

Hereditární nádorové syndromy

Jakub Trizuljak

Výstupy z učení

- Student se naučí rozpoznat akutní život ohrožující stavy u diabetiků.
- Student se naučí základní principy první pomoci u diabetiků.

Základní dogmata onkologie

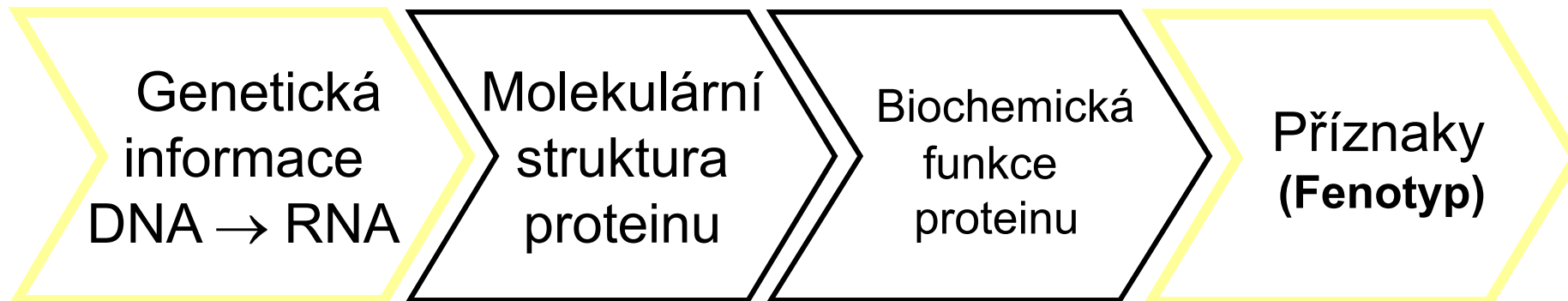
I) Rakovina je genetické onemocnění

Aberantní genová exprese je klíčovým krokem k iniciaci, promoci a progresi tumoru

II) Karcinogeneze je mnohostupňový proces

Karcinogeneze je mnohostupňový proces zahrnujícím alterace v alespoň dvou třídách genů

III) Biologické koreláty genové exprese lze identifikovat



MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE

- rakovina – akumulace série mutací v různých genech pro citlivost k nádorům
- většina nádorů u dospělých vyžaduje 5-10 růst limitujících mutací pro vznik maligního fenotyp
- nekontrolovaný buněčný růst, invaze, metastazování

GATE-KEEPER geny

- onkogeny
c-ras, k-ras
- tumor supresorové geny
p53, p21

CARE-TAKER geny

- geny stability / DNA mismatch repair geny
MLH1, MSH2, MSH6

Dědičné nádorové syndromy

- každý je nositelem dvou kopií genu, po jednom od každého z rodičů
- u **dědičných nádorových syndromů** se jedinec rodí se změnami nebo mutacemi v jedné kopii genu pro náchylnost k rakovině
- ve většině případů byly tyto změny zděděny od jednoho z rodičů
- **Knudsonova hypotéza „dvou zásahů“** – dvě zásahy nebo mutace jsou nutné pro rozvoj nádorového onemocnění
- u **dědičných nádorových syndromů** je jeden zásah přítomen v každé buňce – je tedy nutný pouze jeden další zásah
 - **Gain of function:** Protoonkogen – onkogen
 - **Loss of function:** Inaktivuje Tumor supresorový gen

U sporadické rakoviny musí dojít k oběma zásahům v jedné somatické buňce či skupině buněk po narození

Nordling et al., 1953, Knudson et al., 1971

Dědičné nádorové syndromy

Hereditární rakovina: 5-10%

- časná diagnóza
- bilaterální rakovina
- nádorová multiplicita
- více postižených členů rodiny
- zahrnuje více generací
- vzácné typy rakoviny

Familiární rakovina: 5-10%

- více případů specifického typu rakoviny než by se dalo očekávat, bez zjevného způsobu dědičnosti
- věk nástupu variabilní
- může nastat v důsledku v náhodného seskupení sporadických případů
- může nastat v důsledku společného genetického pozadí (geny s nízkou penetrancí), podobného prostředí a faktorů životního stylu

RAKOVINA

SPORADICKÁ
80-90%

HEREDITÁRNÍ
5-10%

Somatické mutace:
1. Spontánní
2. Indukované

Germinální mutace:

Rakovina je poměrně časté onemocnění, z tohoto důvodu může dojít k opakovanému výskytu rakoviny v rodě. Ne v každém případě se však jedná o dědičný typ rakoviny.

Dědičné nádorové syndromy

Genetická náchylnost

- popisuje zvýšené riziko **určitých typů rakoviny** u pacientů s dědičnou mutací
- **nezvyšuje** riziko jakéhokoliv typu rakoviny
- **ne u každého** kdo se narodí s patogenní variantou se vyskytne rakovina

Proč?

- nemusí dojít k druhému zásahu
- **neúplná penetrance**
- **expresivita** – stupeň, nakolik je fenotyp vyjádřený
- **kodominance** – alely stejného genového páru jsou různé, ale obě jsou exprimovány

Dědičné nádorové syndromy

Syndrom dědičného karcinomu prsu a vaječníku (HBOC) *BRCA1, BRCA2*

HNPCC/ Lynchův syndrom (MMR) genes – *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*

familiární adenomatózní polypóza, AFAP a MAP (*APC* a *MYH*)

maligní melanom – p16? *CDK4*

hereditární difuzní karcinom žaludku (*CDH1*)

paragangliomatózy (*SDHB, SDHC, SDHD*)

Von Hippel Lindau syndrom (*VHL*)

Cowdenův syndrom (*PTEN*)

neurofibromatóza 1. a 2. typu (*NF1* a *NF2*)

juvenilní polypózy (*BMPR1A, SMAD4, LKB1*)

