

GENETIKA NÁDORŮ PRSU

Lenka Foretová

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Nádorová onemocnění prsu se v 5–10% případů vyskytují na podkladě monogenní dědičné dispozice. Hlavní predispoziční geny BRCA1 a BRCA2 byly objeveny v roce 1994 a 1995. Testování těchto genů je možné u pacientek v indikovaných případech, jako jsou oboustranný nebo velmi časný nádor prsu, familiární výskyt onemocnění, duplicita nádoru prsu a ovaria i při některých vzácnějších histologických formách nádoru prsu. Preventivní opatření u nosičů mutace musí být komplexní a zahrnovat možná rizika i dalších nádorů, jako jsou nádory ovarii, kolorekta, ale i nádorů slinivky, žaludku, žlučníku, melanomu, prostaty i prsu u mužů.

Prediktivní testování je možné u zdravých příbuzných od 18 let věku v rodinách se zachycenou kauzální mutací. U velké části vysoce rizikových rodin nelze detekovat kauzální mutaci dostupnými molekulárně genetickými metodami, i když je monogenní predispozice velmi pravděpodobná. Testování zdravých osob není možné, ale preventivní sledování je nutné nabídnout všem osobám v riziku. V těchto rodinách se mohou vyskytovat i mutace v jiných dosud neznámých genech.

Klíčová slova: genetické testování, BRCA1 gen, BRCA2 gen, mutace, dědičná predispozice, prevence.

GENETICS OF BREAST CARCINOMA

Five to ten percent of breast carcinoma is caused by monogenic hereditary predisposition. The main predisposition genes BRCA1 and BRCA2 were discovered in 1994 and 1995. Molecular genetic testing of these genes is possible in indicated cases like bilateral or early-onset breast cancer, familiar occurrence of the disease, breast and ovarian cancer in a patient and in some rare histological types of breast cancer. Prevention in carriers of mutation should be complex and cover risks of other cancers as ovarian, colorectal, pancreatic, stomach, gall bladder, melanoma, prostate and breast in men. Predictive testing is possible in relatives 18 years and older in families with detected mutation. In a proportion of families pathogenic mutation is not detected by molecular genetic methods but monogenic inheritance is very probable. Testing of healthy relatives is not possible, but preventive surveillance is necessary in all individuals at risk. In those families germline mutations in other genes may be a cause of genetic predisposition.

Key words: genetic testing, BRCA1 gene, BRCA2 gene, mutation, hereditary predisposition, prevention.

Onkologie, 2008; 2(1): 44–48

Nádory prsu sporadické a hereditární

Nádor prsu je v naší republice jednou z nejčastějších příčin úmrtí již u mladých žen od 30 let věku. Většina žen v tomto věku nemá pravidelné kontroly prsů a neprovádí ani samovyšetřování. Gynekologické kontroly probíhají v mnoha případech bez palpačního vyšetření prsů. Mammografický screening je nabízen po dvou letech ženám ve věku od 45 do 70 let. Tento věkový interval je vhodný pro ženy, které nemají v rodinné anamnéze žádný údaj o nádorech prsu nebo ovaria u příbuzných prvního nebo druhého stupně. Pro ženy s pozitivní rodinnou anamnézou však nemusí být stanovené schéma dostatečující.

Většinou se nádory prsu vyskytují sporadicky, ale u 10–20% žen je patrný familiární výskyt, který může a nemusí znamenat dědičnost. Na dědičnou dispozici myslíme v rodinách, kde jsou splněna určitá věková kritéria a četnost výskytu onemocnění v rodině. Dle indikačních kritérií se rozhodujeme pro genetické testování. Je však možné, že i v rodinách s mírnější formou rodinné zátěže je dědičný faktor zodpovědný za zvýšení pravděpodobnosti onemocnění. Proto i v těchto rodinách je nutná velká opatrnost a preventivní opatření u příbuzných.

V roce 1994 a 1995 byly po dlouhém výzkumu objeveny geny BRCA1 a BRCA2, které významně zvyšují pravděpodobnost onemocnění nádorem

prsu i vaječníků, pokud žena zdědila zárodečnou mutaci (22, 36).

