

Genetické nádorové predispoziční syndromy

Zhoubná onemocnění doprovázejí lidstvo po celou jeho historii. Lékaři a léčitelé dokázali diagnostikovat zhoubný nádor již ve starověké Egyptě, Řecku nebo středověku, ale nedokázali odpovědět pacientovi, jeho rodině a ani sobě samým na zásadní otázku – proč nádor vznikl, jaké byly příčiny? Dalo se nádoru předejít? A tak příčiny a následná léčba odpovídaly poznatkům dané doby – tedy v nepřízni nebo pomstě bohů, nedostatku víry či prokletí. V období středověku považovali za příčinu maligního bujení tzv. „černou žluč“. Renesance pokládala za podstatu nádorů zkaženou lymfu a nemoc byla považována za nakažlivou.

V období posledních dvou desetiletí, kdy nastal prudký rozvoj technologií, došlo k výraznému vzestupu poznatků o molekulárně genetickém základu různých typů onemocnění. Všechny tyto faktory vedly také k lepšímu pochopení mechanismu patogeneze a vzniku nádorů. Zhoubný nádor je dnes považován v podstatě za genetickou nemoc, protože k jeho vzniku vede akumulace genetických změn vrozených (germinálních) a získaných (tzv. epigenetických) v průběhu života, které nelze opravit. V současnosti je známých cca 500 genů, které hrají roli v rozvoji nádorových onemocnění.

I přes všechny poznatky a možnosti, kterými dnes disponuje moderní genetika a onkologie, v mnoha případech nedokážeme určit příčinu vzniku nádorů a tyto nádory považujeme za sporadické. V onkologii dospělého věku hrají výrazný vliv faktory zevního prostředí a životní styl pacienta. Identifikaci a definici rizikových faktorů vedoucích ke vzniku dětských nádorů komplikuje jejich vzácný výskyt společně se širokým spektrem histologických typů dětských nádorů. Obecně se ve většině případů jedná o kombinaci rizikových faktorů, a to jak demografických (věk, pohlaví, etnická a rasová příslušnost), tak faktorů vnějšího prostředí (ionizující záření, UV záření, dietetické a výživové zvyky, kouření, virové infekce, léky, drogy, radonové podloží) a faktorů vnitřních týkajících se samotného pacienta (vrozené vývojové vady, poruchy imunitního systému, komorbidita). Všechny tyto faktory působí na pacienta v terénu jeho genetické predispozice.

Odhaduje se, že cca u 10–20 % dětských onkologických pacientů a cca u 15 % dospělých onkologických pacientů může nádor vzniknout na hereditárním podkladě a na základě genetické predispozi-

ce. V současnosti se molekulárně genetické vyšetření nádorové tkáně stává rutinní součástí diagnostiky nádorů, a to především u dětí. Téměř u poloviny dětí se zhoubným onemocněním se o predispozičním syndromu iniciálně neví. Můžeme předpokládat, že s pokroky v technologiích a přesnější diagnostice se procento geneticky podmíněných nádorů u dětí zvýší až na cca 15–29 %. Hereditárně podmíněné nádory mohou být familiární nebo mohou být součástí genetických nádorových predispozičních syndromů.

Správná diagnostika genetických predispozičních nádorových syndromů a vyhodnocení míry rizika jsou nesmírně důležité, protože hereditárních genetických syndromů je celá řada, ale ne všechny jsou asociované se zvýšeným výskytem onkologických onemocnění. Ty, které jsou asociované se zvýšeným výskytem jistých typů nádorů, splňují kritéria genetických nádorových predispozičních syndromů. Jejich rozpoznání může být někdy problematické, protože projevy nemusí být vždy plně vyjádřeny a mohou se v různých obdobích objevit i u jiných členů rodiny. International Cancer Genome Consortium (ICGC) na základě genetického vyšetření onkologických pacientů na všech kontinentech popsalo doposud cca 200 známých nádorových predispozičních syndromů u cca 39 typů nádorů. Většinou se jedná o syndromy asociované s dospělými typy nádorů. Asociace s dětskými typy nádorů je popsána u cca 75 syndromů. Negativní rodinná anamnéza nevylučuje nádorový predispoziční syndrom, může se jednat o mutaci *de novo*.

Podezření na hereditárně podmíněný nádor lze vyslovit na základě vyšetření samotného pacienta (dysmorfismus, vícečetné nádory, atypický nádor v daném věku atd.) a vyšetření rodinných příslušníků (stejný typ nádoru u příbuzného 1. linie, známý familiární nádorový syndrom atd.). Genetické testování pacienta a členů rodiny probíhá na doporučení ošetřujícího onkologa.

Na základě objevení predispozičních genů pro různé dědičné nádorové syndromy je možné předcházet vzniku nádorů mnohem účinněji než dříve a začít se specializovanou prevencí již v mladém věku, u mnohých syndromů již od dětství. Časná identifikace dědičné predispozice k nádorům je proto nesmírně důležitá a je součástí cílené onkologické prevence v populaci. Některé syndromy mohou mít predispozici k různým typům nádoru v závislosti

na věku, např. syndrom familiární adenomatózní polypózy vede u dospělých k časnému rozvoji karcinomu střeva, u malých dětí do 3 let může být příčinou rozvoje hepatoblastomu.

Kromě medicínských benefitů může potvrzení hereditární zátěže s sebou nést i celou řadu psychosociálních problémů v rodině (obavy, karcinofobie, deprese, pocit hanby a méněcennosti, pocit ztráty kontroly nebo diskriminace, nezfídka i pocit viny a obviňování).

Pacient a jeho rodina mají právo vědět všechna rizika související s diagnózou hereditárního predispozičního syndromu. Rovněž mají „právo nevědět“, a tedy odmítnout genetické vyšetření. Genetické vyšetření je pouze doporučeno, je dobrovolné a není povinné. Ošetřující lékař má povinnost varovat pacienta před zdravotními následky vyplývajícími z odmítnutí vyšetření. Před zahájením genetického vyšetření je nutný podepsaný písemný informovaný souhlas. Závěry genetického vyšetření včetně vyjádření míry rizika vzniku nádorů a doporučení dalšího sledování obdrží pacient a lékař, který ho na vyšetření doporučil. Naplnění a realizace doporučení genetika je opět plně na rozhodnutí pacienta a jeho rodiny. Výsledky a závěry genetického vyšetření jsou považovány za důvěrné a nejsou běžně přístupné.

Hereditární nádorové predispoziční syndromy a onkogenetika se v posledních letech dostávají do popředí zájmu dětských onkologů a onkologů dospělého věku. Význam molekulárně genetických vyšetření v onkologii není jen v potvrzení etiopatogeneze nádorů, ale i v přesné klasifikaci nádoru a zařazení do rizikové skupiny. Závěry molekulárně genetického vyšetření ovlivňuje výběr správné a adekvátní léčebné strategie, vede k precizní a personalizované léčbě a určuje metody a frekvenci dalšího sledování pacienta. Časná identifikace predispozičního syndromu znamená adekvátní genetické poradenství pro rodinu a účinnou sekundární nádorovou prevenci u všech členů rodiny s potvrzenou patogenní mutací. Je prokázáno, že potvrzení genetického predispozičního nádorového syndromu a následné sledování na pracovištích preventivní onkologie vede ke snížení mortality na zhoubné nádory ve všech věkových skupinách.

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Klinika dětské onkologie, LF a FN Brno