Li-Fraumeniho syndrom (*TP53*)

hereditární retinoblastom (*RB1*)

syndromy chromosomální instability

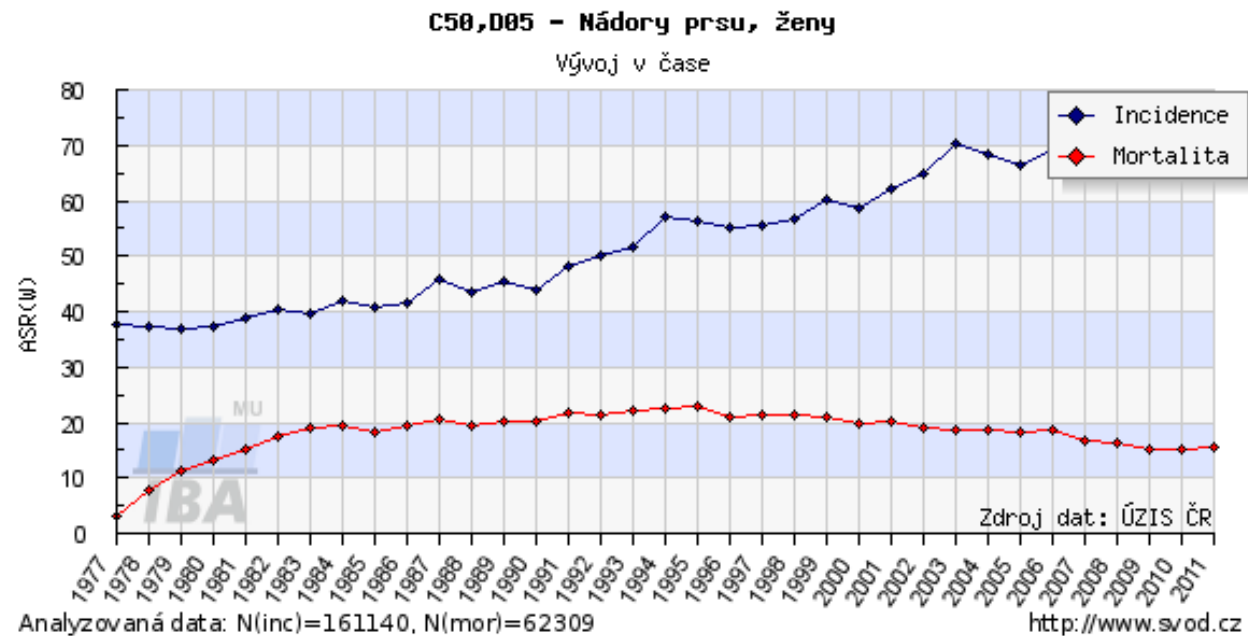
Dědičný karcinom prsu a vaječníku

Hereditary breast and ovarian cancer: HBOC



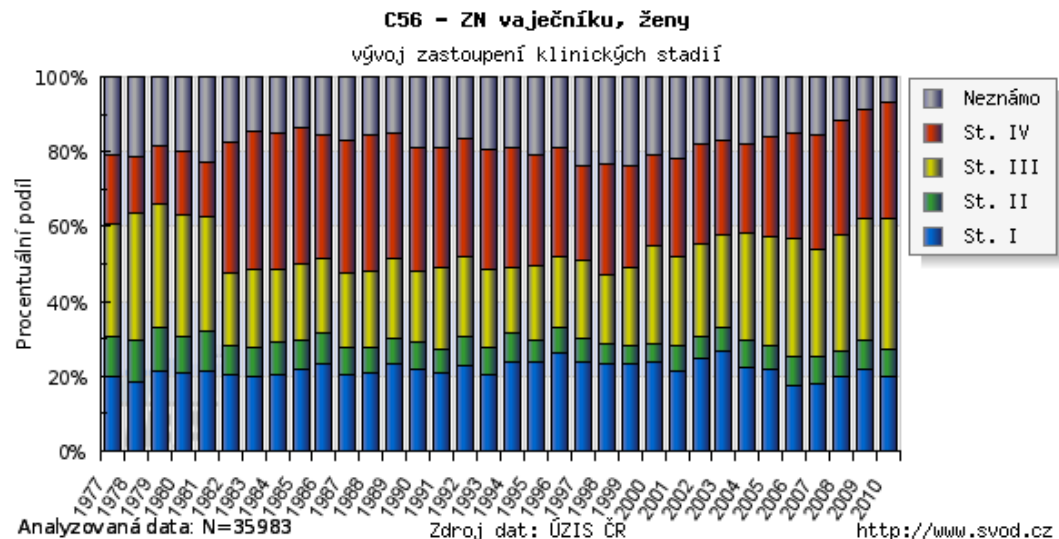
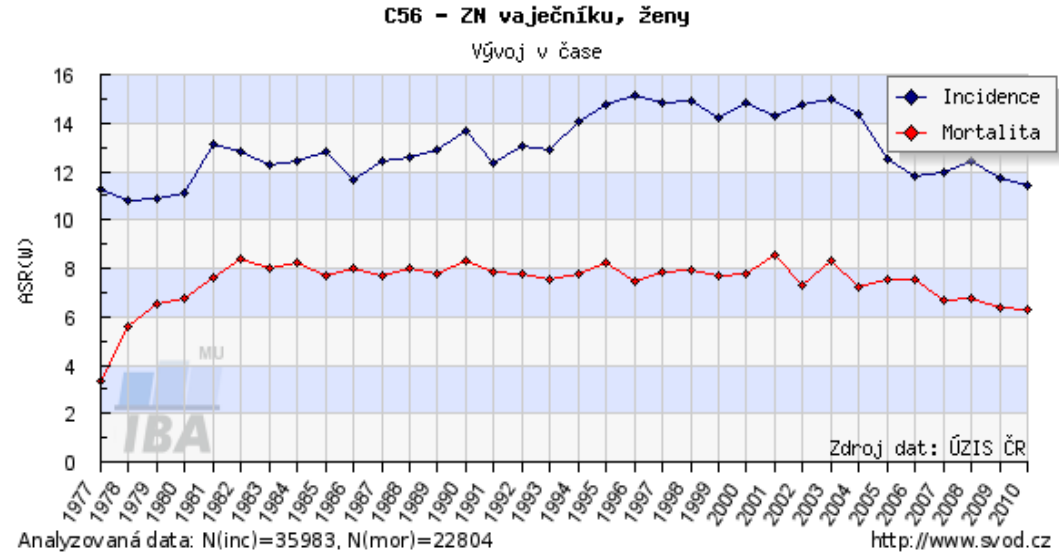
Karcinom prsu

- nejčastější zhoubné nádorové onemocnění u žen v ČR
- stoupající incidence, klesající mortalita
- **5-10% vzniká na základě dědičné predispozice**



