

Hereditárny karcinóm prsníka a ovárií: molekulárno-genetická analýza génov BRCA

RNDr. Michal Konečný, PhD.¹, RNDr. Miriam Milly, PhD.¹, RNDr. Katarína Závodná, PhD.^{1,2},
RNDr. Zdena Bartošová, CSc.^{1,2}, RNDr. Eva Weismanová, PhD.¹, Doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc.¹

¹ Oddelenie lekárskej genetiky ÚLVM, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

² Oddelenie genetiky nádorových ochorení, Ústav experimentálnej onkológie, Bratislava

Karcinóm prsníka a tumory ovárií patria medzi najčastejšie nádorové ochorenia v ženskej populácii. Svojimi dôsledkami hlboko zasahujú do života nielen pacientky, ale i jej rodiny. Vzhľadom na svoj vysoký výskyt v populácii a vysokú úmrtnosť predstavujú významný spoločenský problém. Podľa publikovaných údajov približne 5 – 10 % zo všetkých nádorových ochorení prsníka/ovárií patrí medzi tzv. hereditárne podmienené formy, t. j. vzniká na základe zdedenej mutácie/predispozície v génoch. Identifikácia patologických mutácií v génoch asociovaných s vývojom nádorových chorôb odhalila fenomén dedičnosti ako jeden z najvýznamnejších rizikových faktorov, ktorý mnohonásobne zvyšuje riziko vzniku tohto nádorového ochorenia.

KLúčové slová: hereditárny karcinóm prsníka/ovárií, gén *BRCA1*, gén *BRCA2*, patologická mutácia, molekulárno-genetická analýza.

Hereditary breast ovarian cancer: molecular-genetic analysis of BRCA genes

Breast and ovarian tumours are the most frequent malignancies among female population worldwide and with its implications significantly interfere with their lives and lives of their relatives. Simultaneously, high incidence and mortality of breast/ovarian cancer represent an important social and public problem. According to published data 5 – 10 % of all breast/ovarian cancer cases are generated as consequence of the inherited mutation in *BRCA1* or *BRCA2* genes. Identification of pathogenic mutations in genes associated with hereditary breast/ovarian cancer revealed the phenomenon of heritability as one of the most serious risk factors, which increases by multifold the risk of tumour formation.

Key words: hereditary breast ovarian cancer, *BRCA1* gene, *BRCA2* gene, pathogenic mutation, molecular-genetic analysis.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (2): 81–84

Karcinóm prsníka/ovárií

Frekvencia výskytu karcinómu prsníka alebo ovárií celosvetovo narastá, pričom ide o najčastejšiu malignitu v populácii žien. Výskyt a mortalita ochorenia je špecificky závislá od etnickej príslušnosti a geografickej distribúcie. Najvyššie zastúpenie karcinómov prsníka/ovárií je popísané najmä v severnej Amerike, západnej Európe, ale tiež na Novom Zélande, v Austrálii, Izraeli, na Malte a následne v južnej Amerike, najmä v Uruguaji a Argentíne. Naopak najnižšia frekvencia výskytu bola zaznamenaná v niektorých častiach Afriky (Kongo, Rwanda) a v Ázijských populáciách (Mongolsko, Vietnam, Thajsko) (1). Priemerné riziko vzniku karcinómu prsníka v bežnej populácii je na úrovni približne 12,5 % a karcinómu ovárií na úrovni 4 – 5 % (2). V slovenskej populácii bola v roku 2002 popísaná incidencia 48,6 prípadov na 100 000 obyvateľov (n = 1945 prípadov), s priemerným vekom nástupu ochorenia 60,5 roku (rozsah 22 až 87 rokov) a najviac prípadov diagnostikovaných vo veku 67 rokov (n = 261 prípadov). V prípade ovariálneho karcinómu to bola incidencia 11,5 prípadov na 100 000 obyvateľov

(n = 448 prípadov), s priemerným vekom nástupu ochorenia 59,3 roku (rozsah 24 až 85 rokov) a najviac prípadov diagnostikovaných vo veku 62 rokov (n = 60 prípadov). Pre bežnú slovenskú populáciu žien je stanovené riziko vzniku karcinómu prsníka 4 – 5 % a karcinómu ovárií 2 % (1).

