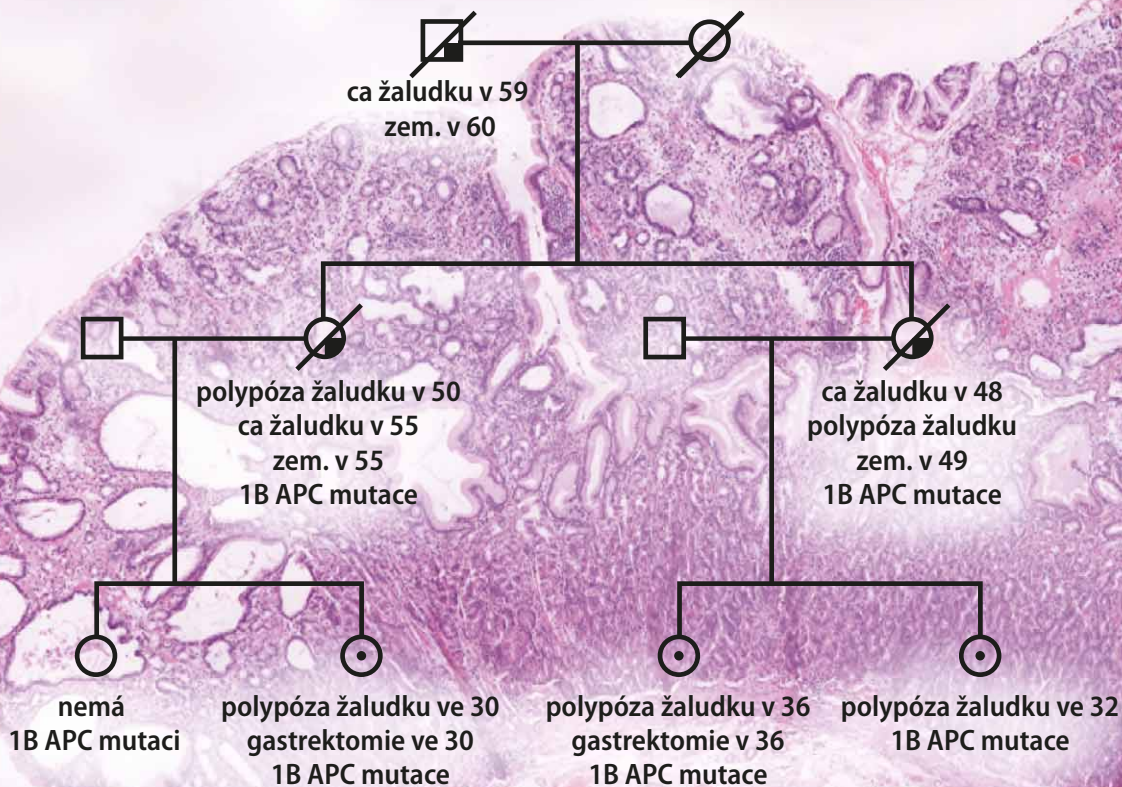


Lenka Foretová, Eva Macháčková, Renata Gaillyová a kolektiv

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
REPROMEDA

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

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



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 poradenství 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 určité 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 Miki¹, J Swensen, D Shattuck-Eidens, P A Futreal, K Harshman, S Tavtigian, Q Liu, C Cochran, L M Bennett, W Ding, et al.

¹ 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 Wooster¹, G Bignell, J Lancaster, S Swift, S Seal, J Mangion, N Collins, S Gregory, C Gumbs, G Micklem

¹ 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 Reenan¹, R D Kolodner

¹ 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.

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)

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 proporci 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 proporci 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 zacílit 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 „vedlejší“ 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 osvětu 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 leukémií.

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 % patientek. 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.

2 Epidemiologie vybraných zhoubných nádorových onemocnění v České republice za posledních 30 let

Jiří Novák, Denisa Krejčí, Adriana Talábová

Úvod

Zhoubná nádorová onemocnění (zhoubné nádory, ZN) představují významnou skupinu civilizačních chorob. Po kardiovaskulárních onemocněních jsou zhoubné nádory druhou nejčastější příčinou úmrtí v celosvětovém měřítku i v rámci České republiky. Na příčinách úmrtí obyvatelstva našeho státu se tato skupina onemocnění podílí 25 %.

Snaha získat hlubší poznatky o výskytu zhoubných nádorů v populaci vedla již na sklonku 19. století k myšlence systematického a dlouhodobého sběru statistických dat a vytvoření koncepce tzv. populačního onkologického registru. Populační onkologické registry byly pak postupně zakládány v řadě států a oblastí od poloviny 20. století. V současné době pokrývají významnou část světové populace a údaje z těchto registrů jsou shromažďovány a periodicky prezentovány v publikaci *Cancer Incidence in Five Continents*. Údaje z registrů populačního typu se staly významným zdrojem informací nejen pro oblast diagnosticko-léčebné péče, vědy a výzkumu, ale slouží i jako cenný podklad pro organizaci a řízení onkologické zdravotní péče.

2.1 Zdroj epidemiologických dat

Na území České republiky byla celoplošná povinná evidence zhoubných nádorů právně iniciována v roce 1951 a do praxe byla zavedena v roce 1953. S nastupujícím rozvojem výpočetní techniky byl systém sběru dat od poloviny roku 1976 převeden do databázové podoby. Tímto byl položen základ dnešní podoby Národního onkologického registru (NOR) České republiky. Do databáze NOR se ukládají kompletovaná a validovaná data z jednotlivých onkologických hlášení a jiných podkladů, která obsahují základní informace o pacientovi a nově zjištěném nádorovém onemocnění. Záznamy jsou periodicky aktualizovány, případně se uzavírají informacemi o úmrtí pacienta.

NOR je dnes významnou a jednou z nejstarších součástí Národního zdravotnického informačního systému (NZIS), jehož správcem je Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR). ÚZIS ČR údaje z NOR průběžně zpracovává a publikuje ve formě statistických přehledů – ročenek *Novotvary*. Za účelem širší dostupnosti a publicity údajů NOR byla v roce 2005 vytvořena webová aplikace s názvem *Systém pro vizualizaci onkologických dat (SVOD)*. SVOD umožňuje jednoduchým interaktivním způsobem zobrazit volitelné tabulky a grafy základních epidemiologických ukazatelů jednotlivých nádorových diagnóz. Vedle uvedených výstupů je možno údaje

NOR zpracovat cíleně podle specifických požadavků. Příkladem účelově provedených analýz jsou výsledky, které předkládáme v této kapitole.

2.2 Metodika zpracování dat NOR

Pro účely základních epidemiologických charakteristik byly zpracovány záznamy NOR za období 1989–2018 s diagnózou zhoubného nádoru a nádoru *in situ* klasifikované podle Mezinárodní klasifikace nemocí – 10. vydání kódem diagnózy C00–C97 a D00–D09. Do analýzy byly zahrnuty rovněž případy zjištěné pitvou a případy evidované pouze na základě úmrtního listu (tzv. záznamy DCO = death certificate only). Do celkových přehledů nebyly variantně započítány nemelanomové ZN kůže (kódy dg. C44 a D04). Tyto ZN kůže tvoří z cca 90 % bazocelulární karcinomy – velmi početné, téměř nemetastazující nádory, které nebývají ve statistických přehledech zpravidla zahrnuty.

Pro vybrané skupiny zhoubných nádorů, u nichž se častěji setkáváme s dědičnými formami, byla data NOR zpracována do základních epidemiologických charakteristik:

- incidence a mortalita v přepočtu na 100 000 osob (hrubá incidence, hrubá mortalita),
- věkově specifická incidence a mortalita (počet na 100 000 osob v dané věkové kategorii),
- věková struktura (tj. podíl zastoupení jednotlivých věkových kategorií v celém souboru).

Pro tytéž vybrané skupiny nádorů bylo dále analyzováno:

- zastoupení jednotlivých klinických stadií,
- zastoupení klinických stadií podle věkových kategorií.

K orientačnímu porovnání výskytu ZN v České republice a ve světě byla použita databáze GLOBOCAN, ve které jsou prezentovány odhady incidence a mortality pro 36 nádorových lokalizací ve 185 zemích světa. Pro účely mezinárodního srovnání jsou uváděny hodnoty věkově standardizované incidence pro světový standard – ASR(w), což je vážený průměr věkově specifických incidencí. Vyjadřuje, jaký by byl počet případů na 100 000 osob, kdyby zkoumaná populace měla stejnou věkovou strukturu jako populace standardu.

Z hlediska metodiky sběru, validace a ukládání dat je sledované období let 1989 až 2018 relativně stabilní a data jsou pro daný účel dostatečně konzistentní.

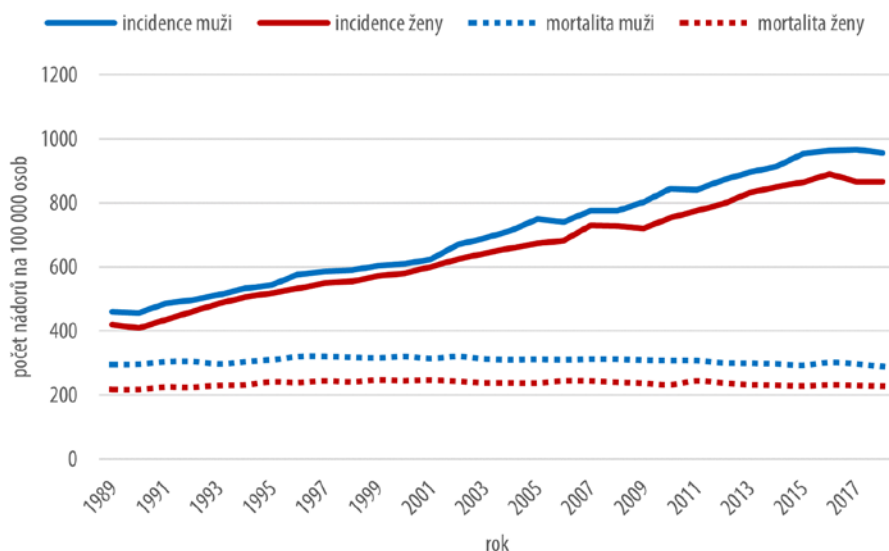
2.3 Základní přehled o zhoubných nádorech v populaci ČR

Za období let 1989–2018 bylo z databáze Národního onkologického registru analyzováno celkem 2 116 479 záznamů o zhoubných nádorech (včetně ZN kůže) u 1 723 966 osob. Tentýž soubor bez ZN kůže zahrnoval 1 601 093 záznamů zhoubných nádorů u 1 460 306 osob.

