

HEREDITÁRNÍ ETIOLOGIE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ A VÝZNAM GENETICKÉHO PORADENSTVÍ A TESTOVÁNÍ V ONKOLOGII.

HEREDITARY AETIOLOGY OF CANCER DISEASES AND THE IMPORTANCE OF GENETIC COUNSELLING AND TESTING IN ONCOLOGY.

GOETZ P.¹, FORETOVÁ L.² PUCHMAJEROVÁ A.¹

¹ÚSTAV BIOLOGIE A LÉKAŘSKÉ GENETIKY 2. LF UK A FN MOTOL

²MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Souhrn

Nádorová onemocnění jsou ve většině případů nedědičná. Odhaduje se, že asi 5-10% však může být hereditárního původu. Existuje mnoho desítek častějších i vzácných syndromů s vysokým rizikem určitých typů nádorových onemocnění. U některých syndromů je pouze kumulace nádorových onemocnění v rodině jediným příznakem hereditární dispozice. V uvedeném článku je podáván přehled dědičných nádorových syndromů a vysvětlen význam genetického poradenství a testování v onkologii.

Klíčová slova: nádorová onemocnění, hereditární nádorové syndromy, genetické poradenství, genetické testování, prevence.

Summary

Cancer diseases are mostly sporadic, but it is estimated that about 5-10% may be of hereditary origin. Dozens of common or rare syndromes with a high risk of certain types of cancer exist. In some of them the accumulation of cancer in a family is the only sign of hereditary predisposition. In this article the list of hereditary cancer syndromes is provided and the importance of genetic counselling and testing in oncology is explained.

Key words: cancer diseases, hereditary cancer syndromes, genetic counselling, genetic testing, prevention.

Sporadická maligní onemocnění

Většina maligních onemocnění je sporadická, nedědičná. V kterékoliv somatické buňce může vzniknout primární genetická událost (mutace obvykle tumor supresorového genu), která se přenáší na další buněčné potomky vytvářející nádorový klon (monoklonální teorie). Mutace přináší buňkám klonu pouze selekční růstovou výhodu. K dosažení plně rozvinutého maligního fenotypu (nezávislost na externích růstových signálech, necitlivost k externím protirůstovým signálům, unikání apoptóze, schopnost nekonečné replikace, podpora neoangiogeneze, invazivita a metastatická schopnost) je třeba, aby se v buňkách klonu nahromadilo v průměru minimálně 6-7 dalších mutací „za nádor odpovědných genů“ (onkogenů, tumor supresorových genů včetně reparačních genů) a dalších tzv. epigenetických událostí (např. metylace promotorových oblastí genů snižující nebo eliminující jejich expresi). Žádná jediná mutace unikající protinádorovým mechanismům (reparace mutací, apoptóza, imunologické mechanismy) není schopna změnit normální buňku v nádorovou. Je evidentní, že akumulace počtu popsanych nereparovaných změn v nádorovém klonu vyžaduje uplynutí určitého času. Proto vykazuje incidence sporadických nedědičných malignit závislost na věku, jsou onemocněními postreprodukčního období, kdy také postupně klesá efektivita protinádorových mechanismů.

Hromadí se stále více důkazů, že každý tumor je individuální. Existuje mnoho různých genů, které mohou být mutovány v různých nádorech i stejného typu. Pozornost směřuje k modifikujícím genům a DNA polymorfismům, které nepochybně ovlivňují individuální povahu vzniku a rozvoje nádorového onemocnění. K jedinečnosti každého nádoru

ru navíc podstatně přispívají velmi spletité, dosud v podstatě neodhalené interakce mutovaných genů i interakce normálních genů nádorových i okolních buněk (1,2).