Karcinom ovaria

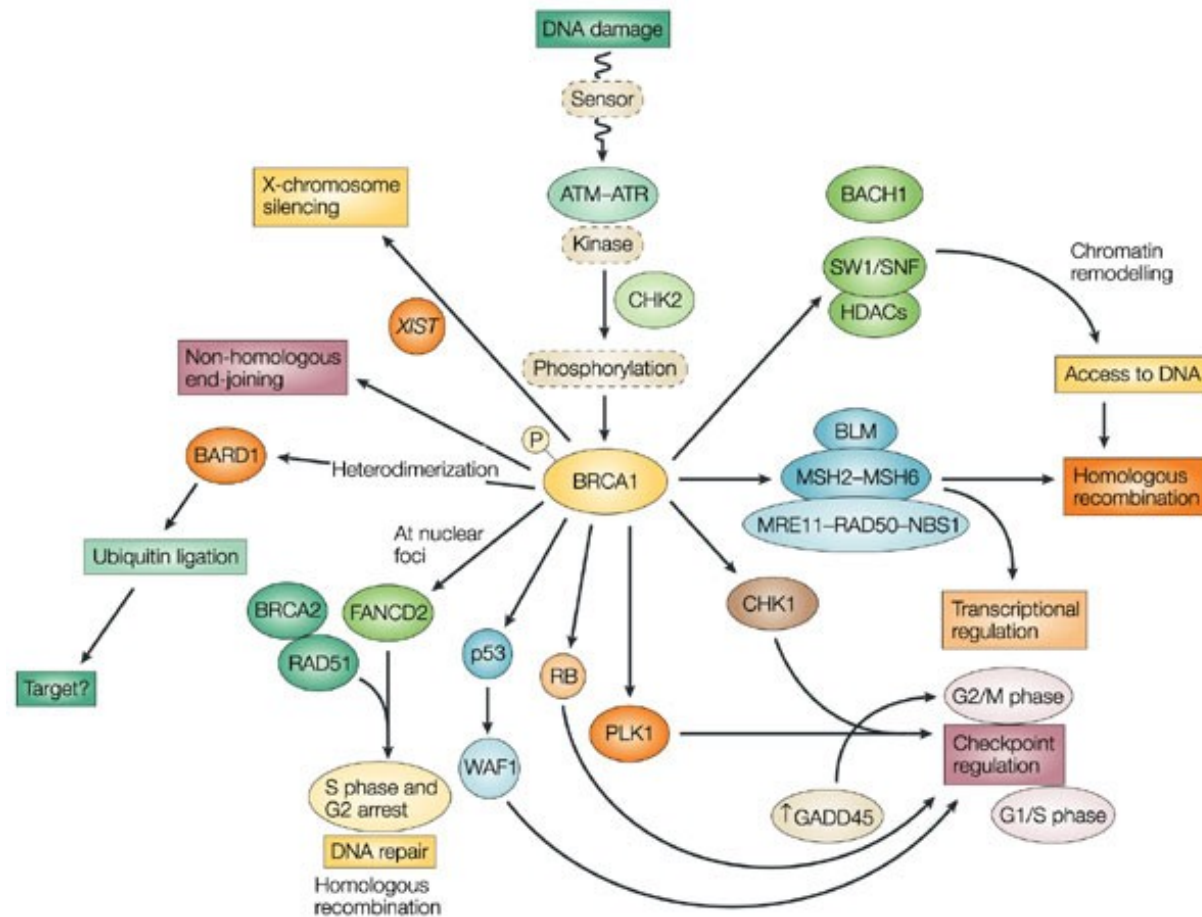
- nádory vaječnicků a vejcovodů tvoří asi 15% ZN u žen
- v incidenci je ČR na 4.místě v Evropě
- mortalita je relativně vysoká !!!
- časně nádory mají dobrou prognózu, bohužel **většina diagnostikována až v klin. st. III a IV**
- asi ve 25% je přítomna dědičná predispozice



Geny *BRCA1* / *BRCA2*

- mutace genů *BRCA1/2* způsobuje zvýšené riziko vzniku malignit
- **celoživotní riziko vzniku ca prsu 40-87% / 18-88%**
- do 40 let onemocní na ca prsu 19% nosiček *BRCA1*, 12% nosiček *BRCA2*
- **celoživotní riziko ca ovaria 22-65% / 10-35%**
- riziko dalších malignit (nádor dělohy, čípku, kolorektální ca, ca slinivky, prostaty, žaludku)

