

ZPRÁVA Z KONFERENCE FAMILIAL CANCER CONFERENCE – MADRID 6.–7. 5. 2004

FORETOVÁ L.¹, GOETZ P.²

¹MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

²2. LF UK A FN MOTOL PRAHA

Konference „Familial Cancer“ byla pořádána European School of Oncology a Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas v Madridu. Jednalo se o dvoudenní velmi intenzivní jednání, které bylo uspořádáno do přehledných půlhodinových přednášek vyzvaných řečníků a posterové sekce. Ve dvou dnech jsme se seznámili s nejnovějšími poznatky z oblasti jak výzkumu hereditárních malignit tak jejich klinického sledování. Přestože se konference konala záhy po pumových atentátech, byl Madrid velmi přívětivým a okouzlejícím městem. Onkologické výzkumné centrum v Madridu je umístěno v krásném prostředí zahrady, má moderní vybavení laboratoří a rychle se rozvíjející výzkum.

Program byl rozdělen do několika tématických celků: koncept familiární nádorové genetiky, dědičné syndromy nádorů prsu a ovaria, klinické aplikace u syndromu nádorů prsu/ovariva, méně časté nádorové syndromy, syndromy kolorektálního karcinomu, klinické studie u kolorektálního karcinomu, nové strategie výzkumu.

Nádorové syndromy s dědičnou etiologií byly klinicky popisovány po mnoho let, od 80 let minulého století se postupně objevovaly geny zodpovědné za některé z nich. Kromě autosomálně dědičných syndromů se vyskytují recesivně dědičné. Problematika nádorových syndromů je komplikována genetickou i klinickou heterogenitou, kdy více genů může disponovat ke stejnému klinickému syndromu (například u HNP-CC, HBOC, Fanconioho anemie aj.) i stejný gen může způsobovat různé klinické projevy (například u NF1). Na klinický projev predispozičních genů mají vliv modifikující faktory, jako lokalizace a typ mutace ovlivňující například stabilitu RNA nebo kritické vazebné oblasti, a dále pravděpodobně i modifikující geny například HRAS, RAD51 aj. Pro genetické vyšetření je nutná správná selekce rodin, tak aby primární pravděpodobnost záchytu mutace byla vyšší než 10% (podle ASCO doporučení). Nicméně i v rodinách, které nejsou testovány, je potřebné určit empirické riziko onemocnění pro příbuzné a dle něj navrhnout preventivní opatření. Mnoho familiárních kumulací nádorů nespadá do žádných kritérií syndromů a mohou mít polygenní etiologii. Zatím neznáme hlavní predispoziční geny například pro Grawitzův nádor, nádory plic, testes, jícnu nebo hematologické malignity. Účast na mezinárodních kolaborativních studiích je nutná.

Ne vždy se dá říci, že dědičné nádorové syndromy jsou způsobeny podle Knudsonovy teorie dvojího zásahu bíalelickou inaktivací genu, vrozenou a získanou. Existují geny ovlivňující rezistenci i susceptibilitu k nádorům, geny se silným i slabým predispozičním vlivem. Oba typy mají variabilní a inkompletní penetranci. Modifikační geny jsou důležitým faktorem ovlivňujícím expresi ostatních genů, zatím bylo klonováno pouze několik těchto genů. Jsou studovány pomocí vazebných studií, přímou analýzou kandidátních genů i pomocí screeningu funkčních polymorfismů celého genomu.

Otázka prevence u hereditárních nádorových syndromů není jednoduchá. Po zkušenostech především v zemích západní Evropy, kde jejich diagnostika začala dříve, je možné nyní vyslovit určitá základní doporučení. Primární prevence musí

být samozřejmě součástí preventivních opatření, ale u některých typů nádorů (např. nádory prsu) bude mít omezený vliv na snížení rizika. Dědičně disponovaní lidé mají mít naprosto jiný preventivní přístup než běžná populace a k tomu je nutné uzpůsobit i funkci „preventivních center“.