Hereditární maligní onemocnění

Minimálně 10% nádorových onemocnění je hereditárních způsobených mutacemi vysoce penetrantních nádorových genů. Na rozdíl od sporadických nádorů se jedinec již s jednou mutovanou alelou určitého nádorového genu rodí. Příčina je ve zdědění mutace zárodečnými buňkami (zárodečná, germinální mutace). Predisponující mutace je tedy u nosiče přítomna ve všech jeho somatických buňkách a zvyšuje podstatným způsobem riziko onemocnět určitou malignitou (dle typu nádorového genu jehož mutovaná alela byla přenesena). V cílové tkáni obvykle stačí mutace nebo eliminace druhé alely (vzácněji ani k tomu nemusí dojít – haploinsuficience), aby se rozběhl mnohastupňový tumorigenní proces. Predisponující alela a nádorová predispozice je dále přenášena zárodečnými buňkami přenašeče do dalších generací, obvykle autosomálně dominantním, ale i recesivním i na X- vázaným recesivním způsobem. Výsledkem je kumulace maligních nádorů určitého typu v několika generacích, vznikají tzv. nádorové rodiny. Typickým znakem nádorových rodin je nejen nahromadění malignit, ale zejména jejich výskyt v mladém věku (3, 4).

Prvou takto děděnou predispozicí byla hereditární forma retinoblastomu, kdy v cílové somatické buňce retiny (heterozygotní pro mutovanou alelu Rb genu) stačí mutace/eliminace druhé alely genu (Knudsonova dvojzásahová teorie) k rozvoji maligního nádoru, často bilaterálního. V buňkách jiných tkání se složitější regulací buněčné proliferace, diferenciace

a apoptózy je třeba k rozvoji nádorového klonu kromě iniciální události (vyřazení dvou alel genu nebo haploinsuficience) ještě akumulace dalších genetických (mutací) a epigenetických událostí.

Objevení zděděných mutací genů spojených se zvýšeným rizikem vzniku maligního onemocnění otevřelo novou efektivní oblast klinické onkologie zejména v oblasti preventivních programů. Spolupráce klinických genetiků s onkology a dalšími klinickými specialisty směřuje k vyhledávání rodin s genetickou zátěží pro určité typy zhoubných onemocnění. Následuje specializované genetické poradenství s vytypováním rodinných příslušníků, kteří mohou mít zvýšené riziko onemocnět určitým typem malignity. Těm je pak nabídnuta možnost genetického testování - detekce vrozených predisponujících mutací příslušných za nádor odpovědných genů. Pro nepostižené rizikové jedince jsou vypracovány podrobné a pravidelné monitorovací programy jejich zdravotního stavu, s cílem předejít onemocnění nádorem, případně jej diagnostikovat v nejranějším období vývoje, kdy je terapeuticky nej přístupnější.

Jsou také velmi dobře známé rodiny s nahromaděním nádorových onemocnění, které nesplňují monogenní typ dědičnosti nádorové predispozice a ani mutační analýza nepřinese pozitivní výsledek. Vysvětlení pravděpodobně spočívá v existenci dosud neznámých predisponujících nízké penetrantních genů nebo polymorfismů. Je třeba také uvažovat sdílení určitého životního stylu v rodinách, který může k nádorovému onemocnění predisponovat. Příslušníci rodin s familiárním výskytem nádorových onemocnění by měli být dispenzarizováni stejným způsobem, odpovídajícím příslušným hereditárním formám.

Význam rodinné anamnézy

Podezření na nádorovou rodinu určitého typu představují typické charakteristiky rodokmenu. Pro některé hereditární malignity jsou genealogická kritéria přesně stanovena (např. u kolorektálního karcinomu – amsterdamská kritéria I, II, Bethesda kritéria, u nádorů prsu a ovaria – kritéria v rodinách bez židovských předků, v rodinách s židovskými předky (5), genealogická kritéria Li-Fraumeni syndromu). Jejich splnění také selektuje rodiny, kde je genetické testování plně indikováno a může odhalit dosud nepostižené nosiče zárodečné mutace.