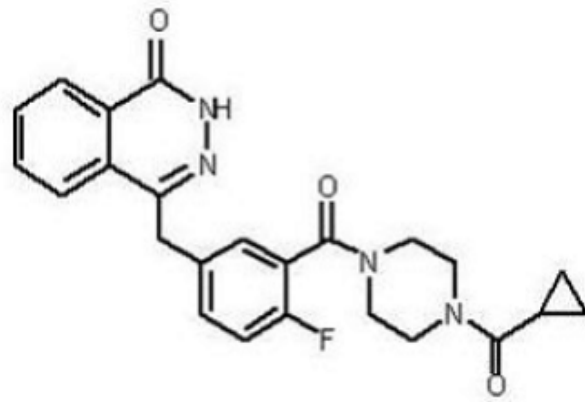
Signální dráha *BRCA1/2*



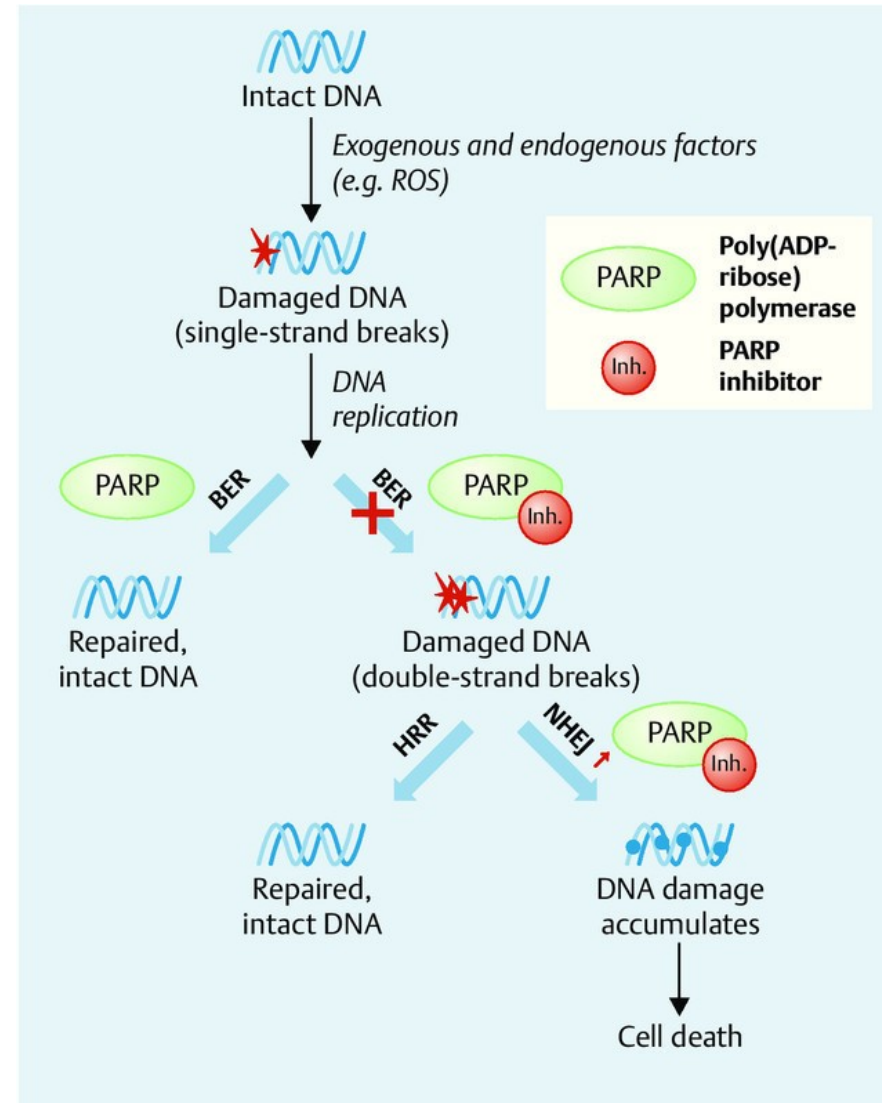
Vliv na úrovní

- reparace DNA
- buněčného cyklu
- apoptózy

PARP inhibitory



Olaparib
(Lynparza)



Další geny se zvýšeným rizikem Ca prsu a vaječníku

- existují další geny vyššího a středního rizika, podílející se na genezi karcinomu prsu a ovaria
- *ATM, APC, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53*
- **CZECANCA**: CZEch CAncer paNel for Clinical Application - panel 219 genů pro nádorovou susceptibilitu
- **BRONCO** – BRNO – ONCO – 296 genů pro nádorovou susceptibilitu vč. Hematologických malignit

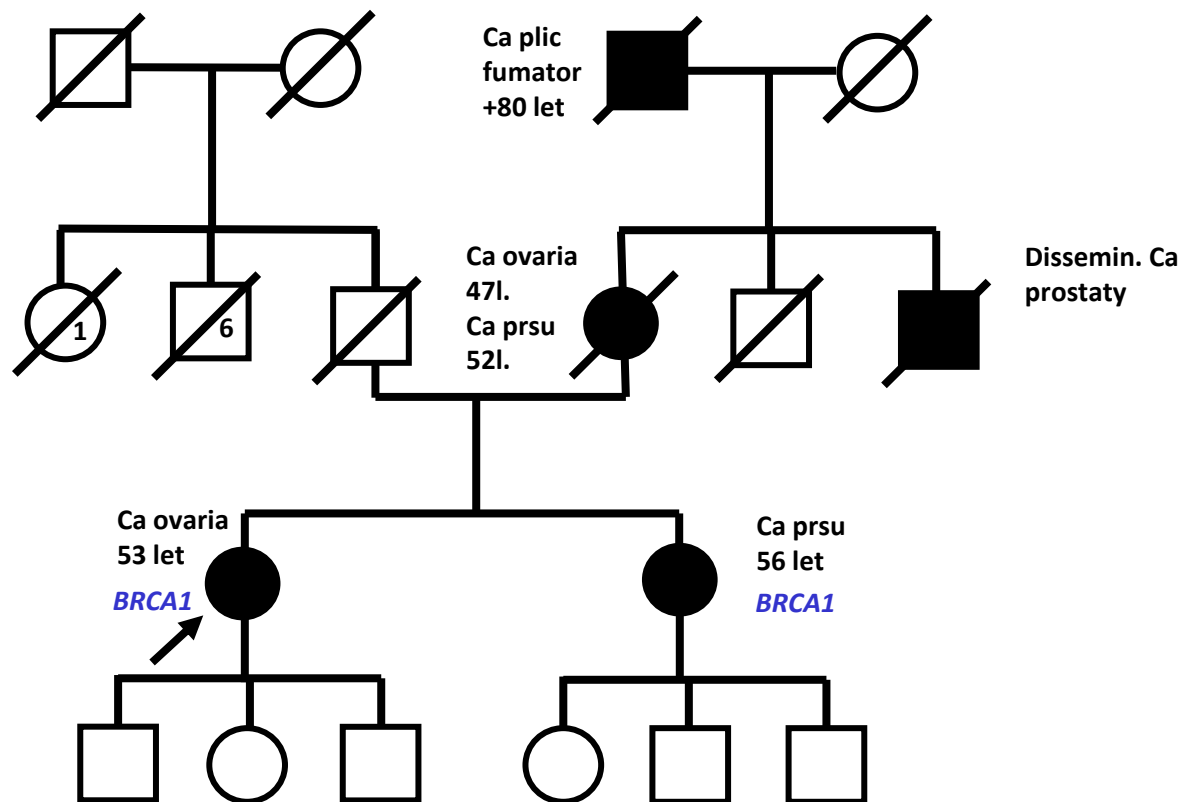
Genetické testování mutací *BRCA1/2* (a dalších)

- **NGS** - sekvenování nové generace
- **MLPA** analýza delších mutací nebo duplikací
- přímě srovnání nalezené mutace s databázemi, in silico predikce



Rodokmen

- **AD přenos**
- výskyt ca prsu/ovaria v **mladém věku**
- výskyt onemocnění prsu/ovaria v každé generaci
- výskyt dalších malignit
- asymptomat. přenašečky!
(neúplná penetrance)