Během sledovaného období se počet všech zhoubných nádorů (včetně ZN kůže) u obou pohlaví zvýšil z cca 45 000 na cca 87 000 případů za rok. Počty ZN jsou vyšší u mužů než u žen. Nárůst na téměř dvojnásobné hodnoty je u obou pohlaví patrný i z pohledu hrubé incidence. Počet úmrtí v souvislosti se ZN se pohybuje v ustáleném rozmezí mezi 26 000–27 000 za rok. Stagnace je patrna rovněž z pohledu hrubé mortality.

Graf na obr. 2.1 znázorňuje vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů v populaci České republiky v letech 1989–2018 včetně ZN kůže.

Z grafu je patrné, že incidence všech ZN má trvale vzestupný charakter. Ve stejném období se hodnoty mortality v souvislosti se ZN udržují na stejné úrovni, resp. mírně



Obr. 2.1 Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů a nádorů *in situ* v populaci České republiky v letech 1989–2018

klesají. Popsané trendy jsou patrné pro jednotlivá pohlaví i pro celou populaci a jsou obdobné i v souborech zpracovaných bez ZN kůže.

Tabulka 2.1 ukazuje u mužů nárůst počtu onemocnění všech častých nádorových lokalizací s výjimkou žaludku a průdušnice, průdušek + plic. Podíl zastoupení klesá u ZN žaludku, průdušnice + průdušek + plic a u skupiny leukemií. U žen je patrný rostoucí počet všech častých ZN kromě nádorů vaječníku. Podíl zastoupení klesá u ZN tlustého střeva a konečníku, dělohy, ledviny a vaječníku. U ostatních skupin ZN se jejich podíl v čase navyšuje. Podíl nejčastějších ZN na všech nádorových onemocněních se v průběhu sledovaného období u obou pohlaví postupně navyšuje.

Věková struktura pacientů ukazuje, že v souboru všech nádorových onemocnění (včetně ZN kůže) převažují v 85 % pacienti ve věkových skupinách nad 50 let. Po vyčlenění ZN kůže je podíl pacientů nad 50 let v celém souboru mírně nižší.

Mladší věkové kategorie (pod 50 let) jsou zastoupeny výrazně méně. Věková skupina 35–49 let představuje (v souboru bez ZN kůže) u mužů necelých 7 %, u žen pak 13 %. Věková kategorie nejmladších dospělých (20–34 let) je zastoupena necelými 2 %

Tabulka 2.1 Zastoupení nejčastějších zhoubných nádorů (bez ZN kůže) v populaci České republiky v posledních třech desetiletích

	Období		Období		Období		Období	
	1989–1998		1999–2008		2009–2018		1989–2018	
Zastoupení jednotlivých diagnóz – muži	Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%
ZN + NIS prostaty (C61, D07.5)	21 799	10,11 %	41 616	15,62 %	71 764	21,87 %	135 179	16,69 %
ZN + NIS tlustého střeva a konečníku (C18–C20, D01.0–D01.2)	35 822	16,62 %	47 745	17,92 %	52 521	16,01 %	136 088	16,80 %
ZN + NIS průdušnice, průdušky, plic (C33, C34, D02.1, D02.2)	49 366	22,90 %	46 824	17,58 %	44 587	13,59 %	140 777	17,38 %
ZN + NIS močového měchýře (C67, D09.0)	12 193	5,66 %	16 213	6,09 %	20 975	6,39 %	49 381	6,10 %
ZN ledviny (C64)	11 862	5,50 %	16 456	6,18 %	19 749	6,02 %	48 067	5,93 %
zhoubný melanom + melanom <i>in situ</i> kůže (C43, D03)	5 358	2,49 %	9 563	3,59 %	15 673	4,78 %	30 594	3,78 %
ZN dutiny ústní a hltanu (C00–C14)	7 569	3,51 %	9 602	3,60 %	11 739	3,58 %	28 910	3,57 %
ZN slinivky břišní (C25)	7 719	3,58 %	8 896	3,34 %	11 244	3,43 %	27 859	3,44 %
ZN žaludku (C16)	12 307	5,71 %	10 052	3,77 %	8 901	2,71 %	31 260	3,86 %
leukemie (C91–C95)	6 116	2,84 %	7 075	2,66 %	7 875	2,40 %	21 066	2,60 %
ostatní novotvary	45 489	21,10 %	52 370	19,66 %	63 095	19,23 %	160 954	19,87 %
CELKEM	215 600	100 %	266 412	100 %	328 123	100 %	810 135	100 %
Zastoupení jednotlivých diagnóz – ženy								
ZN prsu + NIS prsu (C50, D05)	43 110	20,34 %	60 408	22,86 %	75 641	24,03 %	179 159	22,65 %
ZN hrdla děložního + NIS hrdla děložního (C53, D06)	19 722	9,30 %	27 707	10,49 %	36 609	11,63 %	84 038	10,62 %
ZN + NIS tlustého střeva a konečníku (C18–C20, D01.0–D01.2)	28 823	13,60 %	33 416	12,65 %	34 818	11,06 %	97 057	12,27 %
ZN + NIS průdušnice, průdušky, plic (C33, C34, D02.1, D02.2)	10 731	5,06 %	15 620	5,91 %	21 586	6,86 %	47 937	6,06 %
ZN dělohy (C54, C55)	15 478	7,30 %	17 735	6,71 %	19 593	6,22 %	52 806	6,68 %
zhoubný melanom + melanom <i>in situ</i> kůže (C43, D03)	6 105	2,88 %	9 722	3,68 %	14 633	4,65 %	30 460	3,85 %
ZN ledviny (C64)	7 862	3,71 %	9 936	3,76 %	11 239	3,57 %	29 037	3,67 %
ZN slinivky břišní (C25)	7 198	3,40 %	8 663	3,28 %	10 701	3,40 %	26 562	3,36 %
ZN vaječníku (C56)	10 743	5,07 %	11 651	4,41 %	10 490	3,33 %	32 884	4,16 %
ZN štítné žlázy (C73)	2 925	1,38 %	5 479	2,07 %	8 345	2,65 %	16 749	2,12 %
ostatní novotvary	59 295	27,97 %	63 867	24,17 %	71 107	22,59 %	194 269	24,56 %
CELKEM	211 992	100 %	264 204	100 %	314 762	100 %	790 958	100 %
Zastoupení jednotlivých diagnóz – celá populace								
ZN + NIS tlustého střeva a konečníku (C18–C20, D01.0–D01.2)	64 645	15,12 %	81 161	15,30 %	87 339	13,59 %	233 145	14,56 %
ZN prsu + NIS prsu (C50 D05) u žen	43 110	10,08 %	60 408	11,38 %	75 641	11,77 %	179 159	11,19 %
ZN + NIS prostaty (C61, D07.5)	21 799	5,10 %	41 616	7,84 %	71 764	11,16 %	135 179	8,44 %
ZN + NIS průdušnice, průdušky, plic (C33, C34, D02.1, D02.2)	60 097	14,05 %	62 444	11,77 %	66 173	10,29 %	188 714	11,79 %
ZN hrdla děložního + NIS hrdla děložního (C53, D06)	19 722	4,61 %	27 707	5,22 %	36 609	5,69 %	84 038	5,25 %
ZN ledviny (C64)	19 724	4,61 %	26 392	4,97 %	30 988	4,82 %	77 104	4,82 %
zhoubný melanom + melanom <i>in situ</i> kůže (C43, D03)	11 463	2,68 %	19 285	3,63 %	30 306	4,71 %	61 054	3,81 %
ZN + NIS močového měchýře (C67, D09.0)	16 387	3,83 %	22 245	4,19 %	28 390	4,42 %	67 022	4,19 %
ZN slinivky břišní (C25)	14 917	3,49 %	17 559	3,31 %	21 945	3,41 %	54 421	3,40 %
ZN dělohy (C54, C55)	15 478	3,62 %	17 735	3,34 %	19 593	3,05 %	52 806	3,30 %
ostatní novotvary	140 250	32,80 %	154 064	29,03 %	174 137	27,09 %	468 451	29,26 %
CELKEM	427 592	100 %	530 616	100 %	642 885	100 %	1 601 093	100 %

* Záznamy byly zpracovány podle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10), kódy dg. C00–C97 + D00–D09 (bez dg. C44, D04)

u mužů a 6 % u žen. Nádorová onemocnění dětí a adolescentů (0–19 let) jsou zastoupena méně než 1 %.

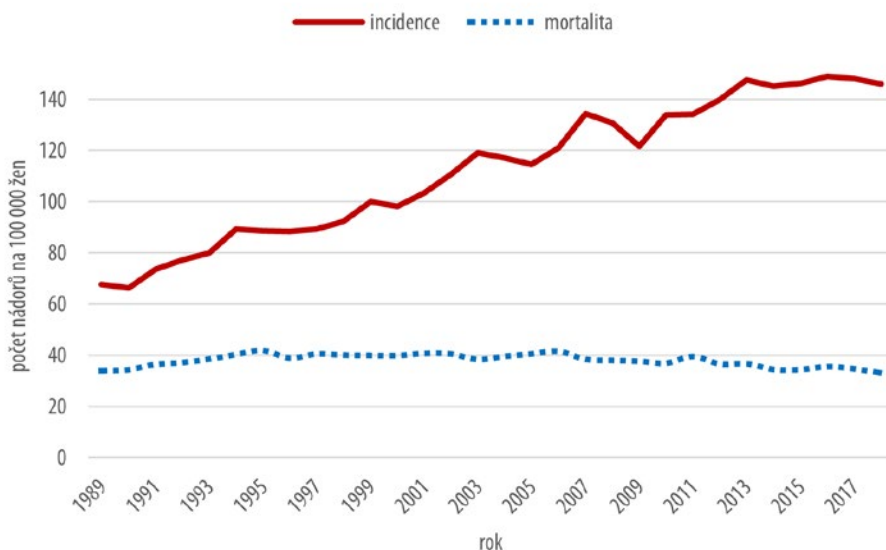
V průběhu tří sledovaných desetiletí se podíl mladších dospělých (20–49 let) mírně snižuje, pouze u žen ve věku 20–34 let dochází k navýšení tohoto podílu. Rozdíl mezi pohlavími je dán odlišným spektrem zastoupení nádorových lokalizací, u žen především početným zastoupením nádorů čípku děložního, které jsou pro mladší věkové kategorie obvyklé.

