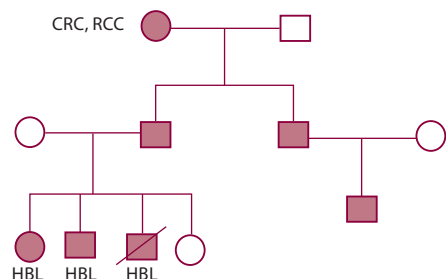


**Obr. 1.** Klinický obraz při přijetí (materiál KDO FN Brno)

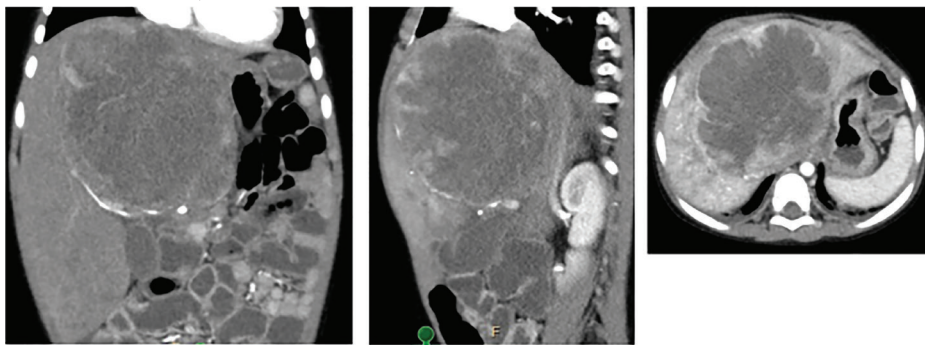


ní polypy a geneticky potvrzenou familiární adenomatózní polypózu (FAP). Stejnou diagnózu má i jeho bratr. Matka otce byla léčena pro kolorektální karcinom a karcinom ledviny rovněž při potvrzené FAP. Mladší bratr dívky byl léčen ve věku 18 měsíců v roce 2014 pro hepatoblastom standardního rizika při potvrzené FAP. Bratr žije v kompletní remisi. Následně se rodičům narodilo 3. dítě – gravidita byla bez problémů, ale dítě se narodilo mrtvé (strangulace pupeční šňůrou). Sekčně byl nalezen hepatoblastom a byla potvrzena FAP (Obr. 2).

**Obr. 2.** Genealogram rodiny s FAP (materiál KDO a OLG FN Brno)



**Obr. 3.** Vstupní CT vyšetření břicha (materiál KDO FN Brno)



Pacientka byla přeložena na Kliniku dětské onkologie, kde proběhlo komplexní vstupní vyšetření včetně biopsie tumoru. Vstupní hladina nádorového markeru – alfafetoproteinu byla nízká (18,1 kU/l), laktát dehydrogenáza (LDH) 13,5  $\mu$ kat/l. Zobrazovacími metodami byly vyloučeny vzdálené metastázy (Obr. 3). Biopsicky byl potvrzen epiteloidní malobuněčný nediferencovaný hepatoblastom, grade IV pravého laloku jater, PRETEXT II, P1, V0, F0, C1, R0, M0 AFP negativní, zařazen do skupiny vysokého rizika dle aktuálního léčebného protokolu PHITT (Paediatric Hepatic International Tumour Trial).

Vzhledem k vysokému riziku a rodinné anamnéze proběhlo molekulárně genetické vyšetření. Germinální celoexomové sekvenování (WES) potvrdilo mutaci v APC genu c.3183\_3187 a mutaci FGFR4. V nádorové tkáni byly nalezeny somatické mutace v genech BCOR1, TSC2, NOTCH1 a ERBB2 klasifiková-

ny jako pravděpodobně patogenní (třída IV) (Obr. 4 a 5). Imunohistochemicky byl nádor  $\beta$ -catenin silně pozitivní, INI1 pozitivní, vimentin pozitivní, AFP negativní. Byla prokázána vysoká mutační nálož v nádoru – 48 mutací/1 megabázi, ale nebyla prokázána mikrosatelitní instabilita. Vysokou mutační nálož, která je nezvyklá u dětských nádorů jater, si vysvětlujeme vysoce rizikovým a nepříznivým podtypem hepatoblastomu. Expres PD-L1 byla negativní. Transkriptom z nádorové tkáně prokázal signifikantní deregulaci genů kódujících tyrozin-kinázy a genů kódujících imunitní procesy.

Dívka zahájila neoadjuvantní chemoterapii dle PHITT protokolu rameno D pro vysoké riziko. Po 3 blocích neoadjuvance bylo dosaženo redukce objemu nádoru o cca 60%. Následně byla provedena operace – R1 resekce nádoru. Histologicky byla potvrzena

**Obr. 4.** Výsledek somatického celoexomového sekvenování (WES)

| Gene   | Variant (c.DNA/protein)              | F (%)    | Therapeutic plan                       | Variant classification* |
|--------|--------------------------------------|----------|----------------------------------------|-------------------------|
| BCORL1 | c.1153A>C/p.T385P                    | 23       | (Epigenetic treatment)                 | IVc                     |
| BCOR   | c.4459G>A/p.A1487T                   | 7        | Imatinib, epigenetic treatment         | IVa                     |
| TSC2   | c.586G>A/p.A196T                     | 14       | mTOR inhibitors                        | IVc                     |
| ERBB2  | c.1865C>A/p.A622E                    | 11       | RTK inhibitors                         | IVb                     |
| SRC    | c.294G>T/p.R98S<br>c.1501T>C/p.C501R | 11<br>13 | Bosutinib, dasatinib                   | IVa<br>IVa              |
| NOTCH1 | c.7497G>A/p.S2499R                   | 17       | Gamma-secretase inhibitors, bortezomib | IVc                     |

F = frequency of the variant in the tumor sample

**Obr. 5.** Výsledek germinálního celoexomového sekvenování

| Gene  | Variant (c.DNA/protein)      | MAF (%) | Variant classification* |
|-------|------------------------------|---------|-------------------------|
| APC   | c.3183_3187delACAAA/p.Q1062* | 0,0009  | Pathogenic (class 5)    |
| FGFR4 | c.1162G>A/p.G388R            | 30      | VUS (class 3)           |

All variants listed are heterozygous.

MAF – minor allelic frequency – Non-Finnish European (gnomAD database)

Classification of variants:\*

pathogenic – pathogenic mutation (class 5)

likely pathogenic variant (VLP, class 4)

variant of uncertain significance (VUS, class 3)

likely benign variant (VLB, class 2)

benign – benign variant (class 1)