Empirické zhodnocení rizika - Clausův model

TABLE III
LIFE TIME RISK OF BREAST CANCER BASED ON FAMILY HISTORY OF BREAST CANCER
CLAUS MODEL

		Age of Cancer Onset in Relative					
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
(1)	One affected first-degree relative	.211	.165	.132	.110	.096	.088
(2)	One affected second-degree relative	.142	.120	.104	.094	.094	.083
(3)	Two affected first-degree relatives						
	Age of onset in <u>first affected</u> relative	Age of onset in <u>second affected</u> relative					
	20-29	.484	.460	.434	.397	.354	.308
	30-39	.460	.437	.399	.353	.302	.252
	40-49	.434	.399	.354	.300	.246	.200
	50-59	.397	.353	.300	.245	.195	.158
	60-69	.354	.302	.246	.195	.156	.128
	70-79	.308	.252	.200	.158	.128	.109
(4)	Two affected second-degree relatives						
	Age of onset in <u>first affected</u> relative	Age of onset in <u>second affected</u> relative					
	20-29	.262	.256	.245	.231	.211	.189
	30-39	.256	.245	.230	.200	.186	.162
	40-49	.245	.230	.209	.184	.159	.137
	50-59	.231	.200	.184	.158	.135	.117
	60-69	.211	.186	.159	.135	.116	.103
	70-79	.189	.162	.137	.117	.103	.094
(5)	One affected first- and second-degree relative						
	Age of onset in <u>first-degree</u> relative	Age of onset in <u>second-degree</u> relative					
	20-29	.450	.433	.407	.369	.320	.264
	30-39	.437	.414	.377	.329	.274	.219
	40-49	.417	.383	.338	.281	.225	.177
	50-59	.388	.343	.289	.233	.182	.143
	60-69	.349	.296	.239	.188	.148	.120
	70-79	.305	.248	.196	.154	.124	.105

Adapted from Claus et al [59]. Srivastava A, McKinnon W, Wood ME: Assessing Risk of Breast and Ovarian Cancer in Women with Strong Family Histories. *Oncology (Huntingt)* 15(7):899-902, 2001.

Kritéria ke genetickému testování

sporadický výskyt

dle NCCN, NICE, ESMO, SLGG

- karcinom tuby / ovaria / primární peritoneální**
v jakýmkoliv věku
- triple negativní karcinom prsu** (ER, PR, HER2 neg.),
medulární karcinom téměř vždy shodný s TNBC
- unilaterální karcinom prsu do 45 let** (do 50 let při
neznámé rodinné anamnéze).
- dva samostatné primární karcinomy prsu**, první do 50
let nebo oba do 60 let
- duplicita karcinomu prsu a slinivky**
v jakýmkoliv věku
- karcinom prsu u muže** v jakýmkoliv věku

Kritéria ke genetickému testování

familiární výskyt

dle NCCN, NICE, ESMO, SLGG

3 příbuzní

- alespoň 3 přímí příbuzní (včetně probandky) s karcinomem prsu v jakémkoliv věku

2 příbuzní

- 2 přímé příbuzné (včetně probandky) s ca prsu, alespoň jedna diagnostikována ve věku pod 50 let, nebo obě do 60 let
- probandka s karcinomem prsu v jakémkoli věku a přímý příbuzný s karcinomem ovaria, *triple*-negativním karcinomem prsu nebo medulárním karcinomem prsu, s karcinomem prsu u muže, karcinomem slinivky břišní nebo s *high-grade* či primárně metastatickým karcinomem prostaty

Prediktivní testování známé rodinné mutace

Doporučený screening

- samovyšetření prsou od 18 let
- klinické vyšetření prsou jednou za půl roku od 25 let věku nebo 10 let dříve, než byl věk nejmladší nemocné příbuzné
- 25-29 let: **MRI** a UZ, střídat po 6 měsících
- 30-65 let: **MRI** a UZ /MMG, střídat po 6 měsících

- gynekologické vyšetření každých 6 měsíců včetně transvaginálního USG
- příp. další dle zvážení onkologa (onkomarkery, screening jiných souvisejících malignit)

Profylaktické chirurgické výkony

- **bilaterální profylaktická adnexektomie**, nejlépe ve věku 35-40 let u nosiček mutací nebo ihned, vždy zvážit i možnost hysterektomie (zejm. u nosiček mutace genu BRCA1)
- **profylaktická bilaterální mastektomie** kdykoliv, kdy o to žena požádá, po konzultaci s onkologem a komplexních preventivních vyšetřeních

Další opatření

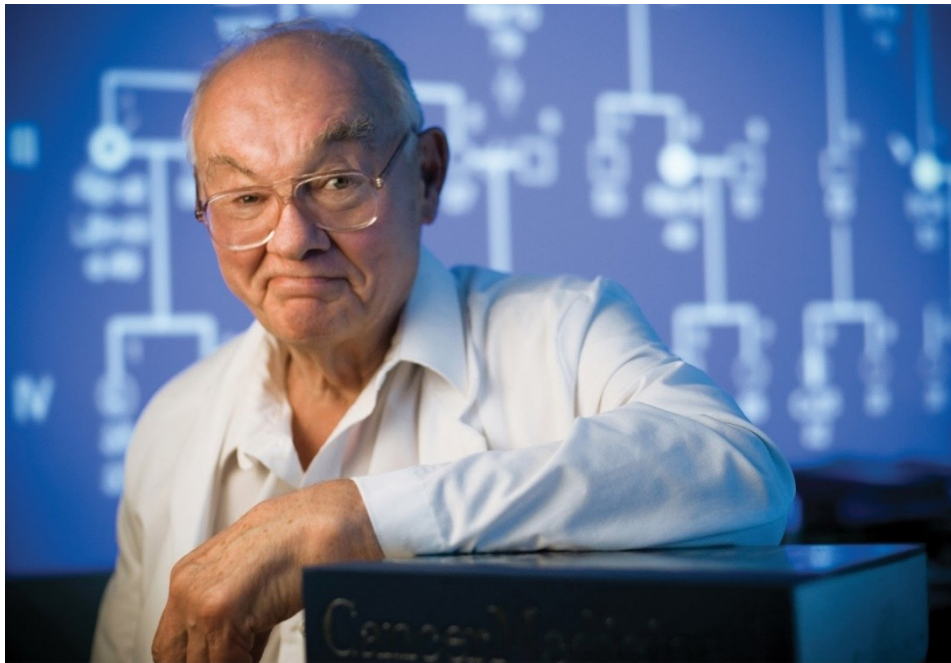
- **chemoprevence** – Tamoxifen
prokázaný účinek u *BRCA1* mutací, ne však u *BRCA2*
King et al., 2001
- prodlužuje přežití u osob v riziku
Grann et al., 2002
- role hormonální antikoncepce?
- **reprodukční rozhodnutí**

Nejlepší ochrana je včasný záchyt!