2.4 Zhoubné nádory prsu u žen

Zhoubné nádory prsu představují nejčastější zhoubné nádorové onemocnění u ženské populace ve světě i u nás. Asi 5–10 % patientek může mít onemocnění na základě dědičné příčiny. Ve spektru zastoupení histologických typů převažují skupiny infiltrujícího duktálního karcinomu (75 %) a infiltrujícího lobulárního karcinomu (5–10 %).

Podle údajů Národního onkologického registru České republiky představují ZN prsu u žen 23 % všech zhoubných nádorových onemocnění (bez započtení ZN kůže). V populaci žen České republiky je za rok nově zjištěno téměř 8 000 případů invazivních i neinvazivních (*in situ*) nádorů v této lokalizaci. V souvislosti s touto skupinou nádorových onemocnění ročně zemře téměř 1 800 žen. U mužů se vyskytují zhoubné nádory prsu velmi zřídka. Jedná se o 70–80 nových případů za rok, což v porovnání se zhoubnými nádory prsu žen představuje jen asi 1 %.

Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů prsu žen znázorňuje graf na obr. 2.2.



Obr. 2.2 Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů a nádorů *in situ* prsu žen (dg. C50,D05)

Hrubá incidence průběžně roste v celém sledovaném období, i když v posledních 5 letech je meziroční nárůst minimální. Při trvalém růstu incidence se mortalita ve stejném období prakticky nemění. Hodnoty hrubé mortality se pohybují v rozpětí 37–41 / 100 000 žen a po roce 2006 mírně klesají.

Věkově specifická incidence se v průběhu sledovaného časového období zvyšuje u všech věkových kategorií. Nárůst se netýká skupiny dívek 0–19 let, zastoupené řádově jednotkami případů v celém období. Nejvyšší, až dvojnásobný nárůst hodnot je patrný ve věkové kategorii 20–34letých žen v období od roku 2009. I zde se však jedná o počty řádově nižší oproti kategoriím žen ve vyšším věku. Věkově specifická mortalita klesá postupně v celém sledovaném období u všech věkových kategorií.

Věková struktura patientek se zhoubným nádorem prsu je uvedena v tabulce 2.2.

Tab. 2.2 Věková struktura patientek se zhoubným nádorem a nádorem *in situ* prsu v období 1898–2018

Věková kategorie (roky)	0–19	20–34	35–49	50–64	65–79	80+
Celá populace – podíl (%)	0,0 %	1,7 %	17,0 %	34,8 %	35,2 %	11,3 %

(zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR)

Nejvyšší podíl patientek spadá do věkových kategorií 50–64 let a 65–79 let. Patientky věkových skupin nad 50 let tvoří 81 % všech nemocných. Významný je podíl patientek ve věku 35–49 let, které tvoří 17 %. Zastoupení dívek a nejmladších žen (0–19 a 20–34 let) je v celém souboru nemocných velmi nízké (do 2 %).

Zastoupení klinických stadií potvrzuje, že se onemocnění daří diagnostikovat převážně v nižších stadiích (0, I a II) – tedy v lokalizovaném, resp. lokoregionálním rozsahu. Podíl stadií 0, I a II se postupně navýšil z 58 % na 80 %. V souvislosti s tím průběžně klesá zastoupení stadií vyšších (III a IV) a snižuje se rovněž podíl případů se stadiem neurčeným. Ke strmému nárůstu incidence u stadia 0 (nádory *in situ*) dochází od roku 2002.

Analýza zastoupení klinických stadií a věkových kategorií ukazuje, že poměr stadií nižších (0, I a II), stadií pokročilých (III, IV) a stadií neurčených je příznivější u mladších věkových skupin (pod 50 let) než ve skupině žen 50 let a starších. Zastoupení stadií 0 a I se průběžně navýšuje u žen ve věku 35–79 let zejména po roce 2005 a 2011.

V mezinárodním porovnání (i v rámci vyspělých zemí) je incidence zhoubných nádorů prsu žen u nás v pásmu vyššího průměru. Hodnota ASR(w) = 72,2 / 100 000 žen.

Nárůst incidence, tvořený převážně iniciálními stadii onemocnění, je spolu s klesající mortalitou dokladem zkvalitnění diagnosticko-léčebné péče. Jedná se zejména o příznivý dopad mamografického screeningu, který byl u nás zaveden v roce 2002 pro ženy od 45. roku života.

Významný vliv dědičnosti se předpokládá u patientek mladších 40 let, u nichž je zejména v posledním desetiletí zaznamenán výrazný nárůst věkově specifické incidence.

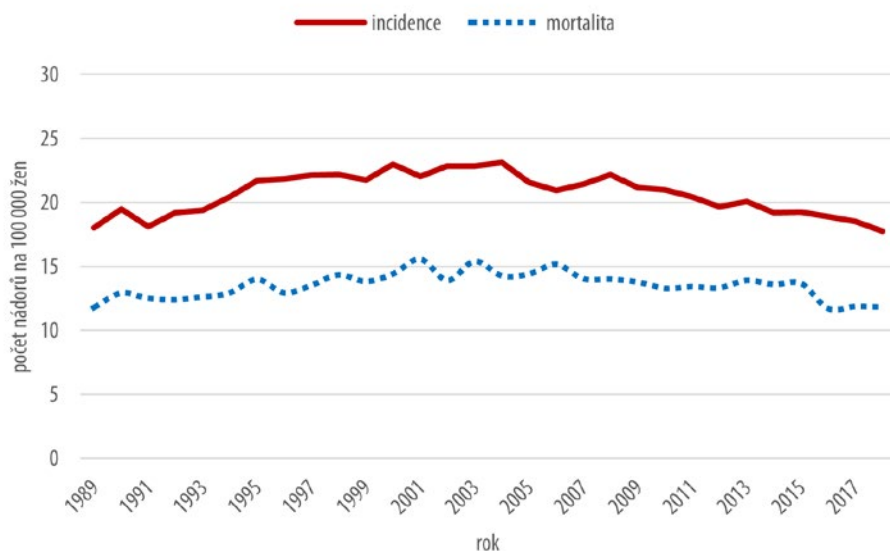
2.5 Zhoubné nádory vaječníků

Zhoubné nádory vaječníků jsou třetí nejčastější gynekologickou malignitou ve světě i v České republice. Asi 14–18 % nádorů vaječníků může vzniknout na základě dědičné

etiologie. Ve skupině gynekologických zhoubných nádorů jsou však onemocněním s nejvyšší mortalitou. Histologicky se jedná u dívek do 15 let převážně o germinální nádory. Se zvyšujícím se věkem podíl germinálních nádorů klesá a navyšuje se zastoupení nádorů epitelových, které u žen nad 50 let představují 80–90 %. Zhoubné nádory stromální jsou zastoupeny minoritně.

Podle údajů Národního onkologického registru České republiky se zhoubné nádory vaječníků řadí do desítky nejčastějších malignit. Pokud nepočítáme ZN kůže, podílí se tato skupina na počtu všech nádorových onemocnění ženské populace zhruba 4 %. Ročně je u nás diagnostikováno okolo 1 000 nových případů. V souvislosti se ZN vaječníků je evidováno cca 700 úmrtí za rok. Uvedené počty se během posledních 30 let podstatně nemění.

Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů vaječníků ukazuje graf na obr. 2.3.



Obr. 2.3 Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů vaječníků (zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR)

Dynamika hrubé incidence v posledních třech desetiletích není výrazná. Počáteční, zvolna vzestupný trend, následná stagnace i mírný pokles po r. 2005 se pohybují v rozmezí hodnot 17–23 / 100 000 žen. Trend mortality v podstatě kopíruje křivku incidence. Hodnoty hrubé mortality v poměru k hrubé incidenci však přetrvávají na vysokých hodnotách, což souvisí s vyšším věkem patientek a převažujícím podílem pokročilých stadií v době stanovení diagnózy.

Věkově specifická incidence nabývá nejvyšších hodnot ve věkové kategorii 65–79 let. Hodnoty mírně nižší pozorujeme ve věku 50–64letých žen. U žen mladších 50 let je věkově specifická incidence výrazně nižší, řádově nižší je u mladších věkových skupin do 34 let. Trend věkově specifické incidence klesá ve všech věkových kategoriích pod 65 let.

Věkově specifická mortalita je vyšší v nejstarších věkových kategoriích (65–79 a 80+) a postupně se snižuje u všech věkových skupin, s výjimkou skupiny nad 80 let.

Věková struktura patientek s nádorem vaječníku je uvedena v tabulce 2.3.

Tab. 2.3 Věková struktura pacientek se zhoubným nádorem vaječníku v období 1989–2018

Věková kategorie (roky)	0–19	20–34	35–49	50–64	65–79	80+
Ženy – podíl (%)	0,5 %	2,8 %	15,8 %	35,8 %	34,7 %	10,4 %

(zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR)

Výsledky ukazují, že nejvyšší podíl (70 %) tvoří pacientky ve věku 50–79 let. Všechny věkové kategorie nad 50 let pak představují přes 80 % všech nemocných. Zastoupení dívek (0–19 let) a nejmladších dospělých žen (20–34 let) je minimální. Ve sledovaném období se rozdíl v zastoupení mladších a starších věkových skupin (s hranicí 50 let) mírně prohlubuje – klesá podíl mladších nemocných a narůstá podíl pacientek starších.

Zastoupení klinických stadií se během sledovaného období výrazněji nemění. Převažují stadia pokročilá (III–IV), jejichž významné zastoupení (50–60 %) se spíše mírně navyšuje. Podíl stadií I a II (necelých 30 %) vykazuje mírný pokles, klesá rovněž podíl stadií neurčených.

Analýza zastoupení klinických stadií a věkových kategorií ukazuje na vyšší podíl st. I a II (až cca 50 %) u nejmladších dospělých žen ve věku 20–34 let, kde se však jedná o řádově nižší počty. Klesající podíl stadií neurčených je zřetelný u všech věkových kategorií.