Obecně lze říci, že k podezření na některý typ hereditárního nádorového onemocnění vede opakovaný výskyt malignit v několika generacích stejné genealogické linie (otcovská, mateřská), výskyt malignit v nízkém věku (do 45 let), výskyt nádorů bilaterálních nebo mnohočetných, nahromadění populačně vzácných nádorů.

Proto je potřebné dostatečně zdůraznit význam pečlivě odebrané rodinné anamnézy a její zhodnocení. Při respektování tohoto nepochybně „lege artis“ medicínského pravidla je ošetřující lékař, onkolog nebo jiný klinický specialista klíčovou osobou, která doporučí pacienta/rodinu k vyšetření na genetickém oddělení. Následují další vysoce specializované vyšetřovací i etické postupy, jak uvádíme dále.

Syndromy s vrozenou nádorovou predispozicí

Popis syndromů s vrozenou nádorovou predispozicí by přesahoval kapacitní možnosti sdělení. Proto uvádíme pouze přehlednou tabulku (Tab.1) a pro podrobnější informace uvádíme čísla syndromů v databázi OMIM a odkazy na souhrnné publikace, kde jsou uvedeny i postupy sledování rizikových jedinců (4,6). Z tabulky je zřejmé, že hereditárních nádorových onemocnění s rozvojem genomiky a odpovídajících vyšetřovacích metod přibývá. Efektivita preventivních monitorovacích a terapeutických programů pro nepostižené nosiče predisponujících mutací je nepochybná. Proto některé národní odborné společnosti vydávají závazná doporu-

čení pro vyhledávání rizikových jedinců a aplikaci onkologické péče (7).

Tab. 1. Syndromy zděděné nádorové predispozice
(Dle Garber JE, Offit K.: Hereditary cancer predisposition syndromes. Journal of Clinical Oncology, 2005,23(2),276-292)

SYNDROM	NÁDORY	DĚDIČNOST	GENY
(č. v dat. OMIM)			
Syndromy hereditárního karcinomu prsu			
Hereditární karcinom prsu a ovaria (113705,600185)	ca prsu ca ovaria	dominantní	BRCA1 BRCA2
	ca prostaty ca pankreatu		
	Fanconio anemie/ meduloblastom	recesivní	BRCA2
Li-Fraumeni syndrom			
sarkomy měkkých tk. (151623)	ca prsu osteosarkom leukemie mozkové nád. adrenokortik. ca	dominantní	p53 CHEK2
Cowdenův syndrom			
(158350)	ca štítné žlázy endometriální a další ca	dominantní	PTEN
Bannayan-Riley-Ruvalcaba sy			
(153480)	ca prsu meningeom nádory štítné žlázy z follicul. bb	dominantní	PTEN
Ataxia teleangiectatica			
(208900)	leukemie lymfom	recesivní	ATM
Hereditární gastrointest. malignity			
HNPCC včetně Lynch II			
Syndromu (120435, 120436,114500,114400)	ca tračniku endometriální ca ca ovaria ca ledvině pánvičky ca ureteru ca pankreatu ca žaludku a tenkého střeva hepatobiliární ca	dominantní	MHL1 MSH2 MSH6
Familiární polypóza včetně atenuované formy			
(175100)	ca tračniku	dominantní	APC
Hereditární ca žaludku			
(137215)	ca žaludku	dominantní	CDH1
Juvenilní polypóza			
(174900)	gastrointestinální ca ca pankreatu	dominantní	SMAD4/ BMPRI1 DPC4
Peutz-Jeghers sy			
(175200)	ca tračniku ca tenkého střeva ca prsu ca ovaria ca pankreatu	dominantní	STK11
Hereditární melanom ca pankreatický sy			
(606719)	ca pankreatu	dominantní	CDKN2A/p16
Hereditární pankreatitida			
(167800)	ca pankreatu	dominantní	PRSS1
Turcotův syndrom			
(276300)	ca tračniku ca z bazálních bb	dominantní	APC MLH1