*říjen je měsíc povědomí
pro karcinom prsu*

Hereditární nepolyposní karcinom kolorekta (HNPCC), Lynchův syndrom



*Prof. Henry T. Lynch, MD. *1928 -*

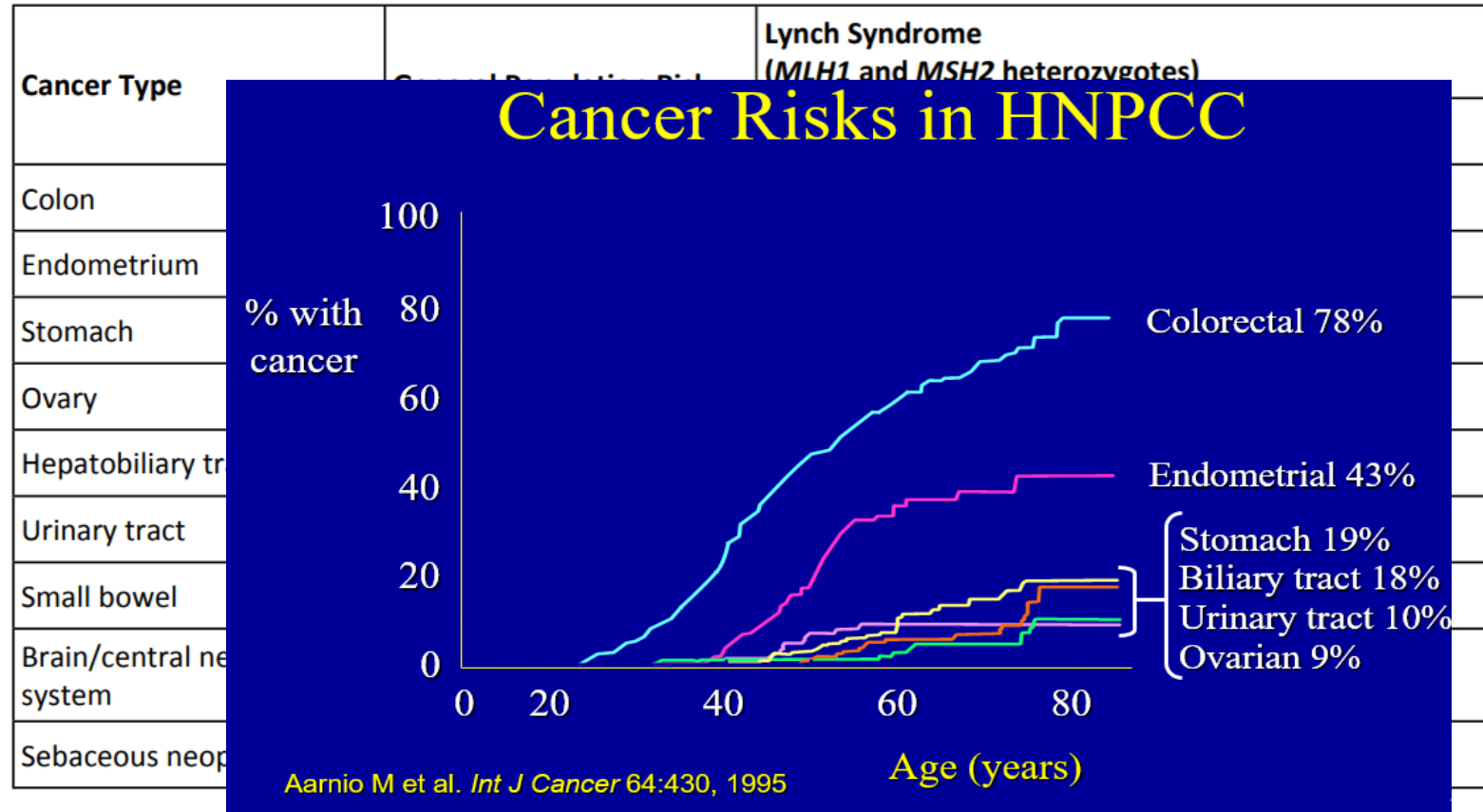
*'Hereditary factors in cancer:
study of two large midwestern
kindreds',
Arch. Intern. Med., 1966*

Výzkum několika rodin
s nádorovými onemocněními
kolorekta ve státech
Michigan
a Nebraska