Problematika hereditárního syndromu nádorů prsu a ovaria byla diskutována v několika sděleních. Časná detekce nádorů je problematická. BRCA1 nosičky mají densní parenchym, méně DCIS a MMG je méně sensitivní, 1/2 nádorů je intervalových. V prevenci HBOC se stále více doporučují jiné diagnostické metody pro „časnou“ detekci nádoru prsu než UZ a MMG a profylaktické operace mají své neoddiskutovatelné místo v prevenci. MMG musí být nahrazena MR, jinak bychom nemohli mluvit o možnosti „časné“ detekce nádorů u rizikových žen. MMG i UZ zachycují u těchto mladých žen nádory ve velkém procentu s pozitivními lymfatickými uzlinami, což není žádoucí. Níže specifická u MR není problematická ve zkušených centrech, kde je vhodná koncentrace těchto žen. Profylaktické operace prsu jsou sice spojeny s vyšší zátěží ženy, ale opět je nutná koncentrace do center s největší zkušeností a jejich vliv na snížení rizika ca prsu je markantní. Probíhají dlouhodobé studie s follow-up profylakticky operovaných žen. Ve studii 950 případů po profylaktické operaci bylo residuální riziko ca prsu 1,1%. Operace následně snižuje stres, obavu z rakoviny a zlepšuje duševní pohodu. Riziko nádoru prsu může být redukováno podáváním Tamoxifenu o 40%, profylaktickou adnexectomií o 50%, podáváním Tamoxifenu a profylaktickou adnexectomií o 70% a profylaktickou mastektomií o 90–100%.

Ovaria nelze preventivně sledovat s předpokladem „časné“ detekce nádoru. U nosiček BRCA mutace ve studii se 187 ženami, 97 mělo profylaktickou operaci a 90 jich bylo preventivně sledováno TVUZ po půl roce. V neoperované skupině bylo diagnostikováno 5 nádorů ovaria, všechny ve stadiu III. a IV. Proto je nutné provádět profylaktickou adnexectomií ve věku 35–40 let. 3 ženy z 97 profylakticky operovaných měly nádor v profylakticky resekovaných ováriích, dobrá spolupráce patologa je nutná. Pooperační riziko peritoneálního karcinomu je udáváno asi 5%.

Histologie BRCA1 pozitivních nádorů prsu je odlišná v několika faktorech, větším zastoupením medulárního ca, vyšším gradem, vyšším procentem ER, PR, Her2 negativních tumorů, vyšší proliferací aktivitou s Ki67 posit. než ve sporadických případech, častější c-MYC amplifikací. BRCA2 nádory jsou vyššího gradu, častěji Her2 neg. Nádory jsou rychle rostoucí s vyšší agresivitou. Probíhají studie hodnotící expresi cytokeratinů, E-cadherinu, P-120, gama a beta cateninů aj. Funkce BRCA1/2 genů je velmi široká, zasahuje do homologní rekombinace a reparace DNA, remodelace chromatinu, regulace transkripce i buněčného cyklu.

Selektivní kritéria pro genetické testování BRCA1/2 jsou různá na pracovištích, existují však počítačové modely pro rozhodování. Tyto modely predikují pravděpodobnost nalezení mutace u dané probandky. Dostupné modely jsou Couchův, Myriad I., II. a BRCAPRO (na Internetu – <http://astor.som.jhmi.edu/brcapro>), jeho výhodou je zahrnutí věku při dg., ca prsu u muže i bilaterality.

Výzkum dalších predispozičních genů pro hereditární nádor prsu (BRCA3...) probíhá v rámci Breast Cancer Linkage Consortia, asi 200 rodin bylo vybráno a je prováděna vazebná studie. Zatím nebyl nalezen další kandidátní lokus. Předpokládá se však, že velká část non-BRCA1/2 rodin bude mít způsobeno vyšší riziko onemocnění díky různým genům s nízkou penetrancí a kombinací jejich účinku.