Gen BRCA1 je tumor supresorový gen lokalizovaný na dlouhém raménku chromozomu 17 a kóduje protein o velikosti 1863 aminokyselin. Gen BRCA2 je umístěn na dlouhém raménku chromozomu 13 a kóduje protein o velikosti 3418 aminokyselin. Oba proteiny mají důležitou úlohu při regulaci buněčného cyklu, reparaci DNA a udržování stability genomu. Z dosavadního testování obou genů v rizikových rodinách v České republice vyplývá, že se patogenní mutace mohou objevovat ve všech kódujících úsecích a testování je proto poměrně zdoluhavé (8, 18, 19, 33, 37, 38).

Genů, které mohou více či méně predisponovat k nádorům prsu, bude pravděpodobně velké množství. Dosud známe jen velmi malou část z nich. Některé vytvářejí vysoké riziko, jiné mírnější, ale většinou se vyskytují mezi ženami s nádorem prsu jen ojediněle. BRCA1 a BRCA2 mutace jsou však nacházeny častěji a riziko onemocnění nádorem prsu dosahuje až desetinásobku populačního rizika. Přehled některých genů s predispozicí k nádorům prsu je uveden v tabulce 1 (9, 10, 12, 16, 17, 32).

Indikace ke genetickému vyšetření

V případě, že má onkolog nebo jiný lékař podezření na dědičnou formu nádorů prsu, může doporučit u pacientky nebo kohokoliv z rodiny genetickou

konzultaci, při které jsou podrobně zaznamenány údaje o osobní a rodinné anamnéze ve 4generačním rodokmenu. Potvrzení údajů o onemocněních v rodině se snaží genetik získat z lékařské dokumentace, úmrtních listů i z registru nádorů. Mnohdy jsou údaje o nemocech v rodině nesprávné nebo neúplné.

Pokud by se dle těchto údajů mohlo jednat o dědičnou etiologii a jsou splněna kritéria, je možné nabídnout genetické testování. K testování je nutný souhlas pacienta.

Základní kritéria k testování genů BRCA1 a BRCA2 jsou:

U familiárního výskytu nádorů

- alespoň 3 příbuzní s karcinomem prsu/ovaria, bez věkové limitace
- 2 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)
- ER-, PR-, ErbB2- karcinom prsu (dle laboratoře).

Prediktivní testování zdravých příbuzných v rodinách s detekovanou mutací je možné nabídnout od 18 let.

Postup genetického testování

V rodinách s familiálním výskytem nádoru prsu je vhodné genetické testování začít u pacientky s nejčasnějším výskytem nádoru prsu, s oboustranným nádorem prsu nebo duplicitou nádoru prsu a vaječníku, tj. u osoby, kde je nejpravděpodobnější hereditární příčina onemocnění. Nádory prsu jsou v populaci velmi časté, a proto se sporadické formy nádoru prsu mohou v jedné rodině vyskytovat společně s dědičnými formami. Jedná se o tzv. fenokopie, které mohou komplikovat interpretaci výsledků testování. Například pokud v rodině onemocněla pacientka nádorem prsu v 65 letech a její dcera v 35 letech, je vhodnější vyhledávání mutace začít u dcery. Může být, že tato mladá žena zdědila mutaci nikoliv od své matky, ale od otce. Ke genetickému testování je potřebný odběr asi 10 ml nesrážlivé krve.

Mutace jsou odchylky od referenční specifické sekvence DNA. Pro molekulárně genetickou analýzu používáme nejčastěji DNA izolovanou z buněk periferní krve, nebo mRNA, kterou je nutno přepsat do komplementární DNA – cDNA. Nevýhodou použití RNA je možnost její rychlé degradace. K detekci mutací se používají různé metody, které jsou založeny na PCR reakci (polymerázové řetězové reakci). Tato reakce umožňuje amplifikovat řádově milionkrát vybrané úseky DNA. K vyhledávání useků DNA, které by mohly obsahovat patogenní mutaci, slouží screeningové metody založené na odlišné konformaci a elektroforetické mobilitě mutovaného a nemutovaného řetězce DNA. Velké přestavby genů (chybění exonů, celého genu, duplikace exonů) jsou testovány v dnešní době metodou MLPA – *Multiplex ligation-dependent probe amplification*. Sekvenováním je přesně určeno, o jakou mutaci se jedná. Při prediktivním testování je příbuzný testován pouze na přítomnost konkrétní mutace odhalené v rodině u pacientky.