Hereditárny karcinóm prsníka/ovárií

Hereditárny karcinóm prsníka/ovárií (HBOC) sa vyznačuje určitými charakteristickými znakmi, ktorými ho možno jednoznačne odlišiť od tzv. sporadickej formy karcinómu. Sú to najmä: familiárny výskyt ochorenia v rámci rodiny (minimálne dva prípady v rovnakej príbuzenskej línii); tzv. premenopauzálny vek nástupu ochorenia (40 – 45 rokov); bilateralita diagnostikovaných nádorov; výskyt duplexných karcinómov, t. j. karcinóm prsníka a ovárií u tej istej pacientky; výskyt karcinómov prsníka u mužov; zvýšený výskyt karcinómov mäkkých tkanív v asociácii s karcinómami prsníka/ovárií v rámci sledovanej rodiny (napríklad prostata, pankreas, kolorektum, ureter, pokožka) a tiež zvýšený výskyt abortov v rodine (3).

HBOC vysokorizikové gény: *BRCA1* a *BRCA2*

Práve familiárny výskyt uvedených karcinómov a nízky vek nástupu ochorenia už v minulosti poukazoval na fenomén dedičnosti poruchy – mutácie špecifického génu. Zárodočné mutácie postihujúce vysoko-rizikové gény *BRCA1* a *BRCA2* sú zodpovedné za približne 85 % všetkých prípadov hereditárnych karcinómov prsníka a ovárií. Zvyšných 15 % predstavujú mutácie viacerých, tzv. nízkorizikových génov.

V septembri roku 1994 sa skupine vedcov okolo Wesemana a Skolnicka podarilo použitím pozičného klonovania identifikovať na chromozóme 17 gén *BRCA1*, ktorý kóduje proteín s veľkosťou 1863 aminokyselín a s molekulárnou hmotnosťou > 200 kDa. O necelý rok neskôr bol v rodinách s vysokou incidenciou karcinómov prsníkov u mužov identifikovaný druhý rizikový gén *BRCA2*, neskôr klonovaný a lokalizovaný na chromozóme 13 (3).

HBOC mierne rizikové gény: polygénny model

Jedna z teórií poukazuje na fakt, že mutácie v tzv. vysokorizikových HBOC génoch sú

dokazované iba približne v 30 % rodín s pozitívnou rodinnou anamnézou. Preto sú podľa niektorých autorov za zvýšnú časť HBOC rodín zodpovedné mutácie v neznámom vysokorizikovom géne a podľa iných zasa skupina viacerých génov s nižšími parciálnymi účinkami. Podľa tejto teórie riziko vzniku HBOC nie je ovplyvnené jedinou kauzálnou mutáciou jediného génu, naopak je výsledkom pôsobenia viacerých mutačných variantov s nízkou penetranciou v tzv. polygénnom modeli dedičnosti (4). Všeobecne sa očakáva, že takéto mierne rizikové gény (*moderate risk*) kooperujú s *BRCA* génmi v rámci proteínových komplexov a intracelulárnych procesov ako oprava DNA, kontrola bunkového cyklu, transkripcia (prepis génov z DNA do mRNA), atď. Ako tzv. *moderate risk* HBOC gény sa často uvádzajú napríklad *ATM*, *ATR*, *CHEK2*, *STK11/LBK1*, *p53*, *RAD50*, *RAD51*, *BARD1*, *BAP1*, *BACH1*, *CtIP*, *HDAC1/2*, *MSH2/6*, *MLH1*, *PCNA*, *PTEN*, *RNA polymeráza II* a iné (3).