Při mezinárodním srovnání (v kontextu vyspělých zemí) se incidence zhoubných nádorů vaječníků odhaduje v pásmu průměru – hodnota ASR(w) = 8,7 / 100 000 žen.

Zhoubné nádory vaječníků jsou onemocněním typickým pro vyšší věk, jehož základní epidemiologické charakteristiky se ve sledovaném období příliš nemění. Nabízí se otázka, nakolik stagnující incidence v posledním desetiletí souvisí s profylaktickou adnexektomií, doporučovanou u žen s hereditárním rizikem ovariálního karcinomu.

Výrazný podíl pokročilých stadií pozorujeme trvale u žen vyššího věku. Tato skutečnost souvisí pravděpodobně s tím, že starší ženy na gynekologické vyšetření často nechodí. Recentní poznatky o histogenezi nejčastějších a z onkologického hlediska nejzávažnějších ovariálních karcinomů serózního typu, které jsou spojeny s mutací tumor supresorových genů *BRCA1* a *BRCA2*, svědčí pro jejich původ v epitelu vejcovodu, kde lze najít odpovídající prekancerózní změny. Proto tato skupina z epidemiologického hlediska zahrnuje i případy karcinomu vejcovodu, eventuálně i vzácné případy primárního peritoneálního karcinomu.

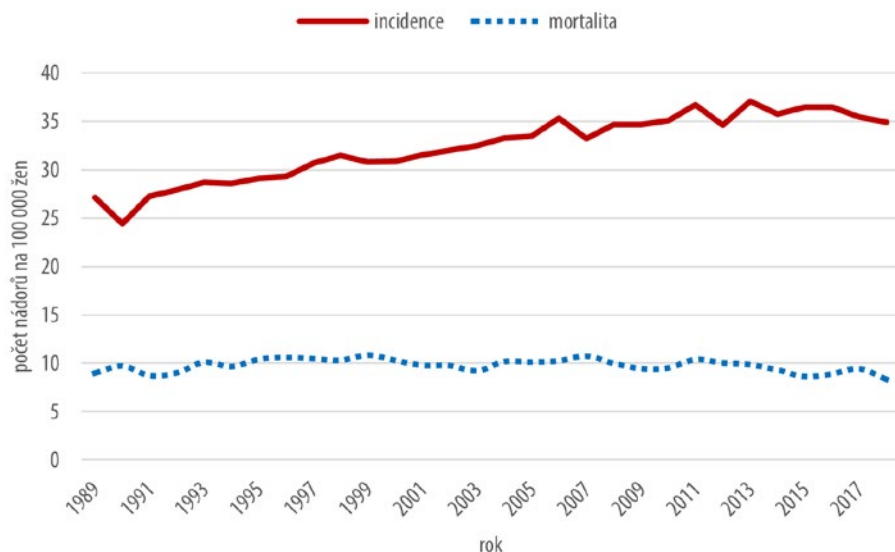
2.6 Zhoubné nádory děložního těla

Zhoubné nádory děložního těla jsou druhou nejčastější gynekologickou malignitou v celosvětovém měřítku i v rámci České republiky. Asi ve 3–10 % mohou být součástí dědičného Lynchova syndromu. Histologicky se jedná převážně o adenokarcinomy (98 % případů), vzácně (v cca 2 %) jsou zastoupeny sarkomy.

Podle dat Národního onkologického registru České republiky představují ZN těla děložního (bez započtení ZN kůže) necelých 7 % z celkového počtu všech ZN v populaci žen. Ročně je u nás diagnostikováno kolem 1 900 nových případů. Počet úmrtí

evidovaných v souvislosti s touto skupinou nádorových onemocnění se pohybuje mezi 400–500 za rok.

Vývoj incidence a mortality nádorů děložního těla znázorňuje graf na obr. 2.4.



Obr. 2.4 Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů děložního těla

Hrubá incidence vykazuje s výjimkou posledních pěti let trvale mírně vzestupný charakter a nabývá hodnot 27–37 / 100 000 žen. Hrubá mortalita vykazuje oproti incidenci výrazně nižší hodnoty, které se pohybují v rozmezí 8 až 10 / 100 000 žen. Trend mortality je možno hodnotit jako stagnující.

Věkově specifická incidence je nejvyšší ve věkové kategorii 65–79letých žen a u nejstarších žen (nad 80 let). U obou těchto věkových skupin dochází ve sledovaném čase k výraznému nárůstu hodnot. Ve věku 50–64letých žen je věkově specifická incidence o 1/3 nižší a setrvává na stabilizované úrovni. U žen 34–49 hodnoty věkově specifické incidence v čase klesají. Věkově specifická mortalita vykazuje v průběhu sledovaných desetiletí pokles ve všech věkových kategoriích. Výjimku představují nejstarší ženy (nad 80 let), u nichž věkově specifická mortalita narůstá a dosahuje zde současně i nejvyšších hodnot v rámci všech skupin nemocných.

Věková struktura pacientek s nádorem děložního těla je uvedena v tabulce 2.4.

Tab. 2.4 Věková struktura pacientek se zhoubným nádorem děložního těla v období 1989–2018

Věková kategorie (roky)	0–19	20–34	35–49	50–64	65–79	80+
Ženy – podíl (%)	0,0 %	0,5 %	8,2 %	39,1 %	42,5 %	9,7 %

(zdroj dat: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR)

Nejvyšší podíl nemocných je zastoupen ve věku 50–79 let. Pacientky v tomto věku spolu se ženami nad 80 let představují přes 90 % všech nemocných. Věkové kategorie

pacientek pod 50 let představují méně než 10 % a jejich podíl zastoupení se v průběhu posledních tří desetiletí snižuje. Z přehledu je rovněž patrné, že dívky a dospívající ženy (0–19 let) stejně jako nejmladší dospělé ženy (20–34 let) tvoří minimální podíl nemocných (0,01 %, resp. 0,5 %). Ženy ve věku 35–49 let se na souboru všech nemocných s touto diagnózou podílí cca 8 %.

Zastoupení klinických stadií zůstává v průběhu celého období bez výraznějších proměn.

Velmi mírně se navyšuje podíl stadií I a II, stejně tak podíl stadií pokročilých (III a IV); klesá podíl stadií nezjištěných.

Zastoupení klinických stadií a věkových kategorií se ve sledovaném časovém období též zásadně nemění. Patrné je pouze mírně vyšší zastoupení nižších stadií v mladších věkových kategoriích oproti skupinám starších pacientek.

V mezinárodním porovnání je incidence zhoubných nádorů děložního těla v České republice v pásmu průměru v kontextu vyspělých zemí – hodnota ASR(w) = 18 / 100 000 žen.

Zhoubné nádory děložního těla vykazují v populaci žen ČR poměrně stabilní epidemiologické ukazatele. Jedná se o onemocnění především starších žen. Ve věku pod 50 let bývá výskyt spojen s anovulací, obezitou a genetickou predispozicí.

2.7 Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku

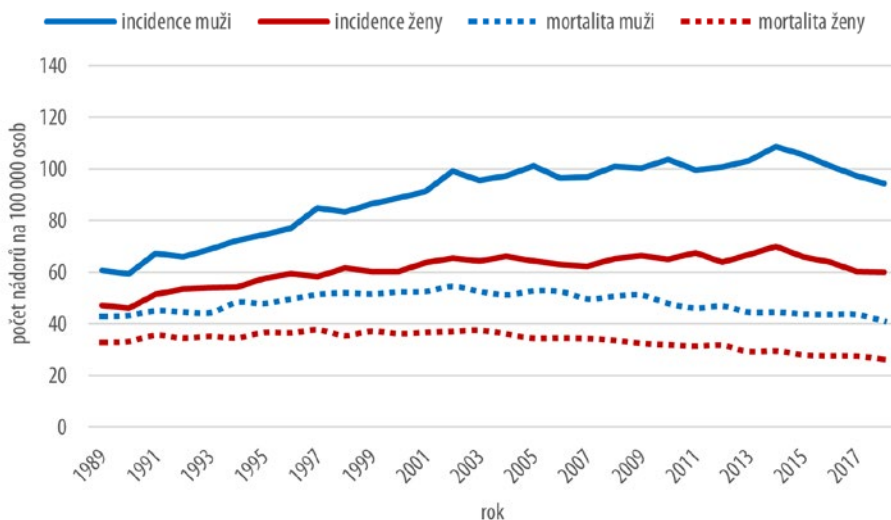
Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku představují početně významnou skupinu nádorových onemocnění především ve vyspělých zemích. V celosvětovém měřítku zaujímají třetí místo v mortalitě a čtvrté místo v incidenci. Kolem 2–8 % nádorů kolorektu vzniká na základě dědičné příčiny, jako součást Lynchova syndromu nebo dědičných forem polypóz tlustého střeva. U zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku jsou z histologických typů ve více než 90 % zastoupeny adenokarcinomy.

Podle údajů Národního onkologického registru České republiky představují zhoubné nádory kolorektu (bez ZN kůže) téměř 15 % všech ZN. Tyto nádory postihují častěji muže než ženy (v poměru zhruba 1,5 : 1) a na všech ZN se podílejí u mužů necelými 17 %, u žen zhruba 12 %. Ročně je u nás diagnostikováno 8 000–9 000 nových případů, v nichž jsou zahrnuty nádory invazivní i neinvazivní (nádory *in situ*). Počet úmrtí v souvislosti s touto skupinou nádorových onemocnění se pohybuje okolo 3 500 za rok.

Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku ukazuje graf na obr. 2.5.

Hrubá incidence se ve sledovaném čase postupně mění. Počáteční období (1989–2002) je charakterizováno zvyšující se incidencí, pokračuje časový úsek se stagnací (2003–2010), v následujících letech trend incidence klesá. Hrubá mortalita vykazuje v korelaci s incidencí u obou pohlaví počáteční mírný nárůst, na nějž navazuje v posledním desetiletí sestupný trend.

Věkově specifická incidence a její dynamika není u dětí a adolescentů (0–19 let) s ohledem na malé počty spolehlivě hodnotitelná. Se zvyšující se věkovou kategorií hodnoty věkově specifické incidence velmi výrazně rostou. U mužů se hodnoty mezi kategoriemi 0–19letých, mladých dospělých (20–34letých) a dospělých ve věku 35–49



Obr. 2.5 Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů a nádorů *in situ* tlustého střeva a konečníku (dg.: C18-C20 + D01.0-D01.2)

let zvyšují vždy o jeden řád. Nárůst mezi věkovou kategorií 50–64letých a kategoriemi nad 65 let je pak zhruba trojnásobný. U žen je tento trend obdobný. Rozdíly mezi věkovými kategoriemi středního věku jsou však oproti mužům méně výrazné.