Gen BRCA1 má 22 kódujících exonů, gen BRCA2 má 27 kódujících exonů. Jedná se o velké geny, jejichž testování je poměrně komplikované a zdoluhavé. Každá rodina může mít svou individuální mutaci. Některé typy mutací se v naší populaci vyskytují častěji. Asi 50 % ze všech nalezených mutací tvoří 3 mutace v genu BRCA1 a 2 mutace v genu BRCA2. Tyto jsou zachycovány již v prvních krocích genetického testování. Pokud nejsou nalezeny, pokračuje se dále v postupném vyšetřování všech kódujících úseků obou genů. V některých rodinách je vyšetření jednodušší než v jiných a doba testování je kratší. Celkem bylo dosud v našem souboru 1 300 testovaných pacientek nalezeno kolem sta různých mutací v BRCA1 a BRCA2 genech a neustále se jejich spektrum rozšiřuje (8, 18, 19, 33, 37, 38).

V současné době je součástí MLPA testování velkých delecí v genech BRCA2 i test na dvě mutace v genu CHEK2. Tento gen může zvyšovat riziko nádorů prsu asi dvojnásobně. U žen, u kterých nebyla nalezena žádná mutace v genech BRCA1 a BRCA2 běžnými metodami, je testování zakončeno MLPA testem a může odhalit mutaci v CHEK2. Tento test je posledním krokem v testování (15, 30, 33, 34).

Frekvence zachytu mutací

Ne v každé rodině s podezřením na dědičnou formu nádoru prsu nebo ovaria je nalezena kauzální mutace v genech BRCA1 a BRCA2. Nejpravděpodobnější je nález mutace v rodinách, kde se kromě nádorů prsu objevují i nádory vaječníků. Pokud se v rodině opakovaně vyskytoval jen

nádor prsu, je pravděpodobnost nalezení mutace v genech BRCA1 nebo BRCA2 mnohem nižší (tabulka 2). U žen, které se léčily s duplicitou nádoru prsu a ovaria a neměly pozitivní rodinnou anamnézu, je pravděpodobnost zachycení mutace 74 %. U žen s oboustranným nádorem prsu (první diagnostikováno do 50 let) a negativní rodinnou anamnézou byla mutace nalezena v 31 % případů. U mladých žen se sporadickým nádorem prsu je dědičnost potvrzena u 11 % pacientek.

Je však důležitá správná interpretace výsledků. Při testování nemocné ženy a negativním výsledku testování BRCA1/2 genů nelze dědičnou dispozici k nádorům vyloučit. Může se jednat o jiný gen, který není rutinně testován, nebo o gen, který nebyl dosud objeven.

Tabulka 1. Geny zvyšující riziko nádorů prsu (RR – relativní riziko)

Gen	Syndrom	Nádorová onemocnění
BRCA1	hereditární forma nádorů prsu/ovarí	karcinom prsu RR 10, ovaria, kolorekta, prostaty
BRCA2	hereditární forma nádorů prsu/ovarí	karcinom prsu RR 10, ovaria, kolorekta, prostaty, žlučníku a žlučových cest, žaludku, slinivky, melanom
P53	Li-Fraumeni sy.	sarkomy, hematologické malignity, karcinom prsu RR 18 pod 45 let, nádory nadledvin, tumory CNS
ATM	ataxia teleangiectatica	hematologické malignity, u heterozygotů karcinom prsu RR 2-5
STK11	Peutz-Jeghersův sy.	karcinom prsu RR 3-6, kolorektální karcinom, karcinom pankreatu, karcinom žaludku
PTEN	Cowdenův sy.	karcinomy štítné žlázy (ne medulární), karcinom prsu RR 3-6, další karcinomy (plic, GIT), hamartomy kůže
MMR geny-MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MLH6	Lynchův syndrom	karcinom prsu, kolorektální karcinom, nádory dělohy, hepatobiliárního a močového traktu, CNS, kůže
Další možné predispoziční geny		
CHEK2		karcinom prsu RR 2, štítnice, ovaria, prostaty, CNS, osteosarkomy
PALB2		karcinom prsu RR 2
NBS1		karcinom prsu RR 2
RAD50		karcinom prsu RR 4