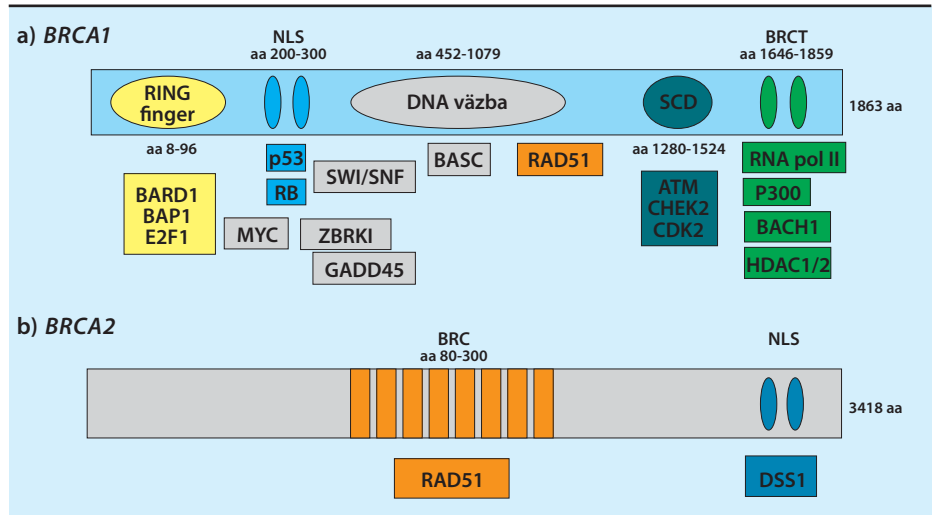
Lokalizácia *BRCA* génov

BRCA1 gén je lokalizovaný na chromozóm 17, v oblasti 17q21, pričom obsahuje 24 exónov a kóduje 208 kDa proteín zložený z 1863 aminokyselín. Gén *BRCA2* je lokalizovaný na chromozóme 13, v oblasti 13q12.3, pričom ide taktiež o pomerne veľký gén pozostávajúci z 27 exónov, kódujúci 380 kDa proteín zložený z 3418 aminokyselín. Hoci nejde o homologické gény, predsa len oba majú určité spoločné atribúty: patria do rodiny veľkých génov (80 vs 100 kb), majú veľký počet exónov (24, resp. 27), neobyčajne veľký exón 11 (60 % génu), translačný štart v exóne 2, ide o proteíny lokalizované v jadre, inkorporované v podobných bunkových procesoch, obsahujú vysokú frekvenciu DNA repetitívnych sekvencií, čo súvisí s problémom genómovej instability (5).

Funkcie *BRCA* génov a proteínov

Proteín *BRCA1* sa vyznačuje niekoľkými dôležitými funkciami, ktoré iba podčiarkujú jeho závažnú úlohu v karcinogenéze. Je zahrnutý v procesoch opravy DNA, signalizácii DNA porúch, kontrole bunkového cyklu, proteínovej ubiquitinácii, transkripčnej aktivite, procesoch chromatinových prestavieb, ale tiež v apoptóze a odpovedi bunky na stres. Naopak pri *BRCA2* všetky funkcie nie sú celkom objasnené a jedinou relevantne potvrdenou funkciou proteínu je oprava dvojretazcových zlomov DNA pomocou homologickej rekombinácie. Predpokladá sa však účasť na procesoch súvisiacich s transkripciou a v metabolizme histónových proteínov, ktoré sú súčasťou chromozómových štruktúr (4).

Obrázok 1. Štruktúra *BRCA1* (a) a *BRCA2* (b) proteínov so znázornenými miestami pre väzbu partnerských proteínov (4).



Typy a rozdelenie *BRCA1/2* mutácií

V databázach ako napríklad *Breast Cancer Information Core database* (7) alebo *The Human Genome Mutation Database* (8) je popísané veľké množstvo rozličných mutácií v géne *BRCA1* (cca 1600) a *BRCA2* (cca 1900). Najväčšie zastúpenie mutácií v *BRCA* génoch majú tzv. mutácie posunové (*frame-shift*), ktoré vedú k posunu čítacieho rámca pre transkripciu a často k zaradeniu aberantného STOP kodónu; a substitučné mutácie typu *nonsense*, ktoré vedú k priamej zmene kodónu pre aminokyselinu na aberantný STOP kodón, čo vedie k skráteniu proteínu a jeho dysfunkcii. Menšie zastúpenie medzi kauzálnymi *BRCA* mutáciami majú mutácie typu *missense*, kedy sa pôvodná aminokyselina mení na inú aminokyselinu a ich klinický efekt závisí najmä od ich lokalizácie v rámci proteínovej domény či inej funkčnej sekvencie (4).