Věkově specifická mortalita se zvyšuje spolu se zvyšujícím se věkem. Ve všech věkových kategoriích však dochází v průběhu času k poklesu jejich hodnot.

Věková struktura pacientů se zhoubným nádorem tlustého střeva a konečníku je zachycena v tabulce 2.5. Největší podíl, tj. téměř 50 % pacientů obou pohlaví, zaujímá věková kategorie 65–79letých. Muži ve věku nad 65 let představují 63 % nemocných, ženy jsou v této věkové skupině zastoupeny v téměř 70 %. Věková kategorie 50–64letých je rovněž početně významná – tvoří cca 30 % (muži) a cca 24 % (ženy), zatímco pacienti v mladším dospělém věku (20–49 let) se podílejí na celkovém počtu nemocných pouze 6 %.

Tab. 2.5 Věková struktura pacientů se zhoubným nádorem a nádorem *in situ* tlustého střeva a konečníku v období 1989–2018

Věková kategorie (roky)	0–19	20–34	35–49	50–64	65–79	80+
Muži – podíl (%)	0,1 %	0,5 %	5,1 %	31,3 %	50,0 %	13,0 %
Ženy – podíl (%)	0,2 %	0,7 %	5,5 %	24,4 %	47,0 %	22,4 %
Celá populace – podíl (%)	0,1 %	0,6 %	5,3 %	28,4 %	48,7 %	16,9 %

(zdroj dat: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR)

Zastoupení klinických stadií v době stanovení diagnózy se v čase mění ve prospěch narůstajícího podílu lokalizovaných stadií (0–II) – ze 44 % na 52 %, přičemž od roku 2005 se významně zvyšuje podíl stadia 0. Současně dochází ke snižování podílu případů s nezjištěným stadiem (z cca 18 % na 8 %), přičemž podíl onemocnění v diseminovaném rozsahu (stadium IV) přetrvává zhruba na stejné úrovni.

U nádorů *in situ* (stadium 0) dochází po roce 2015 k poklesu incidence, což pravděpodobně souvisí s rostoucími počty zachytu premaligních lézí v rámci screeningu kolorektálního karcinomu.

Analýza zastoupení klinických stadií a věkových kategorií ukazuje, že u všech věkových kategorií postupně narůstá podíl nižších stadií (0, I, II) a současně se snižuje podíl stadií neurčených. U všech věkových kategorií se zvyšuje podíl stadia 0 – zejména po roce 2005, ještě výrazněji pak od roku 2011.

Při mezinárodním porovnání se incidence zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku u nás odhaduje v pásmu vyššího průměru mezi vyspělými zeměmi – s hodnotami $ASR(w) = 44,4 / 100\,000$ mužů a $ASR(w) = 25,2 / 100\,000$ žen.

Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku postihují převážně vyšší věkové skupiny. Ve věkových kategoriích pod 50 let se asi v 10 % případů předpokládá dědičná zátěž.

Na příznivém trendu incidence a mortality v posledních desetiletích se významně podílí rozvoj a zvýšená dostupnost diagnostických i léčebných metod a zavedení plošného screeningu kolorektálního karcinomu od roku 2009.

2.8 Zhoubné nádory ledviny

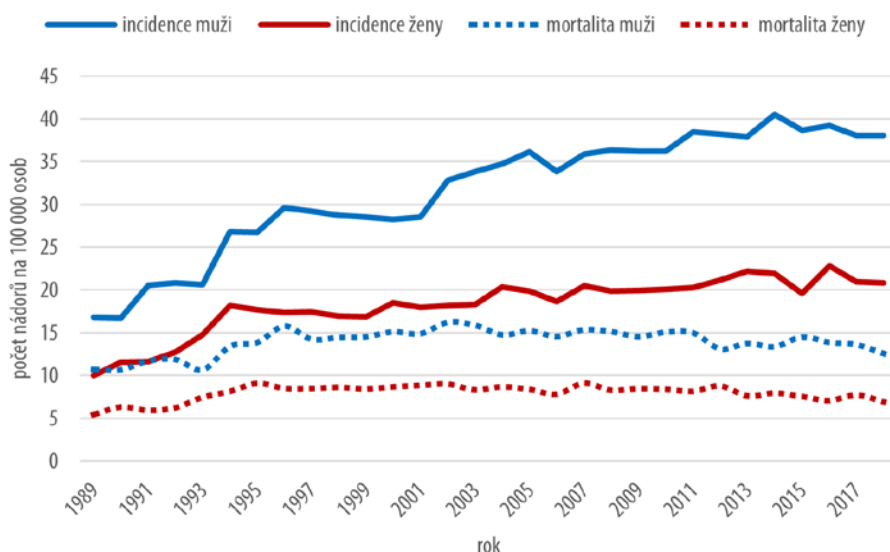
Zhoubné nádory ledviny náleží mezi nejčastěji se vyskytující malignity. Jejich incidence v populaci České republiky patří dlouhodobě mezi nejvyšší v Evropě i ve světě. Nádory ledvin mohou být dědičného původu jako součást různých dědičných nádorových syndromů. V dětském věku se jedná až o 17 %, především u Wilmsova tumoru, v dospělém věku se jedná o 3–8 % nádorů. U zhoubných nádorů ledviny se histologicky jedná v 75–85 % o renální (konvenční) světlobuněčný karcinom. V zastoupení histologických typů u dětí a adolescentů (0–19letých) převažuje v 85 % Wilmsův nádor.

Podle údajů Národního onkologického registru České republiky spadají zhoubné nádory ledviny do desítky nejčastěji zastoupených nádorových onemocnění. Na všech zhoubných nádorech (bez ZN kůže) se podílejí zhruba 5 %. S onemocněním se setkáváme častěji u mužů, u nichž tvoří okolo 6 % všech ZN, zatímco u žen jsou to necelá 4 %. Počet nově zjištěných onemocnění za rok vzrostl z necelých 1 400 na konci 80. let na více než 3 000 případů v roce 2018. V souvislosti se zhoubným nádorem ledviny umírá ročně kolem 1 100 osob.

Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů ledviny znázorňuje graf na obr. 2.6. Hrubá incidence u obou pohlaví trvale roste. K jejímu výraznějšímu nárůstu dochází po roce 2000 především u mužů. Hrubá mortalita má vzestupný trend v korelaci s rostoucí incidencí pouze ve zhruba první polovině sledovaného období. Po roce 2002, kdy mortalita stagnuje, pozorujeme období s mírně sestupnou tendencí, korespondující s vývojem skladby klinických stadií, jak je popsáno níže.

Věkově specifická incidence dosahuje nejvyšších hodnot u mužů nad 65 let, přičemž tyto hodnoty se během sledovaných desetiletí zvyšují. Naopak trend klesající incidence je patrný ve věkové kategorii 35–49letých u obou pohlaví stejně jako u 50–64letých žen.

Věkově specifická mortalita v průběhu sledovaných tří desetiletí postupně klesá u obou pohlaví ve všech věkových kategoriích. Pouze ve věkové skupině nad 80 let se u obou pohlaví hodnoty věkově specifické mortality zvyšují.



Obr. 2.6 Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů ledviny

Věková struktura pacientů se zhoubným nádorem ledviny je uvedena v tabulce 2.6.

Tab. 2.6 Věková struktura pacientů se zhoubným nádorem ledviny v období 1989–2018

Věková kategorie (roky)	0–19	20–34	35–49	50–64	65–79	80+
Muži – podíl (%)	0,3 %	0,6 %	9,7 %	38,5 %	42,5 %	8,4 %
Ženy – podíl (%)	0,6 %	0,7 %	6,8 %	29,4 %	48,0 %	14,6 %
Celá populace – podíl (%)	0,4 %	0,7 %	8,6 %	35,1 %	44,6 %	10,7 %

(zdroj dat: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR)

Z tabulky vyplývá, že přes 90 % všech nemocných je ve věkových kategoriích nad 50 let. Nejpočetněji jsou zastoupeny věkové kategorie 50–79letých. V rámci této skupiny mají muži mírně vyšší podíl v nižších decenních, zatímco ženy v decenních vyšších. Mladší věková kategorie 35–49letých je u obou pohlaví zastoupena necelými 10 %. U dětí, adolescentů (0–19 let) i nejmladších dospělých (20–34 let) jsou zhoubné nádory ledviny velmi vzácné. Řádově desítky případů za jednotlivá desetiletí v těchto nejmladších skupinách představují necelé 1 %.

Zastoupení klinických stadií v době stanovení diagnózy ukazuje na významný vývoj v rámci celého souboru i ve vztahu k věkové struktuře pacientů. V průběhu 30 let se významně navyšuje zastoupení lokalizovaných stadií (I a II), jejichž podíl stoupá z 26 % až na 60 %. Současně se snižuje podíl onemocnění diseminovaných (stadium IV) z 27 % na 17 %, klesá také podíl případů s nezjištěným stadiem (z 33 % na 10 %).

Analýza zastoupení klinických stadií a věkových kategorií ukazuje, že zastoupení lokalizovaných stadií (I, II) je nejvyšší u nejmladších dospělých (20–34 let), jejichž podíl se průběžně navyšuje. Podíl stadií neurčených se postupně snižuje u všech věkových kategorií s výjimkou nejstarší věkové skupiny (nad 80 let).

V mezinárodním srovnání náleží odhadovaná incidence zhoubných nádorů ledvin v České republice mezi nejvyšší ve světě u obou pohlaví – s hodnotami $ASR(w) = 20,5 / 100\,000$ mužů a $ASR(w) = 9,0 / 100\,000$ žen.

Zhoubné nádory ledviny představují významnou skupinu nádorových onemocnění, diagnostikovanou častěji u mužů převážně po 50. roce života. Sestupný trend mortality při rostoucí incidenci je ovlivněn rozvojem a dostupností diagnostických metod od poloviny 90. let stejně jako významnými léčebnými pokroky.

Výskyt dědičných forem ZN ledvin není častý a předpokládáme jej pouze u malé části pacientů především mladších věkových kategorií a u vzácných histologických typů.