Tabulka 2. Frekvence zachytu mutací dle indikačních kritérií (data Masarykova onkologického ústavu)

Indikační kritéria	Počet vyšetřených pacientů	Frekvence zachytu BRCA1/2 mutací (%)
Familiární výskyt		
3 a více nádorů prsu a ovaria v RA	120	60,8 %
3 a více nádorů prsu v RA	200	32,5 %
2 nádory prsu a ovaria v RA, jeden <50	40	57,5 %
2 nádory prsu v RA, jeden <50	212	23,1 %
Sporadický výskyt		
Bilat. nádor prsu, první <50	29	31 %
Bilat. nádor ovaria <50	7	14,3 %
Unilat. nádor prsu < 40	121	10,7 %
Unilat. nádor ovaria <40	19	5,3 %
Duplicita nádoru prsu a ovaria	19	73,7 %
Nádor prsu u muže	16	37,5 %

Výzkum predispozičních genů pro nádory prsu neustále pokračuje. Jsou publikovány další geny, které mohou hrát úlohu při vzniku rizika onemocnění (viz tabulka 1). Jedná se většinou o geny, které se účastní, tak jako BRCA1 a BRCA2, procesu udržování integrity genetického materiálu a oprav chyb v DNA. Jejich mutace jsou však nacházeny jen u velice malého procenta pacientek s nádorem prsu a klinické testování není zavedeno.

Rizika nádorových onemocnění u nosiček a nosičů BRCA1/2 mutací

Rizika onemocnění nádorem prsu a vaječníků jsou u nosiček mutací několikanásobně zvýšena oproti ostatní populaci. Riziko onemocnění nádorem prsu je v populaci uváděno kolem 8–10 %, zatímco u nosiček BRCA1 nebo BRCA2 mutace dosahuje až 85 %. Riziko nádoru ovaria může být u nosiček BRCA1 až třicetinasobně zvýšené (60 %), u nosiček BRCA2 desetinásobně (20 %), u běžné populace se uvádí kolem 2 %. Individuální variabilita těchto rizik je značná i v rámci jedné rodiny a stejné mutace (7). Existují různé příčiny, proč se tato variabilita vyskytuje. Nejenom životní styl a expozice karcinogenním látkám, ale i změny v mnoha dalších genech mohou ovlivňovat pravděpodobnost onemocnění. Předpokládaná rizika onemocnění jsou uvedena v tabulce 3.

Doporučená preventivní opatření u nosiček/nosičů mutací v genech BRCA1 a BRCA2

Primární i sekundární prevence je nosičům mutací vysvětlována již při předávání genetické zprávy klinickým genetikem. Genetik zajistí rizikové osobě i kontakt na pracoviště, kde by mělo být dále prováděno preventivní sledování. Prevence by měla být komplexní a přijatelně zorganizovaná pro sledovanou osobu. Nutnost celoživotního sledování, které většinou začíná již mladém věku, s sebou může přinášet i únavu a neochotu dlouhodobě se preventivních kontrol účastnit. Motivace jak lékařem, tak erudovanou sestrou je velice důležitá. Dále je důležitá možnost komunikace se sestrou nebo lékařem i mezi jednotlivými kontrolami.

V primární prevenci je vždy důležité vysvětlit nutnost dodržování zdravého životního stylu včetně nekuřáctví a minimální konzumace alkoholu. Mnohdy není pochopena ta skutečnost, že riziko vzniku nádoru záleží na jejich životním stylu a míře expozice karcinogenům, a že lékař toto nemůže ovlivnit. Neuvědomují si, že úkolem sekundární prevence je pouze snaha o včasný záchyt nádoru. Proto je poučení o úloze primární prevence nesmírně důležité, stejně i poučení o možných preventivních operacích.