SYNDROM	NÁDORY	DĚDIČNOST	GENY
	ependymom		PMS2
	meduloblastom		
	glioblastom		
Familiární gastroint. stromální nádor (606764)	Gastrointestinální stromální tumory	dominantní	KIT
Genodermatosy s nádorovou predispozicí			
Melanomové syndromy (155600,155601,609048,608035)	maligní melanom	dominantní	CDKN2(p16) CDK4 CMM
Ca bazálních buněk	ca bazálních buněk	dominantní	PTCH
Gorlinův sy (109400)	mozkové nádory		
Cowdenův syndrom	viz výše	dominantní	PTEN
Neurofibromatosis 1 (162200)	neurofibrosarkomy feochromocytomy gliomy optiku meningeomy	dominantní	NF1
Neurofibromatosis 2 (101000)	Vestibulární schwanomy	dominantní	NF2
Tuberosní skleróza (191100)	myokardiální rhabdomyomy mnohočetné bilaterální renální angioliomy ependymomy renální ca obrovskobuněčné astrocytomy	dominantní	TSC1
Carneyův komplex (160980,605244)	myxoidní subkutánní nádory primární adrenocortik. nodulární hyperplazie tumor testikulárních Sertoliho buněk předšňový myxom pituitární adenom fibroadenom prsu thyreoidální ca Schwanom	dominantní	PRKAR1A
Muir-Torre syndrom (158320)	subkutánní ca sebaceousní epitheliomy sebaceousní adenomy keratoakantomy ca tračníku ca laryngu maligní gastrointest. nádory maligní nádory genitourin. traktu	dominantní	MLH1 MSH2
Xeroderma pigmentosum (278.730,278700,278720,278760,74740,278780,278750,133510)	ca kůže melanomy leukemie	recesivní	XPA,B,C,D,E,F,G POLH
Rothmund-Thomson (268400)	bazocelulární ca skvamózní ca kůže osteogenní sarkom	recesivní	RECQL4
Predisponující syndromy pro leukemie/lymfomy			
Bloomův syndrom (210900)	leukemie ca jazyka skvamózní ca Wilmsův tumor Ca tračníku	recesivní	BLM
Fanconiho anemie	leukemie skvamózní ca ca kůže	recesivní	FANCA,B,C FANCA,D2 FANCE,F,G

SYNDROM	NÁDORY	DĚDIČNOST	GENY
	hepatomy		
Schwaman-Diamond syndrom (260400)	myelodysplazie akutní myelog. leukemie	recesivní	SBDS
Nijmegen breakage syndrom (251260)	lymfomy gliomy meduloblastomy rhabdomyosarkomy	recesivní	NBS1
Canale-Smith syndrom (601859)	lymfomy	dominantní	FAS FASL
Syndromy s imunodeficiencí			
Wiskot-Aldrich (301000)	hematopoetické	recesivní X-linked	WAS
Variabilní imunitní deficiencie (240500)	lymfomy	recesivní	neznámý
Těžká kombinovaná imunodeficiencie (102700,300400,312863,601457,600802,602450)	B buněčné lymfomy	X-linked recesivní recesivní	IL2RG ADA JAK3 RAG1 RAG2 IL7R CD45 Artemis
X-linked lymfoproliferativní sy (308240)	lymfomy	X-linked recesivní	SH2D1A
Syndromy predisponující k genitourinárním malignitám			
Hereditární ca prostaty (176807,601518)	ca prostaty	dominantní	HPC1 HPCX HPC2/ELAC2
			PCAP PCBP PRCA
Simpson-Golabi-Behmel syndrom (312870)	embryonální tumory Wilmsův tumor	X-linked rec.	GPC3
von Hippel-Lindau syndrom (193300)	hemangioblastomy retiny a CNS ca ledviny feochromocytomy	dominantní	VHL
Beckwith-Wiedemann syndrom (130650)	Wilmsův tumor hepatoblastom adrenální ca gonadoblastom	dominantní	CDKN1C NSD1
Wilm's tumor sy (194070)	Wilmsův tumor	dominantní	WT1
WAGR : Wilmsův tu, aniridia, genitourin. abnormality, mentální retardace (194072)	Wilmsův tumor gonadoblastom	dominantní	WT1
Birt-Hogg-Dubé Syndrom (135150)	ledvinné tumory	dominantní	FLFC
Ledvinný karcinom papilárních buněk (605046)	ledvinný karcinom papilárních buněk	dominantní	MET,PRCC
Konstituční t(3;8) translokace (603046)	ledvinný karcinom	dominantní	TRC8
Hereditární ca močového měchýře (109800)	ca močového měchýře	sporadický	neznámý
Hereditární testikulární karcinom (273300)	testikulární karcinomy	možná X-linked recesivní	neznámý neznámý
Rhabdoid predispoziční syndrom (601607)	rhabdoidní nádory	dominantní	SNF5/INI1
viz níže			viz níže