Závěr

Základní epidemiologické ukazatele zhoubných nádorových onemocnění v populaci České republiky jsou obdobné jako v ostatních vyspělých zemích. Míra onkologické zátěže populace přímo souvisí s demografickým trendem stárnutí obyvatelstva ve vyspělých zemích.

Až na výjimky (jakými jsou ZN děložního čípku, ZN varlat, Hodgkinova choroba, část sarkomů měkkých tkání a kostí a některé typy leukemií) jsou zhoubná nádorová onemocnění většiny lokalizací charakteristická pro vyšší věk. Pacienti, u kterých se jedná o dědičnou formu zhoubného nádoru, spadají zpravidla do mladších věkových kategorií nemocných, ve kterých tvoří však jen minoritní podíl. Na dědičnou formu zhoubného nádoru je proto třeba myslet vždy, setkáme-li se v rodinné či osobní anamnéze s výskytem zhoubného nádoru v nižším věku – u primárních lokalizací zhoubných nádorů, pro které není mladší věk a morfologický typ obvyklý.

LITERATURA

- Bray F, Colombet M, Mery L, et al. (eds.). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. IARC Scientific Publication No.166. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
- Český statistický úřad. Demografická příručka 2018 [on line]. [cit. 20.10.2021]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/demograficka-prirucka>.
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita 2005. [cit. 25.10.2021]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2020. [cit. 25.10.2021]. Dostupné z: <https://gco.iarc.fr/today>.
- Katz A. Die Notwendigkeit einer Sammelstatistik über Krebserkrankungen. Dtsch Med Wochenschr. 1899;25:260–261,277.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN. Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Statistické výstupy. Tematické řady. Novotvary. [on line]. [cit. 20.10.2021]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy--tematicke-rady&id=752>.

Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Národní zdravotní registry. Národní onkologický registr. [on line]. [cit. 19.07.2021]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr>.

Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Nová metodika sběru dat NOR – Informace pro poskytovatele zdravotních služeb. [on line]. [cit. 20.10.2021]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8272>.

3 Základní pojmy genetiky

Eva Macháčková, Lenka Foretová

V roce 1865 zveřejnil Johann Gregor Mendel výsledky svých dlouholetých pokusů s křížením odrůd hrachu setého a definoval tak jako první v historii základy genetiky. Určil, že dědičné vlohy (dnes je nazýváme geny) jsou samostatné jednotky, které jsou křížením přeneseny na potomstvo a mohou se pak opět během tvorby gamet od sebe oddělit. Tyto základní zákonitosti dědičnosti organismů dnes nazýváme Mendelovy zákony.

Až v polovině 20. století bylo prokázáno, že nositelem genetické informace jsou nukleové kyseliny. James Watson a Francis Crick v roce 1953 poprvé zveřejnili, že molekula deoxyribonukleové kyseliny (DNA) se skládá ze dvou řetězců nukleotidů, které drží pohromadě slabé chemické přitažlivé síly mezi určitými páry dusíkatých bází: adenin (A) se páruje s thyminem (T), a guanin (G) se páruje s cytosinem (C). Vzhledem k těmto pravidlům párování lze sekvenci jednoho nukleotidového řetězce ve dvouvláknové molekule DNA předpovědět ze sekvence druhého řetězce (**princip komplementarity**). Watson a Crick na základě tohoto objevu sestavili model dvouvláknové molekuly deoxyribonukleové kyseliny (DNA) ve šroubovicovém uspořádání.

Základním pojmem genetiky je **gen** (vloha), který lze definovat jako základní, dědičně přenosný znak. Nositelem genetické informace živých organismů je DNA (deoxyribonukleová kyselina). Jako gen tedy lze označit vymezený úsek DNA (sekvenci nukleotidů), jenž nese informaci o jednom konkrétním znaku. Geny rozlišujeme podle jejich funkce na **geny strukturní**, které nesou informaci o primární struktuře proteinu; **geny pro funkční RNA**, které nepodléhají translaci a nesou informace o primární struktuře funkčních RNA molekul; a **geny regulační**, které obsahují informace o navázání proteinových komplexů na regulační oblasti: specifické sekvence nukleových kyselin.

Geny existují na molekulární úrovni v různých variantách – tzv. alelách. Jednotlivé **alely** genu se odlišují minimálním rozdílem v sekvenci nukleotidů, které ovlivňují konkrétní podobu nebo projev genu. Buňky lidského organismu jsou s výjimkou pohlavních buněk diploidní, tj. vždy mají jednu alelu genu získanou od otce a druhou od matky. Jedinec, který má pro daný gen 2 identické alely, je **homozygot**. V případě, že zdědil různé alely, je pro sledovaný gen **heterozygot**. Soubor všech genů organismu v konkrétních alelách se označuje termínem **genotyp**. Genotyp spolu s vlivem prostředí pak určuje **fenotyp**, který je souborem všech znaků, vlastností (morfologických, fyziologických i biochemických) a projevů organismu.

Interakce mezi alelami mají vliv na výslednou podobu znaku (sledovaného fenotypu). Alely mohou být vzájemně ve vztahu **dominance** (úplné nebo neúplné), **recesivity** (úplné nebo neúplné) nebo **kodominance**. Alela „A“ je **úplně dominantní** nad alelou „a“, jestliže se heterozygot „Aa“ fenotypově neliší od dominantního homozygota „AA“ (např. u hrachu setého je dominantní alela pro červenou barvu květů, tj. syntéza červeného barviva potlačí recesivní bílou). Proti tomu **recesivní znak** se může projevit pouze za nepřítomnosti dominantní alely, tedy u recesivního homozygota „aa“ (např. u hrachu setého je recesivní bílá barva květů v důsledku neschopnosti syntetizovat barvivo anthokyanin). O kodominanci pak mluvíme v případě rovnocenného fenotypového projevu dvou různých alel (např. krevní skupina AB).

Mezi alelami jednoho i vícero různých genů často existují složité interakce. Jednotlivé alely se mohou projevovat nezávisle, nebo mohou potlačovat, měnit či podporovat projevy konkrétního fenotypového projevu. Rozlišujeme tak znaky **kvalitativní**, které jsou primárně podmíněny jedním genem; a **kvantitativní**, které ovlivňuje větší množství genů.

Monogenně podmíněná onemocnění jsou ta, která se projeví jako následek mutace v jednom konkrétním genu. Pokud projev onemocnění podmiňuje kombinace více různých genů, hovoříme o **polygenně podmíněném onemocnění** (známé příklady jsou diabetes nebo psychické choroby).

Genotyp člověka podmiňuje výraznou měrou jeho zdravotní stav. Určuje predispozici (náchyllost) ke konkrétní chorobě. Pravděpodobnost, s jakou se onemocnění u jedince vyskytne, ve vztahu ke konkrétnímu genotypu označujeme jako **penetrance**. **Penetrance** může být **úplná** (100%), pokud se nemoc projeví u všech jedinců s predispozičním genotypem, nebo **neúplná** a vztahuje se často ke konkrétní věkové skupině. Udává se pak celoživotní **kumulativní riziko (KR)** pro onemocnění (vyjadřuje se v %) nebo **relativní riziko (RR)**, které udává, kolikrát je větší riziko propuknutí nemoci u jedinců s predispozičním genotypem ve srovnání s běžnou populací. **Neúplná penetrance** znamená, že se onemocnění nemusí projevit ve všech případech, kdy je predispoziční alela přítomna. Příkladem neúplné penetrance je hereditární karcinom prsu a ovaria zapříčiněný zárodečnou mutací v genu *BRCA1*. Žena s patogenní zárodečnou mutací v genu *BRCA1* má kumulativní riziko vzniku nádoru prsu např. dle studie Kuchenbaecker et al. 72 % (pro srovnání: riziko u běžné české populace je 8 %) a vzniku nádoru ovaria 44 % (pro srovnání: riziko u běžné české populace je 1,8 %).

Míra fenotypové manifestace choroby u osob, které sdílejí podobný genotyp, může mít rozdílnou závažnost. V takovém případě mluvíme také o **variabilní expresivitě** onemocnění. Na míru závažnosti onemocnění mohou mít vliv jak genetické, tak i negenetické faktory zevního prostředí. Různé genové mutace mohou mít odlišný vliv na funkci a nemusí být pro svého nositele stejně zatěžující, tedy mohou mít v důsledku relativně lepší nebo horší dopad na agresivitu průběhu a věk v době onemocnění. Stejně tak je variabilní expresivita ovlivněna i působením jiných genů (komplexním stavem genomu jedince), které mohou mít významný **modifikační efekt**, a to jak v pozitivním smyslu (kompenzační), tak i v negativním (zhoršující průběh onemocnění).

U dědičných nádorových syndromů můžeme často pozorovat tendenci projevu nádorového onemocnění v dřívějším věku a se zvyšující se závažností v následujících generacích. Tento jev se nazývá **genetická anticipace**. Příčinou je především nestabilita genomu v případě mutací v genech, které se podílejí na reparaci poškození v DNA, a následná kumulace dalších mutačních změn v genomu následných generací.

Diagnostiku dědičných nádorových syndromů může v případě populačně častých onemocnění komplikovat také výskyt tzv. **fenokopie**. Typickým příkladem fenokopie je opět nádor prsu u ženy bez *BRCA1* mutace (populační riziko 8 %), který se vyskytne v rodině se segregující *BRCA1* mutací u jejích příbuzných (celoživotní riziko nádoru u nosiček mutace je 72 %).

V případě dědičných onemocnění mluvíme o **dominantním syndromu** tehdy, pokud se onemocnění projeví, když je patogenní mutace přítomna pouze na jedné alele genu. V případě úplné penetrance se onemocnění projeví u všech nosičů mutace v rodině a přenos lze sledovat v několika po sobě jdoucích generacích. Můžeme zazna-

menat **segregaci** onemocnění s přítomností kauzální patogenní mutace. Příkladem dominantního nádorového syndromu je **familiární adenomatózní polyypóza** (FAP syndrom). Příčinou je patogenní mutace v genu *APC* (adenomatous polyposis coli), který kontroluje proliferaci střevní sliznice. Příznakem FAP syndromu je tvorba mnohočetných (stovek až tisíců) polyypů a adenomů (nezhoubné epiteliální nádory) v tlustém střevě, které se začínají tvořit již v dětství nebo v pubertě a hrozí zde vysoké riziko malignizace. V určité fázi rozvoje onemocnění je pak nutné chirurgické odstranění tlustého střeva – kolektomie.