Tabulka 3. Pravděpodobnost onemocnění zdravého nosiče mutací genů BRCA1 nebo BRCA2 nádorovým onemocněním (vyjádřeno stupněm celoživotního rizika onemocnění nebo relativní mírou incidence proti běžné populaci) (1)

Nosič mutace genu BRCA1		Nosič mutace genu BRCA2	
Karcinom prsu do 40 let	19 %	Karcinom prsu	50–90 %, nejčastěji 80 %
Karcinom prsu do 70 let	50–90 %	Karcinom vaječníků	27 %
Metachronní karcinom prsu	37–52 %	Karcinom žlučníku a žl. cest	RR = 4,97
Karcinom vaječníků	26–80 %, nejčastěji 40 %	Karcinom slinivky břišní	RR = 3,51
Kolorektální karcinom	RR = 4,11	Karcinom žaludku	RR = 2,59
Karcinom prostaty	RR = 3,33	Karcinom prostaty	RR = 4,65
		Maligní melanom	RR = 2,58
		Karcinom prsu u muže	6 %

Tabulka 4. Doporučované schéma sledování pro ženy nosičky mutace v BRCA1 nebo BRCA2 genech (1)

Vyšetření	Od věku	Intervaly mezi vyšetřeními
samovyšetřování prsů	20	1 měsíc
klinické vyšetření prsů	20	6 měsíců
ultrazvuk prsů	20	6 měsíců
mamografie	30	1x rok
MR prsů	20	1x rok (u premenopauzálních žen; postmenopauzálně při nejasné mamografii)
transvaginální ultrazvukové vyš. vaječníků a transkutánní vyš. celého břicha	20	1x 6–12 měsíců ¹⁾
nádorové markery CA 125, CEA, CA 15.3	20	1x rok ¹⁾
hemokult test	45	1x rok
kolonoskopie	45	1x 3 roky
kožní vyšetření 2)	20	1x rok

¹⁾ u žen do 35 let věku a po adnexektomii 1x ročně, u žen po 35 letech věku bez adnexektomie 1x za 6 měsíců

²⁾ u nosiček mutace genu BRCA2

Tabulka 5. Péče o nemocné ženy s hereditární formou karcinomu prsu a vaječníků (1)

Karcinom prsu:
- možnost provést radikálnější výkon na prsu (mastektomie) a zvážit profylaktickou mastektomii kontralaterálního prsu - preferenci chirurgické kastrace před kastrací medikamentózní nebo radiační - rozšíření dispenzárních schémat o stanovování nádorového markeru CA 125 a provádění ultrazvukových vyšetření (TVUZ) v šestiměsíčních intervalech
Karcinom vaječníků:
dispenzarizaci doplnit o mamografii 1x ročně společně s markery CEA a CA 15.3 1x za šest měsíců

Obecné návrhy sekundární prevence byly publikovány kolektivem autorů v Klinické onkologii (1) (tabulka 4). U každého jedince je však nutné tento návrh přizpůsobit individuálně i dle závažnosti rodinné anamnézy a spektra výskytu nádorů (25, 29). Použití magnetické rezonance pro časnou detekci nádorů prsu by mělo být samozřejmostí, především u mladých žen (29, 35).

U žen s úspěšně přelčeným nádorem prsu nebo ovaria je důležité zajistit adekvátní prevenci dalších možných nádorů (tabulka 5). U mužů nosičů BRCA1 nebo BRCA2 mutace je také vhodné pravidelné sledování (tabulka 6). V preventivní ambulanci Masarykova onkologického ústavu sleduje onkolog muže nosiče mutace již od 20. roku věku (nebo od doby nalezení mutace), provádí celkové fyzikální vy-

Tabulka 6. Doporučené dispenzární schéma pro zdravé muže – nosiče mutací genů BRCA1 a BRCA2 (1)

Vyšetření	Od	Frekvence
Samovyšetření prsů	20	1x 3 měsíce
Hemokult	45	1x ročně
CEA, CA 19.9., PSA, vPSA	45	1x ročně
Kolonoskopie	45	1x 3 roky
Vyšetření per rektum	45	1x ročně
UZ břicha	45	1x ročně
Kožní vyšetření	21	1x ročně

šetření, kožní kontrolu a ultrazvuk břišních orgánů po roce. Pokud bychom odložili začátek sledování na pozdější dobu, s velkou pravděpodobností se muži na preventivní kontroly neobjednají.