Veľký počet mutácií v génoch *BRCA* má patologický (kauzálny) či predispozičný efekt a zvyšujú riziko vývoja karcinómu prsníka a ovárií. Medzi tieto typy mutácií patria najmä *posunové* a *nonsense*, avšak taktiež niektoré *missense* mutácie vo funkčných doménach proteínu (4).

Závažný problém predstavuje interpretácia klinického efektu u mutácií s neznámym klinickým dopadom, pretože uvedené varianty spolu s polymorfnými variantmi (SNP) môžu byť ďalšími HBOC rizikovými faktormi. Proces determinácie klinického efektu neznámej mutácie zahŕňa niekoľko charakteristík: ko-segregácia variantu s ochorením v rámci rodiny, *in silico* predikcia zmeny príslušnej aminokyseliny, konzervovanosť príslušnej aminokyseliny medzi rôznymi živočíšnymi druhmi, histopatologické črty nádoru (*ER status*, *grade*), frekvencia výskytu sledovaného variantu v súbore zdravých kon-

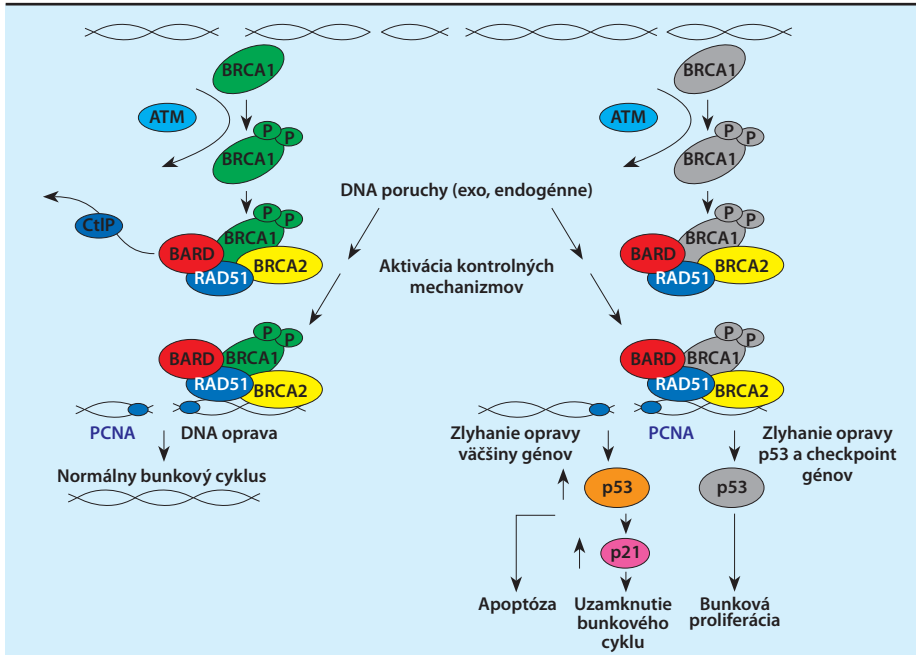
trol, analýza transkripcie, translácie a proteínovej stability *in vitro*, či analýza na základe myšiacich modelov (9).

Štruktúra génu *BRCA1* sa vyznačuje veľkým množstvom intragénových repetitívnych *Alu* oblastí (42 %) a spolu s prítomnosťou nefunkčného pseudogénu *BRCA1* vzdialeného iba 30 kb, predisponujú tento lokus na vznik mutácií typu veľkých genómových prestavieb (LGRs). Zastúpenie tohto typu mutácií v rámci *BRCA1* génu je pravdepodobne populačne závislé, pričom ich frekvencia varíruje od 2,1 % v španielskych HBOC rodinách až k 36 % u holandských HBOC pacientov (10).