SYNDROM	NÁDORY	DĚDIČNOST	GENY
Syndromy predisponující ke karcinomům CNS a vaskulárního systému			
Hereditární para-	paragangliom	dominantní	SDHD
gangliom (185470,	feochromocytom		SDHC
115470,16800)			SDHB
Retinoblastom	retinoblastom	dominantní	RB1
(180200)	osteosarkom		
Rhabdoid predispo-	rhabdoidní nádory	dominantní	SNF5/INI1
ziční syndrom	meduloblastom		
(601607)	nádory chorioid. plexu		
	primitivní neuroecto-		
	dermální nádory		
Syndromy predisponující ke kostním sarkomům			
Mnočetné exostozy	chondrosarkom	dominantní	EXT1
(133700,133701)			EXT2
Leiomyom/renální	karcinom ledvin	dominantní	FH
karcinom (605839)	papilárních buněk		
	děložní leiomyosarkomy		
Carneyův komplex	viz výše		
Wernerův syndrom	sarkom/osteosarkom	resesivní	WRN
(277700)	meningeom		
Syndromy predisponující k endokrinním karcinomům			
MEN 1(131100)	nádory pankreatických	dominantní	MEN1
	ostrůvků		
	hypofyzární adenomy		
	parathyroidální adenomy		
MEN 2 (171400)	medulární thyreoidální ca	dominantní	RET
	feochromocytom		
	parathyreoidální hyperplazie		
Familiární papilární	papilární thyreoidální	dominantní	mnohotné lokusy
thyreoidální ca			
(188500)			

Genetické poradenství a testování

Genetické poradenství je obvykle charakterizováno jako komunikativní proces zabývající se lidskými i odbornými problémy spojenými s výskytem nebo rizikem výskytu geneticky podmíněného onemocnění v rodině. Cíle poradenství, lépe řečeno konzultací, jsou mnohostranné:

Klinický genetik musí vytvořit vztah důvěry s vyšetřovaným pacientem/rodinou i pro sdělování tabuizovaných dat významných pro stanovení genetické prognózy (např. mimopartnerské vztahy), je třeba zmírnit pocitu zklamání či viny z komplikovaných životních situací při manifestaci genetické poruchy v rodině. Objasnit příčiny manifestace geneticky podmíněného onemocnění, posoudit a vysvětlit preventivní možnosti rekurence, její rizika, úskalí a limitace. Je nezbytné seznámit vyšetřované s klinickou prognózou onemocnění a možnostmi terapie. Významná je psychosociální podpora proti vzniku společenské izolovanosti. Klinický genetik musí prezentovat bezvýhradnou pomoc při realizaci rozhodnutí pacienta/rodiny, ke kterým dospívá a rozhodnutí respektovat ve smyslu nedirektivního genetického poradenství.

Je zřejmé, že genetické poradenství u nádorových onemocnění je mimořádně náročný proces, opírá se nejen o odborné zna-

losti klinického genetika, ale zejména o etický a empatický přístup k pacientům/rodinám. Ve vyspělých zemích je obecně dodržována minimálně dvoustupňová genetická konzultace (před event. genetickým testováním a po něm), ale v mnoha případech je praktikována opakovaná konzultace i za přítomnosti klinického psychologa.