Lynchův syndrom

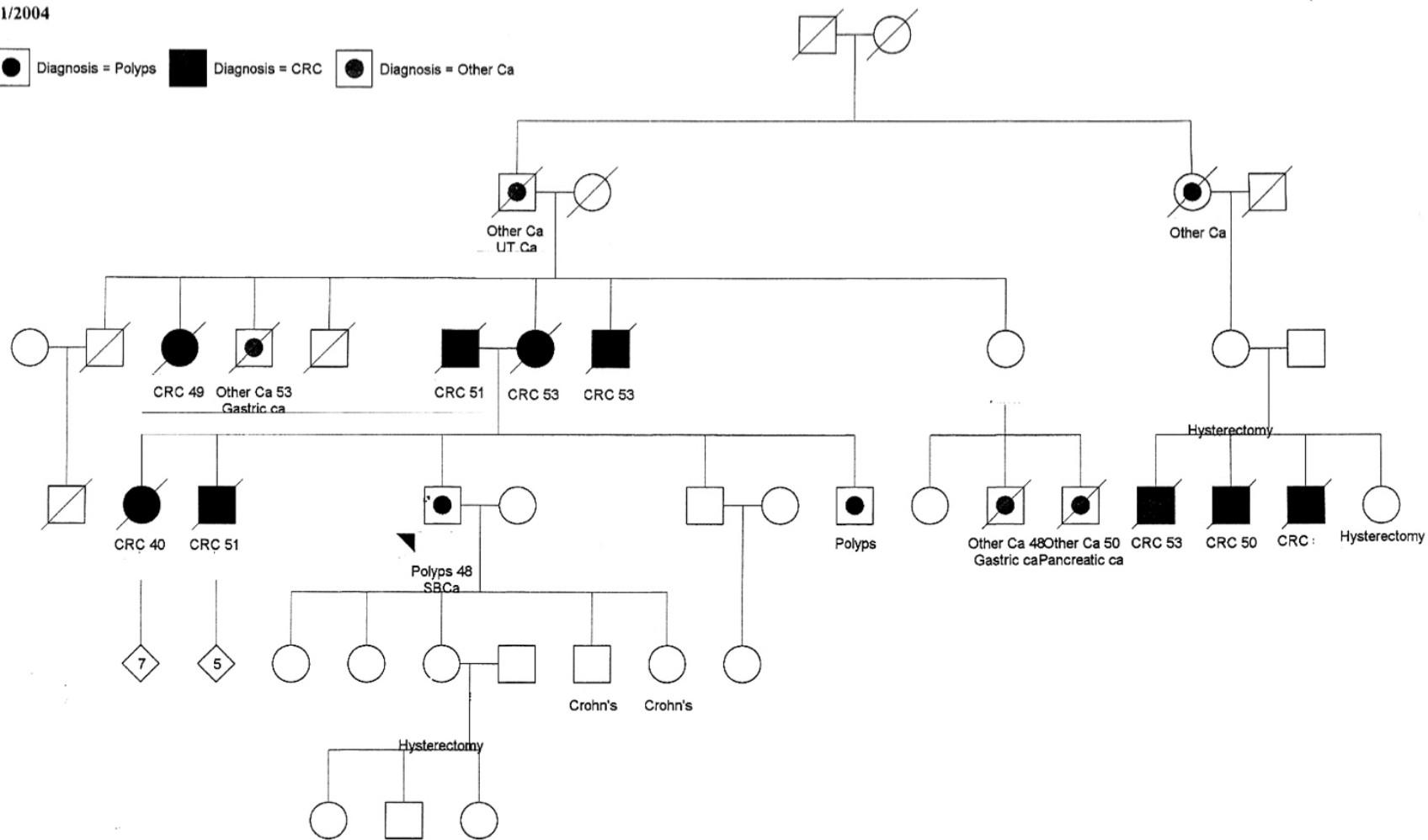
- nejčastější vrozená predispozice k Ca kolorekta
- vysoká penetrance, AD typ dedičnosti
- cca 2-5% ze všech nádorů tlustého střeva
- 28-75% riziko vzniku kolorektálního Ca u mužů,
24-52% riziko vzniku u žen
- riziko dalších nádorů: Ca endometria a vaječnicků u žen,
Ca žaludku, urotraktu, hepatobiliárního systému, tenkého
střeva, nádory mozku