Spektrum a distribúcia *BRCA1/2* mutácií v jednotlivých populáciách

Spektrum a distribúcia *BRCA* mutácií v HBOC rodinách významne varíruje od populácie k populácii. Niektoré populácie sú charakteristické vysokofrekventovanými unikátnymi mutáciami bez tzv. *founder efektu* (efekt zakladateľskej mutácie), napríklad Taliansko, Španielsko. Naopak v iných, izolovaných etnických skupinách sa nachádza jedna alebo malé množstvo *founder* mutácií zodpovedných za väčšinu prípadov HBOC, napríklad Island (*BRCA2, c.771_775del5*), alebo aškenazi židovská populácia (*BRCA1, c.68_69delAG, c.5266dupC*). Populačne špecifické mutácie boli taktiež popísané v holandskej, švédskej, francúzskej, ruskej, litovskej, poľskej, českej, maďarskej či slovenskej populácii. Všeobecne sú v oblasti strednej a východnej Európy popísané dve *founder* mutácie, *c.5266dupC* v exóne 20 génu *BRCA1* a *c.181T > G* v exóne 5 génu *BRCA1*. Stále však napriek selekcii HBOC rodín identifikujeme iba v cca 30 % rodinách patologickú mutáciu v *BRCA1/2* (11). Identifikácia zakladateľskej *founder*

Obrázok 2. Úloha BRCA proteínov v procese opravy DNA (5).



mutácie v rámci populácie má dôležitý praktický efekt pre reálne genetické testovanie (12).

Histopatologické typy HBOC karcinómov

Karcinómy prsníka u nosičov mutácií v géne *BRCA1* majú určité charakteristické črty, ktoré ich jednoznačne odlišujú od sporadických typov.

V rámci hereditárnych karcinómov prsníka je najčastejšie zastúpeným typom invazívny duktálny karcinóm. Nosiči *BRCA1* mutácií majú v porovnaní s nosičmi *BRCA2* mutácií a nenesičmi mutácií zvýšenú incidenciu medulárnych karcinómov (13 % vs 3 % a 2 %). Naopak *BRCA2* pozitívne karcinómy sú častejšie tubulárno-lobulárneho typu, ako napr. invazívne lobulárne, tubulárne a cibriiformné (4).

Jedným z najcharakteristickejších znakov *BRCA1* karcinómov je ich vysoký histologický stupeň – *grade*. Incidencia *grade 3 BRCA1* karcinómov sa pohybuje od 66 do 84 %, pričom pri sporadických karcinómoch je to len 30 – 40 %. *BRCA2* karcinómy tiež vykazujú vyšší *grade* ako sporadické typy, avšak nedosahujú stupeň *BRCA1* karcinómov (12).

BRCA1 karcinómy sa taktiež vyznačujú vysokou frekvenciou negativity estrogénových receptorov, čo predstavuje 73 – 90 %. Hoci sa predpokladá, že tento fenomén môže byť vysvetliteľný vyšším gradom nádoru a nižším vekom pacientky, *BRCA1* karcinómy sú oproti sporadickým pri porovnaní rovnakých vekových skupín pacientok výrazne viac estrogén negatívne. Taktiež expresia progesterónových receptorov je v prípade hereditárnych *BRCA1*

karcinómov nižšia ako pri sporadických. Naopak *BRCA2* karcinómy sa výraznejšie od sporadických expresiou receptorov nelíšia (13).

