

# TOLERANCE RADIOTERAPIE U HETEROZYGOTŮ RADIOSENZITIVNÍCH SYNDROMŮ.

LOHYNŠKÁ RADKA<sup>1, 4</sup>, MAZANÁ EVA<sup>1</sup>, HORNOVÁ JANA<sup>1</sup>, NOVÁKOVÁ-JIREŠOVÁ ALENA<sup>1</sup>, ČEJKOVÁ JANA<sup>1</sup>, KOŽEVNIKOVOVÁ RENATA<sup>1</sup>, LANGOVÁ MARTINA<sup>2</sup>, KOPECKÁ MARIE<sup>3</sup>, MILOSLAV PÁLA<sup>4</sup>,.

<sup>1</sup>Onkologická klinika 1.LF UK a FTN Praha. <sup>2</sup>Oddělení lékařské genetiky FTN Praha, <sup>3</sup>2.lékařská fakulta UK Praha.

<sup>4</sup>Ústav radiační onkologie, Onkologická klinika 1. LF UK a FNB Praha.

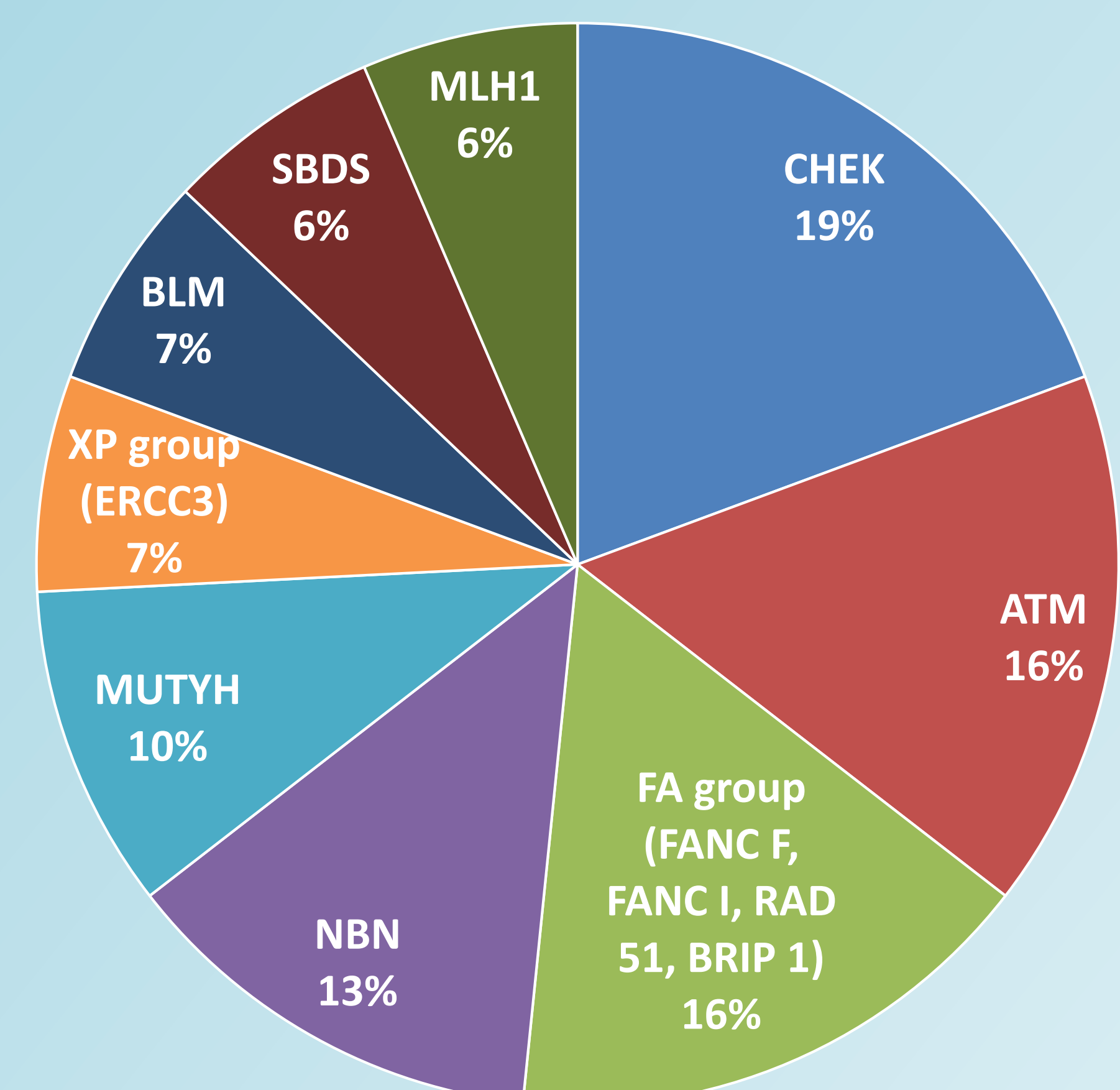
Prohlašuji, že v souvislosti s příspěvkem, jehož jsem autorem/spoluautorem, nejsem v žádném střetu zájmů.

