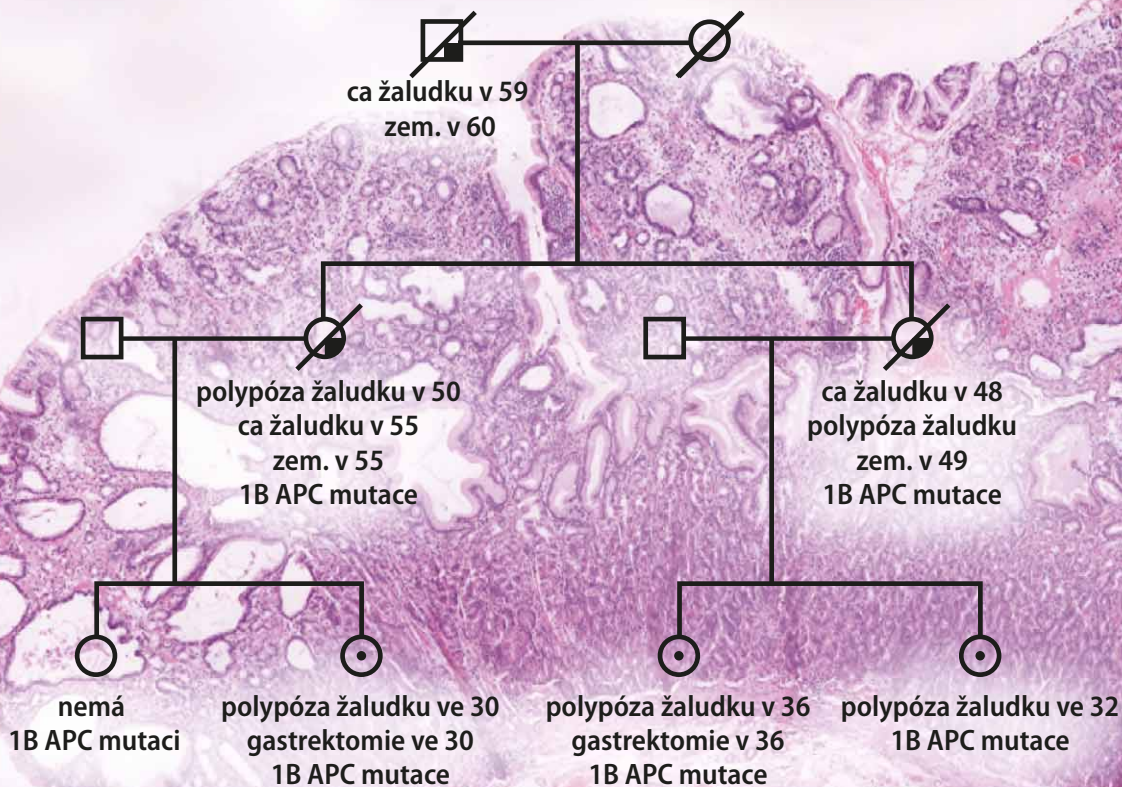


Lenka Foretová, Eva Macháčková, Renata Gaillyová a kolektiv

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

MUDr. Renata Gaillyová, Ph.D.

Ústav lékařské genetiky a genomiky
Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice 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. 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
REPMOMEDA

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 REPMOMEDA

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

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. Eva Macháčková, Ph.D.

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů
Masarykova onkologického ústavu, Brno

sanofi

Obsah

Předmluva	17
1 Nádorová onemocnění a jejich etiologické příčiny	21
<i>(Lenka Foretová, Renata Gaillyová)</i>	
1.1 Rizikové faktory vzniku nádorů	23
2 Epidemiologie vybraných zhoubných nádorových onemocnění v České republice za posledních 30 let	27
<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
3 Základní pojmy genetiky	43
<i>(Eva Macháčková, Lenka Foretová)</i>	
4 Genetická predispozice k nádorům a její principy	53
<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
5 Genetické poradenství při podezření na dědičné nádorové onemocnění	67
<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
6 Genetické testování u dědičných nádorových onemocnění	77
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>	

7 Význam preimplantačního genetického testování (PGT-M) u dědičné dispozice k nádorům	99
<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
8 Problematika onkofertility – principy bezpečné reprodukce onkologických pacientů a možnosti uchování jejich fertility pomocí technik reprodukční medicíny	109
<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
9 Vyšší stupeň personalizace léčby nádorových onemocnění (precizní onkologie) s využitím komplexního genomového profilování	119
<i>(Peter Grell, Ondřej Slabý)</i>	
10 Dědičná dispozice k nádorům prsu a ovarií	127
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 (Michal Zikán)	159
10.7	Profylaktické operace prsů u žen s genetickým rizikem 172 (Oldřich Coufal, Tomáš Kubek, Ivan Justan, Zuzana Chaloupková)	172
10.8	Mutace v genu BRCA1 a BRCA2 jako prediktivní faktor pro personalizovanou léčbu nádorů prsu 181 (Markéta Palácová)	181
10.9	Další geny s rizikem vzniku nádorů prsu a ovarií 189 (Markéta Janatová, Petra Kleiblová, Monika Koudová, Alena Puchmajerová, Jana Soukupová)	189
11	Dědičná dispozice k nádorům trávicího traktu 217	217
11.1	Dědičná predispozice ke kolorektálnímu karcinomu, polypózní a nepolypózní syndromy 217 (Anna Křepelová, Marek Havelka)	217
11.2	Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) – Lynchův syndrom 221 (Anna Křepelová, Marek Havelka)	221
11.3	Prevence gynekologických nádorových onemocnění u Lynchova syndromu 231 (Olga Dubová)	231
11.4	Adenomatózní polypózní syndromy 238 (Jiří Cyrany)	238
11.5	Hamartogenní polypózní syndromy 258 (Alena Puchmajerová)	258
11.6	Hereditární difuzní karcinom žaludku 275 (Alena Puchmajerová)	275
11.7	Syndrom adenokarcinomu žaludku a mnohočetné proximální polypózy žaludku (GAPPS syndrom) – diagnostika a strategie prevence 282 (Marek Svoboda, Marie Navrátilová, Ivo Novotný)	282
11.8	Profylaktická gastrektomie u syndromu adenokarcinomu žaludku, mnohočetné polypózy žaludku (GAPPS) a hereditárního difuzního karcinomu žaludku (HDGC) 294 (Libor Němec)	294
11.9	Hereditární pankreatitida a jiné dědičné příčiny nádorů slinivky břišní 302 (Monika Koudová)	302
12	Dědičná dispozice k nádorům ledvin 309 (Lenka Foretová, Alena Puchmajerová)	309
12.1	Von Hippelova–Lindauova (VHL) choroba 311	311
12.2	Birtův–Hoggův–Dubého syndrom (BHDS) 314	314
12.3	Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom (HLRCC), mnohočetná kožní a děložní leiomyomatóza, FH nádorový predispoziční syndrom, Reedův syndrom 316	316
12.4	Hereditární papilární nádory ledvin I. typu (HPRC) 318	318

13 Dědičná dispozice k endokrinním a neuroendokrinním nádorům	321
<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>	
14 Dědičná dispozice ke kožním nádorům	353
<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
15 Neurokutánní syndromy	367
<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>	
16 Hereditární predispozice s rizikem nádorů centrální nervové soustavy	407
<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
17 Vzácné syndromy s rizikem nádorů v dětském věku	427
<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
18	Některé podpůrné organizace	465
	<i>(Renata Gaillyová, Klára Drábová, Viera Bajčiová)</i>	
Appendix		469
Seznam zkratk		485
Souhrn		491
Summary		492
Rejstřík		493