Molekulárno-genetická analýza syndrómu HBOC na Slovensku

Všeobecne je molekulárno-genetická analýza génov *BRCA* vzhľadom na ich veľkosť a veľký počet kódujúcich exónov značne časovo a finančne náročná. Vzhľadom na tieto faktory sa testovanie génov uskutočňuje iba u selektovaných rodín. Selekcii rodín na genetické testovanie vykonáva klinický genetik na základe indikačných kritérií, ktoré môžu byť v jednotlivých krajinách čiastočne modifikované, ale vo všeobecnosti vychádzajú zo spoločných základov. Indikačné kritériá v rámci slovenskej populácie:

1. Traja pokrvní príbuzní postihnutí karcinómom prsníka alebo vaječníka, pričom aspoň v jednom prípade ochorenie diagnostikované do 50 rokov.
2. Dvaja príbuzní (I. st.) s karcinómom prsníka alebo vaječníka ak sú obidvaja pod 50 r.; príp., ak je jeden muž; príp., ak je jeden s bilaterálnou alebo duplexnou formou ochorenia; príp. ak je jeden pod 50 r. a ďalší príbuzný (I. st.) má nádorové ochorenie zo spektra HBOC.
3. Jeden postihnutý s bilaterálnou formou karcinómu prsníkov alebo vaječníkov alebo duplexnou formou ochorenia, pričom výskyt prvého ochorenia je do 50 rokov.
4. Jeden postihnutý s karcinómom prsníka – muž.

5. Jeden postihnutý s karcinómom prsníka alebo vaječníka do veku 35 rokov.

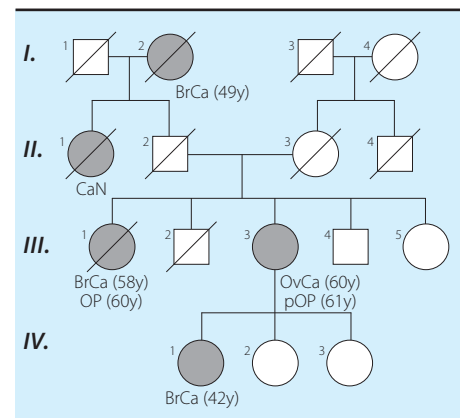
Primárna selekcia pacientov vhodných na genetické testovania by mala prebiehať u erudovaného lekára prvého kontaktu, alebo lekára-špecialistu, najmä gynekológa, mamológa, prípadne onkológa. Lekár po rozpoznaní charakteristických znakov HBOC následne odporučí pacienta ku klinickému genetikovi na špecializovanú genetickú konzultáciu, ktorá predstavuje v rámci pred-analyznej fázy najdôležitejší stupeň. Na jednej strane ponúka pacientovi nové informácie a možnosť slobodného výberu testovania, na druhej strane úlohou klinického genetika je správne zhromaždiť získané informácie o HBOC, prípadne o inom ochorení v rámci širokej rodiny a správne identifikovať konkrétny genetický syndróm. Vzhľadom na to, že onkologických dedičných syndrómov je niekoľko desiatok a za každý z nich sú zodpovedné mutácie v inej skupine génov, ide o kritický krok celej analýzy. Správne rozpoznané ochorenie a následná správna analýza prinášajú efektívnejší prístup, skrátenie časového horizontu analýzy a v konečnom dôsledku pomáhajú pacientovi a jeho pokrvným príbuzným.

Je veľmi dôležité, aby genetické testovanie vždy začalo od postihnutého pacienta, u ktorého sa nádorové ochorenie manifestovalo a nie od zdravého príbuzného, a to z týchto dôvodov:

1. Pravdepodobnosť identifikácie mutácie u postihnutého pacienta je vzhľadom na diagnostikovanie nádorového ochorenia vyššia ako u zdravého príbuzného.
2. Vo väčšine prípadov sa v rámci postihnutých rodín vyskytuje iba jeden špecifický typ mutácie, takže analýzou postihnutého

Obrázok 3. Príklad rodokmeňa so zvýšeným výskytom karcinómu prsníka/ovárií:

BrCa – karcinóm prsníka; OvCa – karcinóm ovárií; CaN – nešpecifikovaný karcinóm; OP – operácia; pOP – profylaktická operácia; y – vek v čase diagnózy alebo operácie; I – IV – generácia; 1 – 5 – lokalizácia v rámci rodokmeňa.



pacienta nepriamo analyzujeme celú pokrvnú rodinu. Ak by sme postupovali naopak a u zdravého jedinca nedokázali prítomnosť mutácie, nevedeli by sme túto prítomnosť vylúčiť u žiadneho pokrvného príbuzného. Teda by sme neposkytli žiadnu relevantnú informáciu rodine, iba jednému jedincovi. Následne by sa finančne a časovo náročná analýza musela opakovať u niektorého z pokrvných príbuzných.

