haploid msh2 mutants displayed an increase of 85-fold in the rate of spontaneous mutation to canavanine resistance. Sporulation of homozygous msh2/msh2 diploids gave rise to a high level of lethality which was compounded during increased vegetative growth prior to sporulation. msh2 mutations also affected gene conversion of two HIS4 alleles. The his4x mutation, lying near the 5' end of the gene, was converted with equal frequency in both wild-type and msh2 strains. However, many of the events in the msh2 background were post-meiotic segregation (PMS) events (46.4%) while none (< 0.25%) of the aberrant segregations in wild type were PMS events. The his4b allele, lying 1.6 kb downstream of his4x, was converted at a 10-fold higher frequency in the msh2 background than in the corresponding wild-type strain. Like the his4x allele, his4b showed a high level of PMS (30%) in the msh2 background compared to the corresponding wild-type strain where no (< 0.26%) PMS events were observed. These results indicate that MSH1 plays a role in repair or stability of mtDNA and MSH2 plays a role in repair of 4-bp insertion/deletion mispairs in the nucleus.

**Obr. 1** Identifikace nových kandidátních genů BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2 pro dědičné nádorové syndromy



# 1 Nádorová onemocnění a jejich etiologické příčiny

*Lenka Foretová, Renata Gaillyová*

Nádorová onemocnění způsobují velmi závažný, zdravotně společenský problém, jak ve smyslu osobním, tak ekonomickém. Jsou příčinou mnoha osobních utrpení a tragédií a zároveň jsou stále se zvyšující zátěží pro ekonomiku zdravotního systému. V posledních několika dekádách jsme svědky mnoha zásadních objevů a znalostí o molekulárních příčinách onemocnění a velmi rychlého zavádění těchto poznatků do klinické praxe v podobě nových diagnostických metod i léčebných možností. Stále však v mnoha případech nejsme schopni zvítězit. Nádory jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí v naší zemi a incidence většiny nádorových onemocnění stále v populaci stoupá. Preventivní populační programy jsou zavedeny pro nádory prsu, děložního čípku a kolorekta. Jejich rozšíření do široké populace postupně snižuje především úmrtnost na tato onemocnění. V České republice byl plošný mamografický screening zahájen v září roku 2002 a v lednu 2014 bylo zahájeno adresné zvaní občanů k preventivním vyšetřením na rakovinu prsu, tlustého střeva, konečníku a děložního hrdla. Preventivní mamografické vyšetření mléčné žlázy se provádí od 45 let jednou za dva roky. Mamografickému screeningu se daří pokrývat asi 62 % cílové populace. Je příčinou záchytu časnějších forem onemocnění. K postupnému snižování mortality na nádory prsu dochází od roku 2006, především díky časnému záchytu i rozvoji terapie.

Populační screening kolorektálního karcinomu byl započat v roce 2000 formou testů na okultní krvácení, který v roce 2017 pokrýval více než 35 % věkově indikované populace nad 50 let. Později se v roce 2009 přidala možnost pravidelné kolonoskopie od 55 let věku a od roku 2020 je doporučována již od 50 let. Incidence tohoto onemocnění postupně klesá od roku 2003, mortalita již od roku 1998.

Je však nutné hodnotit výsledky sledování incidence i dle věkových kategorií, neboť právě incidence nádorů prsu, kolorekta, ale i jiných nádorů může mít zvyšující se tendenci vzhledem ke zhoršujícímu se vývoji primárních rizikových faktorů u mladší populace a neexistenci sekundární populační prevence v jejich věku.

Etiologie nádorů je komplikovaná a zahrnuje mnoho aspektů našeho životního stylu, vlivu prostředí a genetických faktorů. Pro vyspělé společnosti je možné říci, že převládají faktory životního stylu, kulturních zvyků, stravovací návyky a typ zaměstnání nad faktory infekcí, životního prostředí a hygieny. Identifikace rizikových faktorů může přispět k rozvoji kampaně primární prevence nádorů v populaci. Evropskou komisí byl sestaven Evropský kodex proti rakovině s doporučením racionálního chování v prevenci nádorů (obr. 1.1).