V případě **recesivního syndromu** pak onemocní pouze ten jedinec, který zdědil od rodičů **obě alely genu s patogenní mutací** poškozující funkci genu. Nejznámějším příkladem recesivního genetického syndromu z klasické genetiky je cystická fibróza. Pokud se jedná o dvě identické patogenní alely (časté v případě příbuzenských sňatků), mluvíme o **homozygotní mutaci**. V případě, že se jedná o dvě různé patogenní alely (mutace), jedná se o **složeného heterozygota**. Typickým příkladem recesivního nádorového syndromu je **Fanconiho anemie**, kdy zdraví rodiče, kteří jsou oba nosiči jedné alely s patogenní mutací např. v genu *FANCA*, předají svému potomku mutovanou alelu (25% pravděpodobnost). Dítě s projevy Fanconiho anemie je nosičem dvou poškozených alel genu, jedné pocházející od matky (maternální) a druhé od otce (paternální). Projevem Fanconiho anemie je kromě některých vrozených vývojových vad také selhávání kostní dřeně, porucha krvetvorby, rozvoj různých druhů leukemií již v dětském věku (nejčastěji do 8 let), ale časté jsou i jiné typy solidních nádorů.

Genetická informace je v primární struktuře DNA kódována podle univerzálního genetického kódu a zůstává během života buňky stabilní. V průběhu každého buněčného cyklu se DNA **replikuje** (zdvojuje), kdy dochází ke vzniku dvou totožných molekul shodných s původní molekulou (princip **zachování komplementarity**), která sloužila jako matrice. Během rozdělení buňky (mitotického dělení) se replikované molekuly DNA rozdělují do dceřiných buněk. Tímto mechanismem je zajištěn přenos nezměněné genetické informace z jedné mateřské buňky do dvou buněk dceřiných. DNA nese informace o všech funkcích, biochemických a morfologických znacích buňky i organismu jako celku.

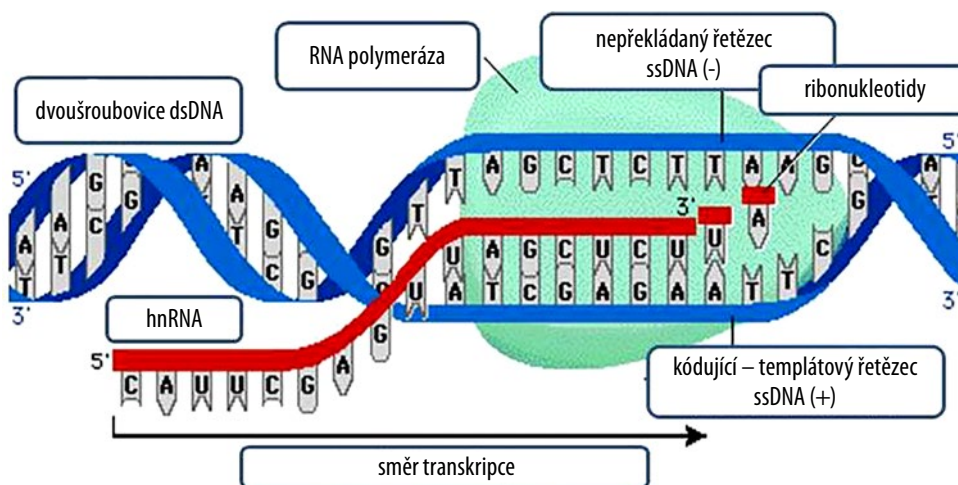
I když je replikace DNA velice přesný proces, mohou během ní vznikat s určitou pravděpodobností také chyby – mutace. Jako **mutace** jsou označovány změny v DNA, které se odlišují od původního stavu a mohou narušovat funkce genu. Mohou vznikat spontánně, nebo mohou být indukovány vlivy vnějšího prostředí. Mutační frekvence u stabilního genomu eukaryot je odhadována na 10^{-10} **bází na buněčný cyklus**. Buňka však má k dispozici celou řadu opravných mechanismů (reparační dráhy), kterými jsou tyto chyby za normálních okolností velice účinně opravovány.

Jsou-li mutační změny takového rozsahu, že postihují strukturu chromozomu, jedná se o **mutace chromozomové** (např. zlomy; translokace: přesun části chromatinu z jednoho chromozomu na jiný; amplifikace nebo delece rozsáhlých oblastí a další rozsáhlé přestavby). Vznikat mohou také **numerické aberace chromozomů** (mutace genomové), které jsou důsledkem chybného rozestupu chromozomů při buněčném dělení (**nondisjunkce**). V nádorových buňkách jsou chromozomální přestavby i numerické aberace chromozomů častým jevem. V naprosté většině se jedná o sekundární/somatické změny, které jsou příčinou genomové nestability u maligně transformovaných

buněk, které se vymykají regulaci proliferace a mají poškozené reparační procesy. Charakterizaci genomových a chromozomových změn se zabývá **nádorová cytogenetika**.

Pokud jsou mutace na úrovni jednotlivých genů, označují se jako **mutace genové**. Identifikaci mutací na úrovni genu se zabývá **molekulární genetika**. Než přejdeme k vysvětlení typů genových mutací, projdeme si alespoň velmi zjednodušeně základní principy molekulární genetiky.

Jakmile byla v padesátých letech objevena struktura DNA (deoxyribonukleová kyselina), bylo zřejmé, že dědičná informace je uložena v sekvenci nukleotidů. Ještě před identifikací genetického kódu však bylo známo, že DNA nějakým způsobem řídí vznik proteinů. Prvním krokem pro realizaci genetické informace v buňce je přepis části deoxynukleotidové sekvence (DNA) – **genu** – do ribonukleotidové sekvence (RNA). Tento proces se nazývá **transkripce** (obr. 3.1). Transkripce začíná rozvolněním krátkého úseku dvoušroubovice DNA, kdy jeden z řetězců pak slouží jako templát (matrice) pro syntézu RNA. Transkripce je složitý enzymatický proces řízený specifickými transkripčními faktory, které nasedají na regulační oblasti genu a umožňují RNA polymeráze rozpoznat **promotor** genu (specifická sekvence nukleotidů) a zahájit syntézu RNA vlákna.



Obr. 3.1 Schéma transkripce: přepis z DNA do RNA => místo báze thyminu (T) je v RNA řazen uracil (U) (upraveno dle: www.teacherspayteachers.com)

Primární řetězec RNA vznikající transkripcí (primární transkript) je lineární polymer obsahující přepis celého genu včetně regulačních oblastí, který je komplementární k DNA templátu. RNA se liší od DNA ve dvou aspektech: I. cukernou složkou je ribóza (místo deoxyribózy u DNA); II. v RNA se vyskytují báze adenin (A), cytosin (C) a guanin (G), ale thymin (T) je nahrazen uracilem (U). Uracil se páruje vodíkovými můstky s adeninem.

Primární transkript (hnRNA – heterogenní jaderná RNA, prekurzorová RNA nebo také **pre-mRNA, pre-tRNA, pre-rRNA**) je označení pro RNA řetězec bez-

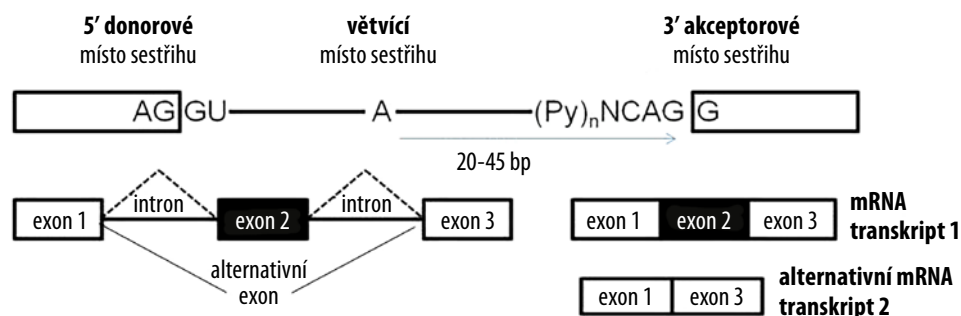
prostředně po jejím vzniku. Z primárního transkriptu úpravou vznikají různé druhy RNA: mRNA (mediátorová), tRNA (transferová RNA), rRNA (ribosomální RNA) a další typy funkční RNA.

U primárních transkriptů genů, které kódují polypeptidy, dochází bezprostředně po transkripci v jádře k úpravě primárně vznikajícího vlákna **pre-mRNA** (prekursorová pre-mRNA), a to:

- modifikacemi, jako je metylace 3' konce a polyadenylace 5' konce;
- dochází k sestřihu, což je vyštěpení nekódujících oblastí z RNA sekvence.

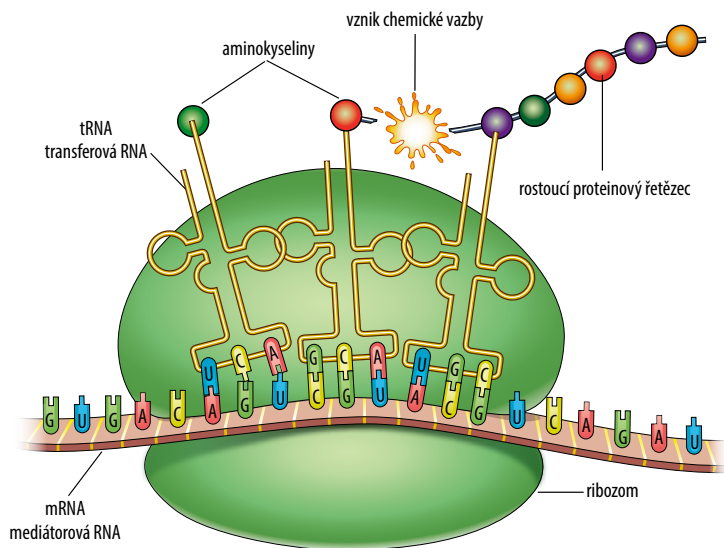
Tímto vzniká z primárního transkriptu mediátorová neboli informační **mRNA**, která je transportována z jádra do cytoplazmy a tvoří templát pro syntézu proteinu probíhající v cytoplasmě na ribosomech. Kódující úseky pre-mRNA, které zůstávají součástí mRNA, jsou označovány jako **exony**. Nekódující úseky pre-mRNA, které jsou odstraněny sestřihem, jsou označovány jako **introny**.