Výsledky molekulárno-genetickej analýzy

Po skončení DNA analýzy molekulárny genetik vystaví výsledok analýzy príslušného *BRCA* génu a odošle indikujúcemu klinickému genetikovi. Ten následne interpretuje v rámci vysvetľujúcej genetickej konzultácie výsledok testovania pacientovi. V prípade negatívneho výsledku, t. j. neprítomnosti patologickej mutácie, môže byť vypočítané prípadné empirické riziko vzniku karcinómu alebo je zvážená analýza niektorého iného génu. Klinický genetik v spolupráci s onkológom manažuje pacienta a spolupracuje na zostavení programu preventívnych prehliadok zameraných na skorú diagnostiku, prípadne liečbu.

Odporúčaný manažment pacientok a rizikových osôb s mutáciou v génoch *BRCA1/2*

Hlavným cieľom genetického testovania je záchyt rizikových osôb, t. j. zdravých asymptomatických žien a mužov so závažnou germinatívnou mutáciou. Prítomnosť dôkaz závažnej mutácie u pacientky má taktiež veľký význam pre jej ďalšiu liečbu.

U pozitívne testovaných žien, ktorým hrozí zvýšené riziko vzniku kontralaterálneho nádoru prsníka, ako aj iných tkanív, je nutné pri vyšetrowaní používať presnejšie a citlivejšie metódy, okrem ultrasonografie a mamografie napríklad aj magnetickú rezonanciu. Veľmi dôležité sú pravidelné gynekologické vyšetrenia. Intervaly kontrolných vyšetrení by nemali presiahnuť limit 6 mesiacov.

Asymptomatické *BRCA* pozitívne ženy sú vystavené 85 % celoživotnému riziku vzniku nádorového ochorenia prsníkov a 40 – 60 % riziku vzniku karcinómu ovárií. Často sa však u nich objavujú aj iné formy nádorových ochorení. Treba si tiež uvedomiť, že k nástupu ochorenia dochádza v mladšom veku, približne o 10 rokov skôr, preto by sa mali začať preventívne programy a postupy skôr ako v bežnej populácii, t. j. po 20. roku života. Na druhej strane vylúčenie prítomnosti patologickej mutácie má pre tieto

ženy význam z hľadiska odbúrania zbytočného psychického napätia a strachu z nádorového ochorenia. Celoživotné riziko vzniku nádorového ochorenia je u nich determinované na nižšej úrovni tzv. familiárneho reziduálneho rizika, avšak s prihliadnutím na nutnosť programu častých preventívnych prehliadok. Vyšetrenia u mužov, nositeľov patologickej mutácie, sú zamerané okrem samovyšetrowania prsníkov na včasný záchyt nádorových ochorení prostaty, hrubého čreva a pokožky (14).

Preventívna dispenzarizácia

A. Preventívne vyšetrenia prsníkov: samovyšetrowanie prsníkov 1-krát mesačne po ukončení menštruácie; klinické vyšetrenie prsníkov odborným lekárom 2-krát ročne; ultrazvuk prsníkov 2-krát ročne; od veku 30 – 40 rokov 1-krát ročne magnetická rezonancia prsníkov eventuálne v kombinácii s mamografickým vyšetrením (podľa typu prsnej žľazy).

B. Preventívne vyšetrenia ovárií: transvaginálny ultrazvuk a ultrazvuk malej panvy 2-krát ročne; vyšetrenie nádorových markerov CA 125, CEA, CA 15.3 1-krát ročne.

C. Preventívne vyšetrenia zamerané na iné typy nádorových ochorení: hemokult od 45 rokov 1-krát ročne; kolonoskopia od 45 rokov 1-krát za 3 roky; kožné vyšetrenie 1-krát ročne.