## 12 ZPŮSOBŮ, JAK OMEZIT RIZIKO RAKOVINY

- ✓ Nekuřte. Neužívejte žádnou formu tabáku.
- ✓ Udržujte doma nekuřácké prostředí. Podporujte nekuřáckou politiku na svém pracovišti.
- ✓ Udržujte si zdravou tělesnou hmotnost.
- ✓ Buďte v každodenním životě fyzicky aktivní. Omezte dobu strávenou sezením.
- ✓ Stravujte se zdravě:
  - Jezte hodně celozrnných potravin, luštěnin, zeleniny a ovoce.
  - Omezte vysoce kalorické potraviny (potraviny s vysokým obsahem cukru nebo tuků) a vyhýbejte se slazeným nápojům.
  - Vyhýbejte se zpracovaným masným výrobkům, omezte červené maso a potraviny s vysokým obsahem soli.
- ✓ Pokud pijete alkohol, ať již jakéhokoli druhu, omezte jeho spotřebu. V zájmu prevence rakoviny je lepší alkohol nepít.
- ✓ Vyhýbejte se přílišnému slunění, zejména v případě dětí. Používejte ochranu proti slunci. Nepoužívejte solária.
- ✓ Na pracovišti se dodržováním pravidel bezpečnosti práce chraňte před kancerogenními látkami.
- ✓ Zjistěte, zda nejste ve vašem domově vystaveni záření pocházejícímu z přirozeně vysokých úrovní radonu. Snažte se vysoké úrovně radonu snížit.
- ✓ Pro ženy:
  - Kojení snižuje riziko výskytu rakoviny u matky. Je-li to možné, kojte své dítě.
  - Hormonální substituční terapie zvyšuje riziko některých typů rakoviny. Omezte používání hormonální substituční terapie.
- ✓ Zajistěte, aby se vaše děti účastnily očkovacích programů proti:
  - • hepatitidě B (pro novorozence);
  - • lidskému papilomaviru (HPV) (pro dívky, nyní i chlapce).
- ✓ Účastněte se organizovaných screeningových programů zaměřených na:
  - rakovinu tlustého střeva a konečníku (muži i ženy);
  - rakovinu prsu (ženy);
  - rakovinu děložního čípku (ženy);
  - v rámci prevence zhoubného nádoru prostaty by muži nad 50 let měli absolvovat preventivní vyšetření prostaty.

**Obr. 1.1** Evropský kodex proti rakovině (European Code Against Cancer) je iniciativa Evropské komise, která si klade za cíl informovat občany EU o způsobech, jakými mohou snížit riziko onemocnění zhoubnými nádory. Čtvrtá revize kodexu byla přijata v říjnu 2014 a obsahuje celkem dvanáct doporučení, kterými by se relativně snadno mohla řídit většina populace. Čím více uvedených doporučení budou lidé dodržovat, tím nižší bude jejich riziko vzniku zhoubného nádoru. Podle odborných odhadů by bylo možné zabránit polovině ze všech úmrtí na zhoubné nádory v Evropě, kdyby se každý občan řídil uvedenými doporučeními. (zdroj: [www.onconet.cz](http://www.onconet.cz))

## 1.1 Rizikové faktory vzniku nádorů

Zevní vlivy jsou v etiologii nádorů nejvýznamnější skupinou rizika. Je odhadováno, že se podílejí na vzniku 80–90 % nádorů. Převážně se jedná o ovlivnitelné faktory životního stylu, které závisí na vůli jedince. Zevní faktory jsou velmi komplexní. Jejich skutečný význam je možné určit tzv. populačním atributivním rizikem, které ukazuje proporce nádorů, jejichž vznik je možné přisuzovat vlivu určité expozice nebo charakteristiky. Kombinuje informaci o relativním riziku RR a o prevalenci této expozice v populaci. Může odhadovat proporce nádorů v populaci, jejichž vzniku by mohlo být zabráněno, kdyby expozice byla redukována nebo eliminována (tab. 1.1).