e-mail: radka.lohynska@ftn.cz

**Úvod:** Zvýšená vnímavost k radioterapii u homozygotních pacientů s germinálními mutacemi radiosenzitivních syndromů je spojena se značnou morbiditou a publikovanou mortalitou. Radioterapie u heterozygotů radiosenzitivních syndromů je standardně indikována a u většiny pacientů je dobře tolerována. U části pacientů však může znamenat zvýšené riziko akutních i pozdních poradiačních reakcí.

**Cíl:** Zhodnocení akutních a pozdních poradiačních reakcí a kvality života u heterozygotů radiosenzitivních syndromů.

**Pacienti a metodika:** Hodnocení poradiačních reakcí a kvality života EORTC QLQ 30 bylo ve spolupráci s onkology a genetikem provedeno u 27 pacientek/tů, kteří v průběhu onkologické léčby podstoupili radioterapii a měli prokázanou germinální mutací genu pro reparaci DNA (6x CHEK2, 5x ATM, 4x NBN, 3x MUTYH, 3x geny Fanconiho anémie (FANC F, I, J-BRIP a O-RAD51), 2x geny pro Xeroderma pigmentosum (ERCC 3), 2x BLM, 2x SBDS, 2x MLH1; 4 pacienti byli duální heterozygoti nesoucí 2 mutace různých genů). 85% pacientů bylo ozářeno pro karcinom prsu, 7% pro ca ORL oblasti, 4% pro ca rekta a 4% pro seminom.



**Výsledky:** Akutní a pozdní poradiační reakce byla u 26 pacientů mírná, pouze u jedné pacientky s heterozygotní mutací ATM (rs879254095) byla zjištěna závažná pozdní toxicita grade 3 (výskyt těžké indurace podkoží, fibrózy prsu, atrofie kůže s teleangiektáziemi a barevnými změnami kůže a lymfedém horní končetiny s maximem změn 6 měsíců po RT, dále je stav 18 měsíců stacionární).

V databázi ClinVar (2016) je mutace rs879254095 v genu ATM popsána s konfliktní interpretací jako varianta pravděpodobně patogenní a varianta nejasného klinického významu. Byla provedena molekulární RNA analýza - vlivem chybného sestřihu RNA dochází k výpadku celého exonu 42 s posunem čtecího rámce a předčasným ukončením translace.

Kvalita života po léčbě dle dotazníku EORTC QLQ 30 je srovnatelná s publikovanými daty u evropské populace pacientek s karcinomem prsu (FS 84, SS 13, GHS 72).



Obr. 1. Pacientka 2 roky po adjuvantní radioterapii prsu 50 Gy + boost 16Gy a regionálních lymfatických uzlin 50 Gy (normofrakcionace).

## Závěr

U nosičů heterozygotních germinálních mutací genů účastnících se reparace DNA je třeba zohlednit dostupná literární data (např. z databází OMIM, ClinVar) ohledně vedlejších účinků radioterapie. V námi hodnoceném souboru pacientů byla identifikována pouze jedna pacientka s mutací rs879254095 v genu ATM asociovaná s klinicky závažnou pozdní poradiační toxicitou.