Podstatná část kongresu byla věnována problematice hereditárních kolorektálních karcinomů (KK). Syndromy kolorektálních karcinomů jsou děleny na HNPCC a polypozní syndromy, kam patří adenomatózní polykozy – FAP, MAP (MYH polypoza) a AXIN 2 polypoza (nový syndrom hereditární malignity podmíněný zárodečnou mutací AXIN 2 genu, projevující se vysokým rizikem vzniku KK a nevývinem zubů). K hamartomatozním polypozám se řadí Peutz-Jeghersův syndrom (zárodečná mutace LKB 1 genu), juvenilní polypoza a Cowdenův syndrom, který se zdá být poddiagnostikován, ale riziko KK je nízké. Největší soubor o 1042 pacientů s KK mají Finové. Frekvence nosičů mutací mismatch repairových genů (MMR) dosahuje ve finské populaci 2,9%. Byl zdůrazněn význam detekce mikrosatelitové instability (instabilita dinukleotidů) - MSI u KK. U HNPCC se MSI vyskytuje v 50–95 %, u sporadických KK se prokazuje v 8–20 % nádorů a představuje dobrý prognostický znak (nádory mají nízkou prevalenci k P53 a RAS mutacím, vysokou prevalenci k BAX mutacím, postihují pravý tračník, jsou málo diferencované, mucinosní). Výzkum prokazuje zvýšený význam epigenetických událostí v průběhu kancerogeneze. Druhý zásah - vyřazení druhé alely MMR genů v cílové tkáni - může představovat hypermetylace divoké alely.

V DNA reparačních procesech se kromě MMR genů účastní i produkty genů MYH, FAP, BRCA a P53. Tento průkaz má zásadní klinický výstup: u nositelů/nositelek zárodečných mutací těchto genů nemají být v algoritmech monitorování zdravotního stavu používány rtg vyšetřovací metody (např. mamografie apod.), ale spíše metody MR. Ionizované záření by v terénu snížené reparační schopnosti buněk dále zvyšovalo frekvenci mutací v nádorovém klonu.

Pro detekci mutací v APC genu většina laboratoří používá současně DHPLC a PT test. Je známo, že existují hot spots mutace, vztahy mezi genotypem a fenotypem, ale přežití pacientů s různými mutacemi v APC genu se kromě atenuované formy neliší. Kromě APC a MMR genů se u KK uplatňují dominantní predisponující geny (LKB1/STK1, SMAD4, HMPS/CRAC1, PTEN) i recesivní predisponující geny (např. MYH). Významné jsou i polymorfismy – APC 307K, HRAS-VNTR, MTHFR varianty).

FAP má incidenci 1:8000, mutační analýza potvrdí diagnózu u 70–80 % rodin. Presymptomatické testování je doporučováno od 12 let věku, prokáže-li se nosičství zárodečné mutace, provádí se sigmoidoskopie v 1-2 letech intervalech, u atenuované formy je doporučována totální kolonoskopie (polypy mohou být lokalizovány v proximální části tračníku) od 18-20. roku věku. Screening duodena se podle stadia vývoje malignity doporučuje v 5,3,1-2 letech intervalech od 30 let věku. Neefektivnější snížení rizika KK je profylaktický chirurgický zásah. Kolektomie s ileorektální anastomózou je efektivní, ale vyžaduje kontinuální endoskopické kontroly, případně sekundární proctectomie. Alternativně se dnes častěji provádí proctokolektomie s „ileal-pouch-anal“ anastomózou. Preventivně se podávají NSAIDs (Sulindac, Celecoxib), které sice snižují počty polypů o 30-50%, riziko KK se však neodstraní a terapie nenahrazuje koloskopie. Zkouší se podávat Tamoxifen i Glivec.

Karcinom ledvin se vyskytuje u 28–40 % pacientů s von Hippel-Lindauovým syndromem, ale také u familiárních translokací zahrnujících krátká raménka 3. chromozomu. Je doporučováno provádět cytogenetická vyšetření u pacientů s VHL a neprokázanou mutací a u pacientů s uvedenou malignitou zejména při familiárním výskytu.

Byla prezentována souhrnná fakta u syndromů s chromozomální instabilitou (FA, XP, AT, Bloomův sy, Nijmegen breakage sy). U FA typu D1 byly nalezeny mutace v BRCA 2 genu a poukázáno na vztahy signalizačních drah FA a BRCA.