D. Profylaktické operačné výkony: sú medzi preventívnych opatrení najradikálnejším, ale najúčinnjším riešením. Pozitívne testovaným ženám môže byť poskytnuté preventívne odstránenie prsnej žľazy alebo ovárií. Profylaktická mastektómia s následnou rekonštrukciou prsníkov, znižuje riziko vzniku karcinómu prsníka o 90 – 95 %. Profylaktická adnexektómia, znižuje riziko vzniku karcinómu ovárií o 97 %. Zároveň znižuje v dôsledku zníženia estrogénovej stimulácie prsnej žľazy riziko vzniku karcinómu prsníka o 50 %, pričom operácia sa odporúča medzi 35. až 40. rokom (15).

Celkový manažment HBOC pacientok vyžaduje „špeciálnu starostlivosť“ v zmysle interdisciplinárnych stretnutí a spolupráce odborníkov (napr. molekulárny genetik, klinický genetik, gynekológ, onkológ, radiológ, atď.). Genetické vyšetrenie predstavuje pre ženy s dedičnou (celoživotnou) záťažou komplexné riešenie, ktoré ponúka možnosť oboznámiť sa so všetkými rizikovými faktormi a pochopiť zmyslupnosť preventívneho programu. U pozitívne testovaných probandov zasa genetické vyšetrenie ponúka možnosť byť o krok vpred pred prípadným nádorovým ochorením a dokonca zamedziť jeho vzniku. V rámci problematiky rodín s he-

reditárnym karcinómom prsníka a ovárií bola problematika dispenzarizácie a preventívneho manažmentu komplexne publikovaná v českej odbornej literatúre (15).

Literatúra

1. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch, Obšitníková A, Štefaňáková D, Ondruš D. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike [online]. Bratislava, Národný onkologický register SR, NCZI, 2007 [cit. 8. 2. 2010]. <http://www.nor-sk.org/>.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(2): 106–130.
3. Bradbury AR, Olopade OI. Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 255–267.
4. Narod SA, Foulkes WD. *BRCA1* and *BRCA2*: 1994 and beyond. *Nature Rev* 2004; 4: 665–676.
5. Welcsh PL, Owens KN, King MC. Insights into the functions of *BRCA1* and *BRCA2*. *Trends Genet* 2000; 16(2): 69–74.
6. <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>.
7. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>.
8. Lee TC, Lee AS, Li KB. Incorporating the amino acid properties to predict the significance of missense mutations. *Amino Acids* 2008; 35(3): 615–626.
9. Engert S, Wappenschmidt B, Betz B, Kast K, Kutsche M, Hellebrand H, Goecke TO, Kiechle M, Niederacher D, Schmutzler RK, Meindl A. MLPA screening in the *BRCA1* gene from 1,506 German hereditary breast cancer cases: novel deletions, frequent involvement of exon 17, and occurrence in single early-onset cases. *Hum Mutat* 2008; 29(7): 948–958.
10. Konecny M, Vizvaryova M, Weismanova E, Ilencikova D, Milkva I, Weismann P, Machackova G, Kausitz J. The spectrum and incidence of *BRCA1* pathogenic mutations in slovak breast/ovarian cancer families. *Neoplasma* 2007; 54: 137–142.
11. Ferla R, Calo V, Cascio S, Rinaldi G, Badalamenti G, Carreca I, Surmacz E, Colucci G, Bazan V, Russo A. Founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes. *Ann Oncol* 2007; 18(6): 93–98, doi:10.1093/annonc/mdm234.
12. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Histopathological features of breast tumours in *BRCA1*, *BRCA2* and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res* 2005; 7(1): 93–100.
13. Honrado E, Benítez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol* 2005; 18(10): 1305–1320.
14. National Institute for Clinical Excellence. Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (partial update of CG14). *Clinical Guideline* 2006; 41: 4–33.
15. Plevová P, Novotný J, Petráková P, Palácová M, Kalábová R, Schneiderová M, Foretová L. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovárií. *Klin Onkol* 2009; 22(Suppl): 8–11.

RNDr. Michal Konečný, PhD.

Oddelenie lekárskej genetiky ÚLVM,
Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
mkonecny@ousa.sk