Z jednoho vlákna pre-mRNA pomocí sestřihu může vznikat několik různých mRNA (tzv. **alternativní transkripty**), které mohou být tkáňově specifické nebo se mohou v některých případech vyznačovat také odlišnou funkcí proteinů, které z nich vznikají. Sestřih pre-mRNA na mRNA je velice přesný proces a je zajištěn složitým ribonukleoproteinovým komplexem (spliceosomem), který rozeznává konsenzuální sekvence ohraničující exony a introny a tzv. větvicí místo sestřihu (branch site), což je specifický adenin nezbytný k vytvoření lasovité struktury během sestřihu. Tyto tři specifické sekvence jsou rozpoznávány snRNP částicemi (malé jaderné ribonukleoproteinové částice). Po jejich navázání dojde k přiblížení obou konců intronů a v první transesterifikační reakci se vytváří fosfodiesterová vazba mezi 5' koncem exonu a 2'-hydroxylem ribózy adenosinu z větvicího místa. Následuje vyštěpení jednoho 5' konce intronu, který tím utvoří strukturu lasovité smyčky. Volný konec exonu pak v další transesterifikační reakci napadne druhý konec intronu, který je tímto zcela vyštěpen, a exony jsou spojeny (obr. 3.2).



Obr. 3.2 Zjednodušené schéma sestřihu: znázornění konsenzuálních sekvencí sestřihu a schéma úpravy pre-mRNA na mRNA se vznikem dvou alternativních transkriptů. (Py)_n označuje úsek několika pyrimidinů (upraveno dle: Lui et al., 2013)

V případě strukturálních genů kódujících proteiny se genetická informace v molekulách mRNA převádí do sekvencí aminokyselin v polypeptidu, a to podle pravidel genetického kódu (viz níže). Tento proces syntézy proteinů se nazývá **translace** (obr. 3.3).



Obr. 3.3 Schéma translace: v ribozomech probíhá přepis z mRNA do polypeptidového řetězce => syntéza proteinu (upraveno dle: <https://sites.google.com>)

Translace probíhá v cytoplasmě na ribozomech a účastní se jí kromě mRNA matrice další RNA molekuly, a to ribozomální RNA (rRNA) a transferové RNA (tRNA). Jedná se opět o složitý enzymatický proces, který zjednodušeně zahrnuje fázi iniciace, elongace a terminace. **Iniciace** spočívá v rozpoznání iniciačního místa na mRNA řetězci a zahájení syntézy speciální iniciační tRNA^{Met}. **Elongace** polypeptidového řetězce zahrnuje tvorbu peptidových vazeb mezi jednotlivými aminokyselinami, které jsou přiřazovány na místo specifickými tRNA zprostředkovávajícími interakce mezi aminokyselinami a kodony mRNA matrice. Proces translace je ukončen **terminací** a uvolněním polypeptidu.

Genetický kód si můžeme představit jako „šifrovací klíč“, podle kterého jsou v genech uloženy informace o proteinovém řetězci (obr. 3.4). Jednotkou genetického kódu je **kodon**, což je trojice nukleotidových bází (neboli triplet). Kodony v DNA a kodony v jejím mRNA transkriptu jsou navzájem komplementární a nesou identickou genetickou informaci. Čtyři dusíkaté báze mRNA řetězce – A, C, G, U – tvoří celkem 4^3 , tj. 64 kombinací trojic (kodonů), z nichž 61 kóduje 20 různých aminokyselin nutných pro syntézu polypeptidového řetězce. **Kodon AUG je iniciační**, kóduje aminokyselinu methionin (Met) a jako jediný je rozpoznávacím signálem pro zahájení translace u strukturních genů. Tři zbývající triplety jsou **terminační kodony**: UAA, UAG, UGA, které nenesou informaci pro zařazení aminokyseliny a slouží jako signál pro ukončení syntézy polypeptidového řetězce.

Genové mutace jsou způsobeny změnami v DNA sekvenci (tj. změnou genetické informace) na úrovni genu. Daly by se definovat také jako sekvenční odchylky od referenční sekvence. Mutace mohou vznikat spontánně (nejčastěji během replikace), nebo mohou být indukovány vnějšími faktory. Nejčastěji se jedná o faktory fyzikální (UV a ionizující záření), chemické mutagenní látky (např. alkylační činidla, oxidační činidla, nitrosloucheniny) nebo biologické faktory (např. viry, transpozony – mobilní

	U	C	A	G	
U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG } Trp	U C A G
C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G

Obr. 3.4 Genetický kód (upraveno dle: www.khanacademy.org)

genetické elementy). Teoreticky se jedná o náhodný proces, ale v některých oblastech genomu dochází k mutacím častěji, hovoříme pak o „hot-spot“ oblastech.

Mutace mohou zahrnovat jak drobné bodové záměny jedné báze za jinou, tak i různě rozsáhlé delece, inserce, duplikace nebo inverze několika bází. Většina spontánně vzniklých mutací je opravena reparačními mechanismy buňky, a pokud zůstanou zachovány, nemusí se vůbec projevit (polymorfní varianty bez vlivu na fenotyp). Zda se mutace projeví, závisí na tom, ve které oblasti genu vznikla.

Mutace v promotorových a regulačních oblastech genu mohou mít **vliv na expresi** genu, tj. mohou ovlivnit jeho aktivitu tím, že způsobí zvýšenou aktivaci, nebo ji naopak utlumí, až zabráni transkripci genu. Např. zvýšená aktivita u genů regulujících buněčné dělení by mohla vést až k iniciaci nádorového bujení nebo naopak snížená aktivita genu by mohla způsobit onemocnění v důsledku nedostatečné hladiny kódovaného proteinu.

Sestřihové mutace vznikají nejčastěji na hranicích exonu/intronu v konsenzuálních sekvencích donorového, akceptorového nebo větvičího místa sestřihu, která jsou klíčová pro rozpoznání kódujících (exony) a nekódujících (introny) sekvencí genu; nebo mohou vznikat nová kryptická místa sestřihu v kódujících i nekódujících oblastech genu. Důsledkem sestřihových mutací pak může být:

- „zrušení“ sestřihového místa a delece celého exonu (nebo i více exonů) z mRNA sekvence, tzv. exon skipping,
- využití kryptického místa sestřihu (akceptoru nebo donoru), které pak způsobí deleci nebo inserci příslušné nukleotidové sekvence v mRNA,
- retence (zachování) intronové sekvence v mRNA sekvenci,
- kombinace všech výše zmíněných možností s různým zastoupením v konečném transkriptu.

Přepisem aberantní mRNA do proteinu pak vznikají defektní proteiny, u kterých buď došlo k posunu čtecího rámce, a tím narušení genetického kódu a předčasné terminaci translace, nebo obsahují delecí, případně inserci části proteinového řetězce u sestřihových mutací se zachováním čtecího rámce.

Pokud došlo k **mutaci v kódujícím úseku DNA** a mutace neovlivňuje sestřih, lze je dále dělit podle důsledku, jakým ovlivňují syntézu proteinu.

Drobné delecce a inserce, které jsou násobkem 3 bází – tzv. **in-frame** – způsobí pouze místní delecí/inserci aminokyselin/y, spojenou případně se záměnou 1–2 aminokyselin v zasaženém úseku, ale nezpůsobí posun čtecího rámce a nemění smysl kodonů, a tím proteinovou sekvenci polypeptidu za místem mutace. Takové mutace se fenotypově projeví pouze v případě, že mají zásadní vliv na strukturu proteinu a jsou lokalizovány ve významné funkční doméně.

Různě dlouhé delecce a inserce, které nejsou násobkem 3 bází – tzv. **frame-shift** – způsobují posun čtecího rámce, kdy dochází k narušení správné posloupnosti genetického kódu a dochází od místa delecce/inserce ke změně smyslu kodonů. Dříve či později pak dojde ke kombinaci tvořící terminační kodon a zastavující translaci.

Příklad delecce 4 bází (**AGCC**): ...AAA **GAG CCC** CCT CTG AGT... >> ...AAA GCC CTC **TGA**
 V proteinové sekvenci jde o: ...Lys Glu Pro Pro Leu Ser... >> ... Lys Ala Leu **Stop**
Posun čtecího rámce > změna smyslu kodonů

Dalším typem mutací jsou **substituce** čili záměny jedné báze. **Tranzice** je záměna purinu za purin (C↔T) nebo pyrimidinu za pyrimidin (A↔G). **Transverze** je záměna purinu za pyrimidin a obráceně (A↔T nebo C↔G). Podle toho, zda substituce mění smysl kodonu, rozlišujeme dále:

„**Silent**“ neboli tiché substituce, což jsou změny v rámci kodonové rodiny, které kódují stejnou aminokyselinu (jedna aminokyselina je kódována několika různými kodony).

„**Missense**“ substituce mění smysl kodonu, a dochází tak k zařazení jiné aminokyseliny do polypeptidového řetězce. Tyto záměny mohou, ale nemusí ovlivnit funkci genu – záleží na tom, zda ovlivní významnou funkční doménu.

„**Nonsense**“ substituce způsobují vznik nového terminačního (stop) kodonu a ukončují translaci.

Příklad: záměna báze **T > A**: kodon **TAT** pro tyrosin >> **TAA** (stop kodon).

Speciálním typem jsou mutace, které změní **iniciační translační kodon** pro methionin (ATG), který je rozpoznávacím signálem pro zahájení translace u strukturních genů. V takovém případě bývá translace do proteinové sekvence úplně znemožněna nebo může být počátek translace přesunut dále v řetězci mRNA k nejbližší AUG kombinaci, což ovšem může opět způsobit syntézu defektního polypeptidového řetězce.

Změny v DNA, které nemají funkční dopad, označujeme jako **neutrální polymorfní varianty**. Všechny nově vzniklé mutace nemusí být bezpodmínečně škodlivé a některé mohou svému nositeli přinést i funkční výhodu nebo mohou umožnit lepší adaptaci organismu na změnu prostředí. Mutace jsou také jedním ze zdrojů druhové variability a v součinnosti s přírodní selekcí jsou hybným mechanismem evoluce druhů.