Francouzská studie neprokázala účast mutací CHEK 2 genu u Li-Fraumeniho syndromu a opět zdůrazněna nevhodnost rtg vyšetření u nosičů zárodečných mutací P53. Je podezření, že u nosičů – mužů je kompletní penetrance (malignit), u žen je nižší.

Byl zdůrazněn význam opakovaného genetického poradenství a psychologické konzultace v testovacích protokolech nádorových rodin. U PTEN hamartomatozního syndromu byla stanovena hlavní a vedlejší diagnostická kritéria a zdůrazněna fenotypová heterogenita zárodečných mutací PTEN genu (10q23). Zárodečné mutace genu se vyskytují v 80 % pacientů s Cowdenovým syndromem, v 60 % u Bannayan – Riley – Cuvalcaba syndromu, ve 20 % u Proteus syndromu a v 50 % u Proteus-like syndromu.

Otázka dědičné predispozice pro karcinom prostaty je nejasná, jsou důkazy pro AR, AD i X vázanou dědičnost predispozice. Riziko pro další výskyt ca prostaty stoupá s počtem postižených v rodině. Mezinárodní konsorcium pro ca prostaty shrnuje 232 rodin s familiárním výskytem ca prostaty. Kriteřium pro zařazení do souboru: dva případy v rodině, jeden s výskytem pod 60 let věku, nebo tři nebo více případů v kterémkoli věku. Dle analýz vazebné nerovnováhy byla vytipována řada predisponujících genů i polymorfismů, jedná se pravděpodobně o mnoho genů s malou penetrancí.

Nové perspektivy pro časnou diagnostiku malignit představuje virtuální kolonoskopie. U nosiček BRCA mutací je nutno provádět vyšetřování prsu pomocí MRI (jsou radiosenzitivní) od 30 let věku nebo u jedinců o 25 let mladších než byl věk postiženého prvou malignitou v rodině. Celková senzitivita MRI screeningu je vyšší než 93 %.

Z čipových technologií byly prezentovány literární údaje u karcinomu prsu. U čipu obsahujícího 25 000 genů (publ. 2001) bylo označeno 231 genů významně asociovaných s průběhem onemocnění, 70 genů spojených se špatnou prognózou. Na rozdíl od klinické klasifikace byla zhodnocením čipových nálezů charakterizována skupina 30% žen z vyšetřovaného souboru s dobrou prognózou, kde není třeba indikovat adjuvantní terapii. Limitace čipových technologií stále spočívá v nákladnosti metodiky, v problémech se standardizací i v problémech s odebráním nádorové tkáně.

Specifické histopatologické nálezy byly prezentovány u polypů u Peutz-Jeghersova syndromu, HNPCC, sporadických HNPCC kde MMR deficeience byla způsobena metylací promotoru MLH 1 a u polypů asociovaných s mutacemi MYH genu. Problematika genetického testování má také své etické zásady. Základem je prohibice jakékoliv diskriminace osoby na základě genetického dědictví a testování pouze pro zdravotní účely nebo pro výzkum ve vztahu ke zdravotním účelům. Genetická data jsou určena pro zdravotní péči, medicínský výzkum, forensní a legální účely a další, které jsou konsistentní s Deklarací o lidském genomu a lidských právech. Testovaná osoba má právo nevědět a právo na autonomii. Je nutné zachovávat důvěrnost informace, výjimka je možná se souhlasem osoby, ve zvláštních případech při zvážení rizika choroby, existence preventivních opatření.

Monotematické symposium v moderním a nepředstavitelně bohatě prostorově vybaveném Centro Nacional de Investigaciones Oncologias v Madridu imponovalo souhrnným pojetím problému familiárních malignit. Mezinárodní auditorium představovalo kolem 150 specialistů a umožňovalo bohatou diskuzi a navázání kontaktů pro mezinárodní kolaborativní studie. Náš vzkaz pro české specialisty spočívá v doporučení zapojit se do mezinárodních multicentrických studií, neboť pouze z takových vycházejí signifikantní teoretické i klinické výstupy. Centro Nacional de Investigaciones Oncologias doporučujeme všem mladým vědcům, kteří mají zájem o výzkumnou laboratorní práci v oblasti onkologie.