**Tab. 1.1** Podíl nádorové mortality (v rozvinutých zemích) přisuzovaný vlivu specifických faktorů nebo skupině faktorů

Faktor	Podíl na nádorové mortalitě (%)
tabák	30
strava a výživa včetně obezity	35
alkohol	5
nízká pohybová aktivita	5
infekce	5
profesionální expozice	3
reprodukční faktory	3
ionizující a UV záření	2
znečištění životního prostředí	2
lékařské procedury	1

(upraveno dle: Fiala J, 2002)

Mírou významu vynikají dvě skupiny, **vliv tabáku a výživy**. **Obezita** je považována za významný rizikový faktor především pro nádory dělohy, ledvin, prsu, žlučníku i pro kolorektální karcinom. Česká republika byla na prvním místě ve světě v hodnocení výše procentuální frakce všech typů nádorových onemocnění, které mohou být vztaženy k nadměrnému body mass indexu (IARC, 2012). V současné době se význam obezity masivně rozšiřuje a společně s vlivem tabáku bude nejdůležitějším faktorem, který je nutné začít v populační prevenci nádorů již od dětského věku. Vliv jednotlivých složek stravy je složité prokázat ve vztahu k riziku různých druhů nádorů. Nicméně, pozitivní vliv na snížení rizika nádorů byl jasně prokázán u stravy bohaté na ovoce a zeleninu. Konzumace především červeného masa jasně zvyšuje riziko nádorů kolorekta, pravděpodobně i nádorů slinivky, prostaty a ledvin. Riziko může představovat i příprava stravy jako například grilování a rožnění, ale i nesprávné skladování potravin a konzumace soli. **Alkohol** je klasifikován jako karcinogen I. skupiny a je zásadním rizikovým faktorem pro nádory úst, hrtanu, hltanu, jícnu, jater, kolorekta i prsu, kde se riziko zvyšuje i u nízké konzumace. Jeho účinky jsou dány přímým i nepřímým (systémovým) vlivem. Přímý efekt se předpokládá u epitelálních nádorů trávicího traktu, změnou permeability a metabolismu karcinogenů, tvorbou DNA-adduktů, volných

radikálů i inhibicí reparačních procesů. Jako nepřímý efekt se uvádí změny jaterních funkcí, hladin estrogenů i nutriční deficit.

**Kouření** je v naší společnosti stále vysoce rizikovým faktorem a nedaří se zásadně snížit jeho užívání. Přestože se incidence nádorů plic a průdušek snižuje od roku 1997, stále je třetím nejčastějším nádorovým onemocněním mezi muži a ženami. Tabákový kouř byl v roce 1986 zařazen na seznamu IARC mezi prokázané karcinogeny. Vyvolává nádory jak ve tkáních v přímém kontaktu s kouřem, tak i ve vzdálených orgánech. Je známa souvislost s nádory plic, ústní dutiny, močového měchýře, nádory jater, slinivky břišní, děložního čípku, ovarií, kolorekta, ale pravděpodobná je souvislost i s nádory jinými, jako jsou leukemie, nádory prsu, kde je antiestrogenní efekt kouření pravděpodobně eliminován karcinogenními dopady látek obsažených v kouři. Přitom koncentrace karcinogenů ve „vedlejším“ proudu cigaretového kouře, který vzniká doutnáním zapáleného konce cigarety a nedokonalým spalováním při nízké teplotě, je daleko vyšší než v „hlavním“ proudu vdechovaném při kouření. Jakákoliv expozice cigaretovému kouři je nebezpečná, nelze mluvit o bezpečné dávce.

Fenomén elektronických cigaret, stále častěji užívaných, může sice vést k menšímu riziku nádorů, ale ukazuje se možné zvýšené riziko srdečního infarktu a poškození koronárních cév. Expozice nikotinu, této silné droze (stejný mechanismus účinku jako kokain a heroin), zůstává zachována. „Vapováním“ aerosolu dochází k vstřebávání obsažených látek (propylen glykol, glycerin, nikotin, nitrosaminy, jiné toxiny a karcinogeny, těžké kovy a kovové nanočástice). Složení je variabilní, nicméně alespoň neobsahují popílek, dehet a oxid uhelnatý jako cigaretový kouř. Mohou zvyšovat riziko astmatu a chronické plicní obstrukční choroby. Nikotin se v těle váže na nikotinové acetylcholinové receptory, které se vyskytují v širokém spektru tkání, nejenom v neuronech a neuromuskulárních spojeních. Experimentálně bylo prokázáno, že nikotin indukuje proliferaci nádorových buněk a angiogenezi v plicní tkáni. Dále je známo, že část nikotinu v těle metabolizuje na karcinogenní nitrosaminy. Nikotin je považován za kompletní karcinogen.