Preventivní operace

Jednou z možností snížení rizika onemocnění je profylaktická subkutánní mastektomie, která by měla být prováděna ve specializovaném centru plastické chirurgie s maximální snahou o odstranění celé prsní žlázy. Pokud je u rizikové pacientky léčené s nádorem prsu plánována rekonstrukce po mastektomii, je vhodné počkat na výsledek genetického testování, a v případě potvrzené dědičnosti provést současně profylaktickou mastektomii zdravého prsu a oboustrannou rekonstrukci s použitím laloků. Provedení profylaktické mastektomie u zdravých nosiček by mohlo snížit celoživotní riziko nádoru prsu z 85 % na 1–5 %. Možnosti rekonstrukce vždy stanoví plastický chirurg. Po rekonstrukci je vhodné další sledování prsů radiodiagnostickými metodami (3, 4, 5, 13, 20, 21).

Včas provedená profylaktická adnexektomie může snížit riziko onemocnění nádorem tuby a ovaria u nosiček mutace z předpokládaných 60 % (BRCA1 nosičky) nebo 20 % (BRCA2 nosičky) na 1–5 %. Vzácně může dojít k peritoneálnímu karcinomu i po provedené operaci, a proto jsou další gynekologické kontroly nutné. Gynekologové doporučují provedení operace ve věku od 35 do 40 let. Odstranění ovarí může také sekundárně snížit riziko onemocnění nádorem prsu (2, 26, 28).

Použití hormonální antikoncepce není zakazováno, její negativní vliv na riziko nádorů prsu nebyl

jednoznačně prokázán (1, 11, 23, 24, 31). Hormonální substituce u žen v přechodu není doporučována.

Použití Tamoxifenu v prevenci nádorů prsu u rizikových žen je možné, především u nosiček BRCA2 mutace (6, 14). 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. Měly by být informovány o nutnosti pokračování ultrazvukových kontrol prsů po půl roce, gynekologické kontroly by měly být pravidelně prováděny i po porodu. Případy rychle rostoucích nádorů prsu právě v tomto období nejsou výjimečné.

Závěr

Genetické poradenství, testování a péče o rizikové ženy (i muže) s prokázaným nebo suspektním dědičným syndromem nádorů prsu a/nebo ovaria je dnes rutinní součástí onkologické péče. Možnosti genetického testování se postupně zlepšují. Osvěta a onkologická prevence má snížit incidenci výskytu nádorů i časnější záchyt onemocnění s možnostmi úspěšnější léčby. Profylaktické operace mohou významně přispět ke snížení pravděpodobnosti nemoci. Každý člověk je však v jiné životní situaci a má jinou představu o tom, jak bude prevenci řešit. Poradenství musí být nedirektivní, ale jasně specifi-

kovat možnosti i limitace sekundární prevence. Stále platí, že je možné nádor vyléčit jen v případě, že je odhalen včas. Proto je nutné u specifikované skupiny s hereditárním rizikem nasazení co nejcitlivějších vyšetřovacích metod, jako je například magnetická rezonance ke zjištění karcinomu prsu, neboť jak ultrazvuk, tak mammograf má především u mladých žen limitované diagnostické možnosti.

V naší republice máme možnosti poskytnout ženám v riziku péči na nejvyšší úrovni. Je nutné však zvýšit uvědomění lékařů o dědičných příčinách nádorů, aby byly pacientky i jejich rodiny ke genetickému vyšetření odesílány. Dále je nutné zlepšit organizovanost a dostupnost adekvátní preventivní péče pro rizikové osoby. Stále se mnohdy setkávájí s nepochopením a jsou zařazovány do rutinního screeningu, který je pro ně nedostatečný. Komplexní preventivní péče by měla být v rukou specialistů, jak onkologů, tak gynekologů.

*Genetické testování a výzkum nových genů
na MOU podpořeno
Výzkumným záměrem MZO MOU 2005.*

MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.