U nádorových onemocnění, tak jako i u jiných geneticky podmíněných postižení a chorob, klinický genetik nejprve pacientovi vysvětlí, proč je genetická konzultace nutná a sestaví nejméně třígenerační rodokmen. Je třeba ověřit genealogické údaje, diagnózu pacienta i dalších příbuzných. Na podkladě zhodnocení genealogie určí genetik pravděpodobnost genetické determinace maligního onemocnění a v indikovaných případech navrhne pacientovi (obvykle postiženého nádorem) genetické testování. Ne vždy je genetické testování vhodné (příslušný gen není znám, metodická obtížnost a pod). Naprosto nezbytnou součástí genetického testování musí být **podepsaný informovaný souhlas vyšetřovaného** s jeho provedením. Dokumentuje, že pacient byl srozumitelným způsobem informován o významu vyšetření pro něj a jeho rodinu. Nemá-li genetické testování možné, genetik stanoví empirická rizika onemocnění a doporučí další možná preventivní sledování pro rodinné příslušníky.

Genetické testování – mutační analýza - se provádí u pacienta postiženého nádorem z DNA extrahované z jeho periferní krve s cílem detekovat zárodečné mutace příslušných genů. Někdy se provádí, nebo doplňuje vyšetřením DNA z nádorové tkáně.

Při druhé genetické konzultaci sděluje genetik výsledek vyšetření pacientovi, přeje-li si výsledek znát. Pokud byla zárodečná mutace zjištěna, je na místě dohoda o eventuelním dalším testováním nepostižených příbuzných (presymptomatické testování), kteří jsou v riziku, že také mohou být nositeli zárodečné mutace. Opět platí, že je před testováním nutná genetická konzultace, podpis informovaného souhlasu a souhlasu se sdělením výsledku analýzy.

Některé rodiny o možné hereditární podmíněnosti nádorového onemocnění vědí, nebo jej oprávněně tuší podle častého výskytu maligních onemocnění v rodině. Nemá třeba zdůrazňovat, že negativní nález zárodečných mutací u rizikových příslušníků nádorové rodiny přináší velmi pozitivní informace, odstranění strachu, deprese apod. U jedinců s pozitivním výsledkem je třeba se zaměřit na monitorovací a terapeutické preventivní programy dle přesně stanovených klinických algoritmů.

Je samozřejmé, že o průběhu a výsledcích genetického vyšetření a testování je příslušný ošetřující lékař/klinický specialista, který pacienta, potažmo rodinu k vyšetření doporučil, informován. Je to právě on, kdo zajišťuje a vede preventivní programy vyplývající z genetických vyšetření.

Z uvedených skutečností je nepochybné, že onkologická péče o příslušníky nádorových rodin je záležitostí multidisciplinární a její konečný efekt záleží na nekomplikované a věcné spolupráci genetických a klinických specialistů.

Poděkování

Publikace byla podpořena VZ FNM 00000064203-6701 a MZ 00209805

Literatura

1. Strachan T, Read AD. Human molecular genetics 3. Garland Science London, New York, 2004
2. Goetz P. et al. Klinická genetika : Postgraduální medicína 4 (5), 2002
3. Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common hereditary cancers and implications for primary care. Lancet 2001; 358, (9275): 56-63
4. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes J Clin Oncol. 2005; 23 (2): 276-292

5. Fady Khoury-Collado, Bonbard A. Hereditary breast and ovarian cancer: what the primary care physician should know. Obstet Gynecol Surv 2004; 59(7): 537-542
6. Goetz P. Genetika a nádory s. 43-56. V Koutecký J a spol. Klinická onkologie, 2004. Riopress Praha
7. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. J Clin Oncol. 2003; 21(12): 2397-2406