**Infekční agens** se podílejí především na rozvoji karcinomu cervixu. Pro HPV (human papillomavirus) je známo přes 60 subtypů s různým neoplastickým potenciálem, nejvýznamnější rizika jsou přisuzována subtypům 16, 18 a 31. Může přispívat i k rozvoji nádorů ústní dutiny. Primární prevence vakcinací je zásadním nástrojem ke snížení incidence onemocnění. Jeho osvětlu a propagaci je však nutné provádět efektivněji. *Helicobacter pylori* má jasnou souvislost s rizikem karcinomu žaludku, viry hepatitidy B a C zvyšují mnohdy po dlouhé době riziko hepatocelulárního karcinomu, virus Epstein-Barr je dáván do souvislosti s rizikem nazofaryngeálních karcinomů, Hodgkinovou chorobou a Burkittovým lymfomem, HHV-8 (human herpesvirus) a HIV-1 (human immunodeficiency virus) s Kaposiho sarkomem a lymfomy, HTLV1 (human T-cell lymphotropic virus) s T-buněčnou leukemií.

**Profesionální expozice** jsou specifické pro různé profese. Do skupiny humánních karcinogenů je zařazeno více než 13 průmyslových procesů a dalších 23 chemických látek. Mezi chemické látky s vyšším rizikem vzniku sekundárních nádorů však patří i některé chemoterapie, především typu inhibitorů topoizomeráz a alkylační látky, s možností vyvolat sekundární leukemie. **Expozice UV** záření má souvislost s rozvojem kožních nádorů a mezi expozicí a vznikem nádoru může být dlouhá latence. **Expozice ionizujícímu záření** je součástí nejen přirozených zdrojů, ale i zdrojů ve zdravotnictví,



především v diagnostických metodách. Jejich význam je však ve srovnání s ostatními faktory poměrně malý. Je možné zvýšené riziko sekundárních malignit po radioterapii primárního tumoru, které mohou vznikat po 10–15 letech. Nejčastěji se jedná o kostní nádory, karcinomy štítnice i karcinomy prsu – například po léčbě lymfomu u žen. V mnoha případech je vysoké riziko sekundární malignity jasně dáno a jsou i doporučené postupy dalšího sledování rizikových pacientů.

**Genetické faktory** přispívají ke vzniku nádorů velkou měrou a jsou důležité pro pochopení variability. Nádory jsou genetickým onemocněním a jsou způsobeny určitými změnami genů, které kontrolují buněčné funkce, jako je jejich růst, dělení, metabolické a reparační procesy. Změny v genech mohou vést k poruše kontroly normálního růstu buňky nebo k poškození procesů reparace chyb v DNA, které vedou ke zvýšené kumulaci mutačních změn. Pokud jsou tyto změny získány ze zárodečných buněk rodiče (**germinální mutace**), mohou způsobovat dědičnou dispozici k nádorům, jsou přítomny ve všech buňkách těla a mohou být předány potomkům. Většina těchto genetických změn je však přítomna pouze v nádorové tkáni (**somatické mutace**), tyto změny jsou získané a vznikly během života (postkoncepčně) v důsledku různých rizikových faktorů, jako je věk, faktory životního stylu a prostředí. Některé somatické změny související s nádorovým onemocněním nejsou jen změnami v sekvenci DNA (mutace), ale zahrnují také **epigenetické modifikace**, mezi něž patří metylace DNA, modifikace histonů a s tím spojená modifikace chromatinu a RNA interference, které ovlivňují expresi genů a jsou důležité v morfogenezi a procesu diferenciaci buněk. Mohou vést k útlumu aktivity určitého genu (tzv. genový imprinting). **Nízce penetrantní geny**, které ovlivňují procesy imunitního, metabolického i reparačního systému, mohou hrát důležitou roli v **polygenní etiologii** nádorových onemocnění. Frekvence jejich variant je v populaci častá, penetrance nízká a ke klinickému účinku je většinou nutná souhra více různých typů variant.

Nádorové buňky mají mnohem více genetických změn než nenádorové. Tyto změny jsou unikátní pro každý nádorový proces a mnohé z nich jsou až důsledkem nádorového růstu, nikoliv jeho příčinou. Růst nádoru je spojen s další kumulací mutačních změn, která může být různorodá v různých částech nádoru.