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

Literatura

- Bartoňková H, Foretová L, Helmichová E, Kalábová R, Kleibl Z, Konopásek B, Krutílková V, Macháčková E, Novotný J, Petráková K, Petruželka L, Plevová P, Pohlreich P, Rob L, Skovajsová M, Veselý J, Žaloudík J. 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.
- Berchuck A, Schildkraut JM, Marks JR et al. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer Supplement* 1999; 86: 2517–2524.
- Blanchard DK, Hartmann LC. Prophylactic surgery for women at high risk for breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2000; 1: 127–134.
- Dražan L. Profylaktická mastektomie a její indikace u rizikových žen. *Klinická onkologie Suppl.* 2006; 19: 97–100.
- 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.
- 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: p. 1371–1388.
- 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.
- Foretová L, Macháčková E, Navrátilová M et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women with familial or early-onset breast/ovarian cancer in the Czech Republic. *Human Mutation* 2004; 23 (4): 397–398.
- Foretová L, Navrátilová M, Petráková K, Palácová M, Kalábová R, Puchmajerová A, Novotná K, Sedláček Z. Kazuistiky Li-Fraumeni syndromu: diagnostické a preventivní možnosti. *Klinická onkologie Suppl.* 2006; 19: 85–87.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hughes KS, Papa MZ, Whitney T et al. Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma. *Cancer Supplement.* 1999; 86: 2502–2515.
- King MC, Wieand S, Hale K. Tamoxifen use reduces breast cancer risk in BRCA2 positive women. *JAMA* 2001; 286: 2251–2256.
- Kleibl Z, Novotný J, Bezdičková D, Malik R, Kleiblová P, Foretová L, Petruželka L, Ilenciková D, Cinek P, Pohlreich P. 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.
- Krutílková V, Trková M, Kodet R, Sumerauer D, Nekolná M, Seemanová E, Vodvářka P, Foretová L, Goetz P, Sedláček Z. Syndrom Li-Fraumeni. *Čs pediatrie* 2003; 58 (9): 552–555.
- Lindor NM, Greene MH, The Mayo Familial Cancer Program. The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 1039–1071.
- Lukešová M, Macháčková E, Vašíčková P, Nvrátílová M, Pavlů H, Urbánková V, Kuklová J, Foretová L. Výsledky testování BRCA1 a BRCA2 genů v molekulárně genetické laboratoři Masarykova onkologického ústavu. *Klinická onkologie Suppl.* 2006; 19: 48–54.
- Macháčková E, Plevová P, Lukešová M, Šilhánová E, Foretová L. Genetická predispozice ke vzniku maligního nádoru prsu. *Klinická onkologie Suppl.* 2006; 19: 48–54.
- 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.
- 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: 159–63.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66–71.
- 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.
- 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.
- Petráková K, Palácová M, Foretová L, Kalábová R. Algoritmus preventivních vyšetření u geneticky podmíněných malignit. *Klinická onkologie Suppl.* 2006; 19: 88–90.
- 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.
- Rebbeck TR. Inherited genetic predisposition in breast cancer. A population-based perspective. *Cancer* 1999; 86: 2493–2501.
- 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.
- Schneiderová M, Bartoňková H. Úloha magnetické rezonance v mammologické prevenci u žen s dědičným rizikem nádoru prsu. *Klinická onkologie Suppl.* 2006; 19: 91–96.
- Schutte M, Seal S, Barfoot R, Meijers-Heijboer H, Wasielewski M, Evans DG, Eccles D, Meijers C, Lohman F, Klijn J, van den Ouweland A, The Breast Cancer Linkage Consortium. Futhreal AP, Nathanson KL, Weber BL, Easton DF, Stratton MR, Rahman N. Variants in CHEK2 other than 1100delC do not make a major contribution to breast cancer susceptibility. *Am.J.Hum.Genet.* 2003; 72: 1023–1028.

31. 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.
32. Varley JM, Evans DGR, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome - a molecular and clinical review. *British Journal of Cancer* 1997; 76 (1): 1–14.
33. Vašíčková P, Macháčková E, Lukešová M, Horký O, Pavlů H, Kuklová J, Urbánková V, Foltánková V, Navrátilová M, Foretová L. Varianty neznámého významu a intragenová přeskupení v genech BRCA1 a BRCA2. *Klinická onkologie Suppl.* 2006; 19: 58–62.
34. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, Roach KC, Mandell J, Lee MK, Ciernikova S, Foretova L, Soucek P, King MC. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295(12): 1379–88.
35. 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.
36. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 1995; 378: 789–792.
37. Zikan M, Foretova L, Cibula D, Kotlas J, Pohlreich P. Hereditary ovarian cancer- Review. *Ceska Gynekol.* 2006; 71(3): 246–251.
38. Zikán M, Jančárková N, Pohlreich P, Matouš B, Kleibl Z, Stříbrná J, Živný J. Hereditární dispozice ke karcinomu prsu a ovaria. *Časopis lékařů českých* 2004; 143 (1): 26–30.