Jakýkoliv typ nádoru může být způsoben dědičnou predispozicí. Všeobecně se předpokládá, že 3–20 % nádorů může být **dědičných** – dle typu onemocnění. Nádory plic jsou dědičné v minimálním procentu, zatímco karcinomy ovarií mohou mít dědičnou etiologii až u 20 % pacientek. Většina nádorů se vyskytuje **sporadicky**, některé vykazují **familiární kumulaci**, která může i nemusí být zapříčiněna monogenní dědičností. Může být způsobena věkem, sdílením životního stylu, zevních rizikových faktorů i polygenní variabilitou.

Je popsáno více než 200 různých nádorových syndromů. Většina z nich souvisí s nádorovým onemocněním v dospělém věku a jen část je spojena s onkologickým rizikem u dětí.

Dědičnou dispozici je možné předpokládat u všech pacientů dětského věku. U dospělých pacientů je důležité hodnotit možné dědičné příčiny onemocnění dle věku, typu nádoru, bilaterality nebo vícečetného výskytu a rizikových faktorů rodinné anamnézy.

Genetické poradenství a testování je velkým přínosem k odhalení dědičné etiologie u pacienta i jeho rodinných příslušníků. Možnosti preventivní péče jsou potom velmi

různorodé – zahrnují jak specializovanou sekundární prevenci, tak mnohdy i profylaktické zákroky.

### WEBOVÉ ODKAZY

- Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/>.
- Patočka J, Jedy tabákového kouře. [online]. Univerzita Hradec Králové, Přírodovědecká fakulta. Dostupné z: <http://www.toxicology.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=99>.
- Cancer attributable to obesity. [online]. International Agency for Research on Cancer. Dostupné z: <https://gco.iarc.fr/causes/obesity/tools-map>.
- Datový audit mamografického screeningu 2019. [online]. Dostupné z: <https://www.mamo.cz/cs/lekari/datovy-audit/#2019>.

### LITERATURA

- Fiala J. Rizikové faktory nádorů – Primární prevence ve vztahu k výživě. In: Manuál prevence a časně detekce nádorových onemocnění. Brno: Masarykův onkologický ústav 2002.
- Fiala J. Rizikové faktory pro vznik nádorů. In: Obecná onkologie. Praha: Galén 2011: 1–34.
- Fiala J, Brázdová Z. Výživové faktory v prevenci nádorových onemocnění. Onkologická rizika 2001. GAD Studio s.r.o. 2001.
- Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R, et al. Hereditární nádorová onemocnění. In: Foretová L, Svoboda M, Slabý O, et al. Molekulární genetika v onkologii. Praha: Mladá fronta 2014: 116–155.
- Goetz P, Foretová L, Puchmajerová A. Hereditární etiologie nádorových onemocnění a význam genetického poradenství a testování v onkologii. Klin Onkol. 2006;19(Suppl): 44–47.
- Grega T, Vojtěchová G, Ngo O, et al. Screening kolorektálního karcinomu. Onkologická revue. 2019;6(6):11–15.
- Hrubá D. Kouření a zhoubné bujení. Onkologická rizika 2001. GAD Studio s.r.o. 2001.
- Hrubá D. Kouření a rakovina prsu. Klin Onkol. 2013;26(6):389–393. doi: 10.14735/amko2013389.
- Hrubá D, Šikolová V, Kunzová Š, et al. Úloha kouření v epigenetické modifikaci fenotypu: nejnovější poznatky o patologických procesech vyvolaných kouřením. Časopis lékařů českých. 2013;152:31–35.
- Kolářová M, Zavřelová M, Beňa F. Kausální asociace infekcí a nádorů; primární prevence. Onkologická rizika 2001; GAD Studio s.r.o. 2001.
- Neal L, Benowitz NL, Andrea D, Burbank AD. Cardiovascular Toxicity of Nicotine: Implications for Electronic Cigarette Use. Trends Cardiovasc Med. 2016;26(6):515–523. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.001.
- Orellana-Barrios MA, Payne D, Mulkey Z, et al. Electronic cigarettes-a narrative review for clinicians. Am J Med. 2015;128(7):674–81. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.033.