Lynchův syndrom

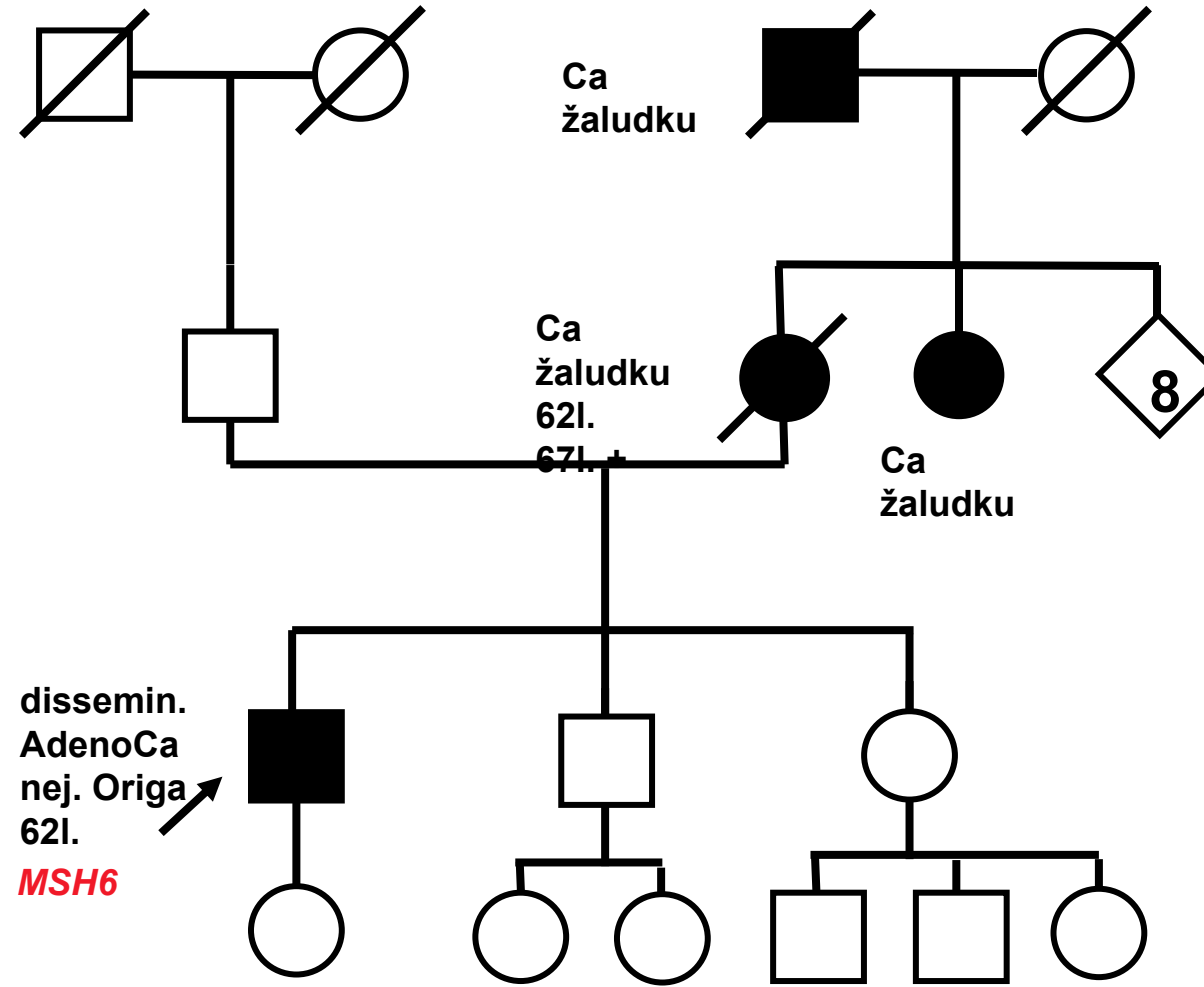


11/11/2004

● Diagnosis = Polyps ■ Diagnosis = CRC ● Diagnosis = Other Ca

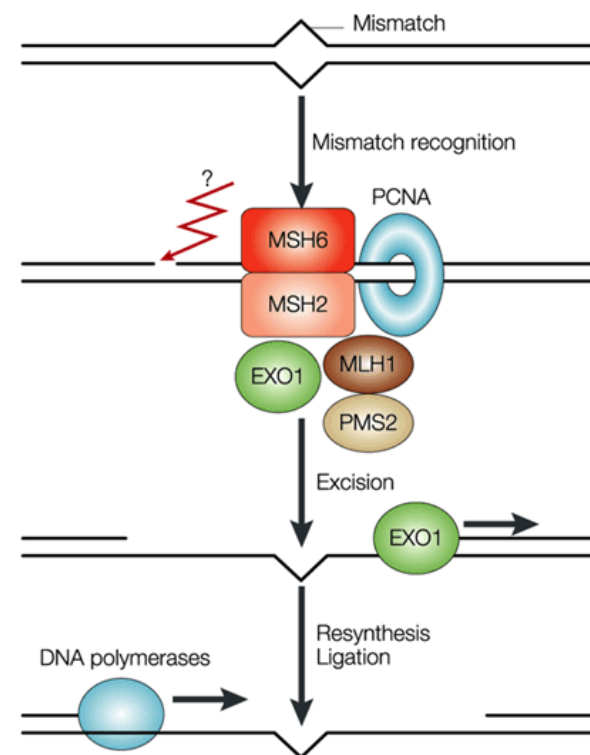


Rodokmen



Geny *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*

- mismatch repair geny
- systém odpovědný za genetickou stabilitu u prokaryotů i eukaryotů
- rozeznání chybně zařazených nukleotidů, excize a následná oprava DNA polymerázou



Nature Reviews | Immunology

Indikace k vyšetření genů *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*

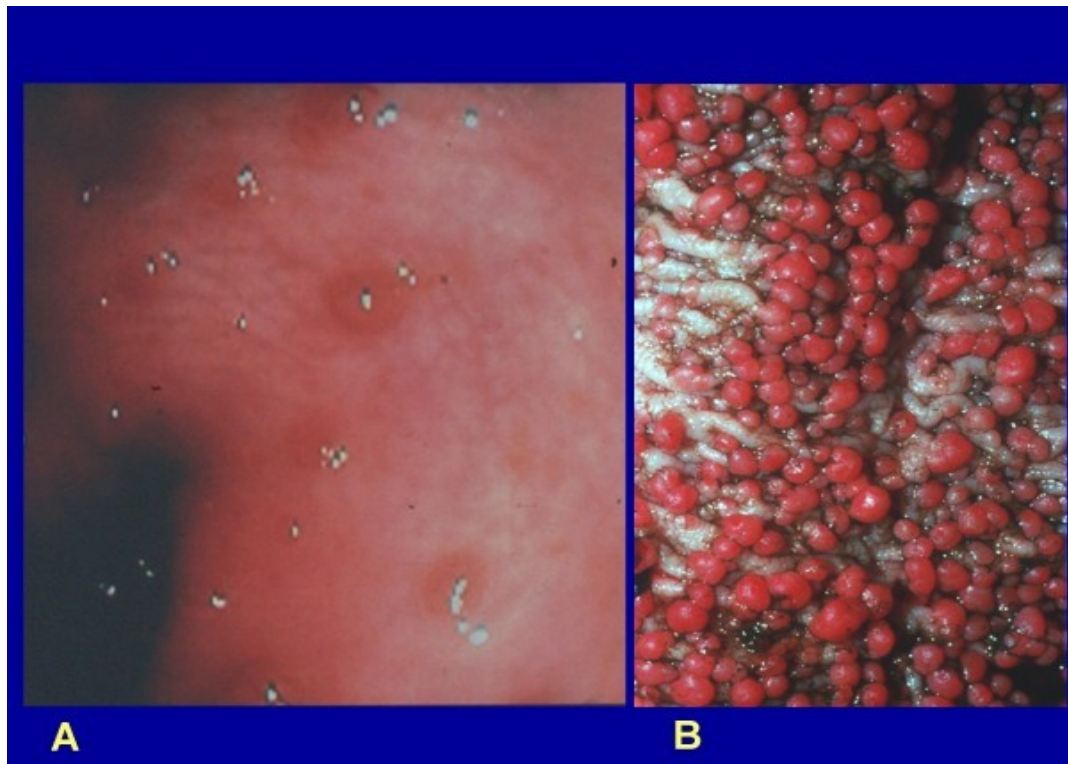
Amsterdamská kritéria I/II

- v rodině jsou alespoň tři příbuzní s karcinomem tlustého střeva (případně s jiným karcinomem sdruženým s HNPCC), jeden z nich je příbuzný prvního stupně ostatních dvou
- jsou postiženy alespoň 2 generace
- alespoň jeden nemocný byl mladší 50 let v době diagnózy
- nádor byl ověřen patologem
- byla vyloučena familiární adenomatosní polyposa

Dispenzarizace asymptomatických nosičů mutace

- celkové fyzikální vyšetření specialistou 1x ročně
- koloskopie 1x za 2 roky od 20 let věku, případně o 10 let dříve než záchyt u nejmladšího postiženého příbuzného
- u žen gynekologické vyšetření 1x ročně od 18 let věku, transvaginální USG + CA125 1x ročně od 20 let věku, 2x ročně od 35 let věku
- aspirační biopsie endometria 1x ročně od 30 let věku
- USG břicha 1x ročně od 30 let věku
- M+S 1x ročně od 30 let věku
- gastroskopie 1x za 3-4 roky od 35 let věku
- další dle zvážení ošetřujícího onkologa

Familiární adenomatózní polypóza



Menzel, 1721:
Mnohočetné kolorektální
polypoidní leze

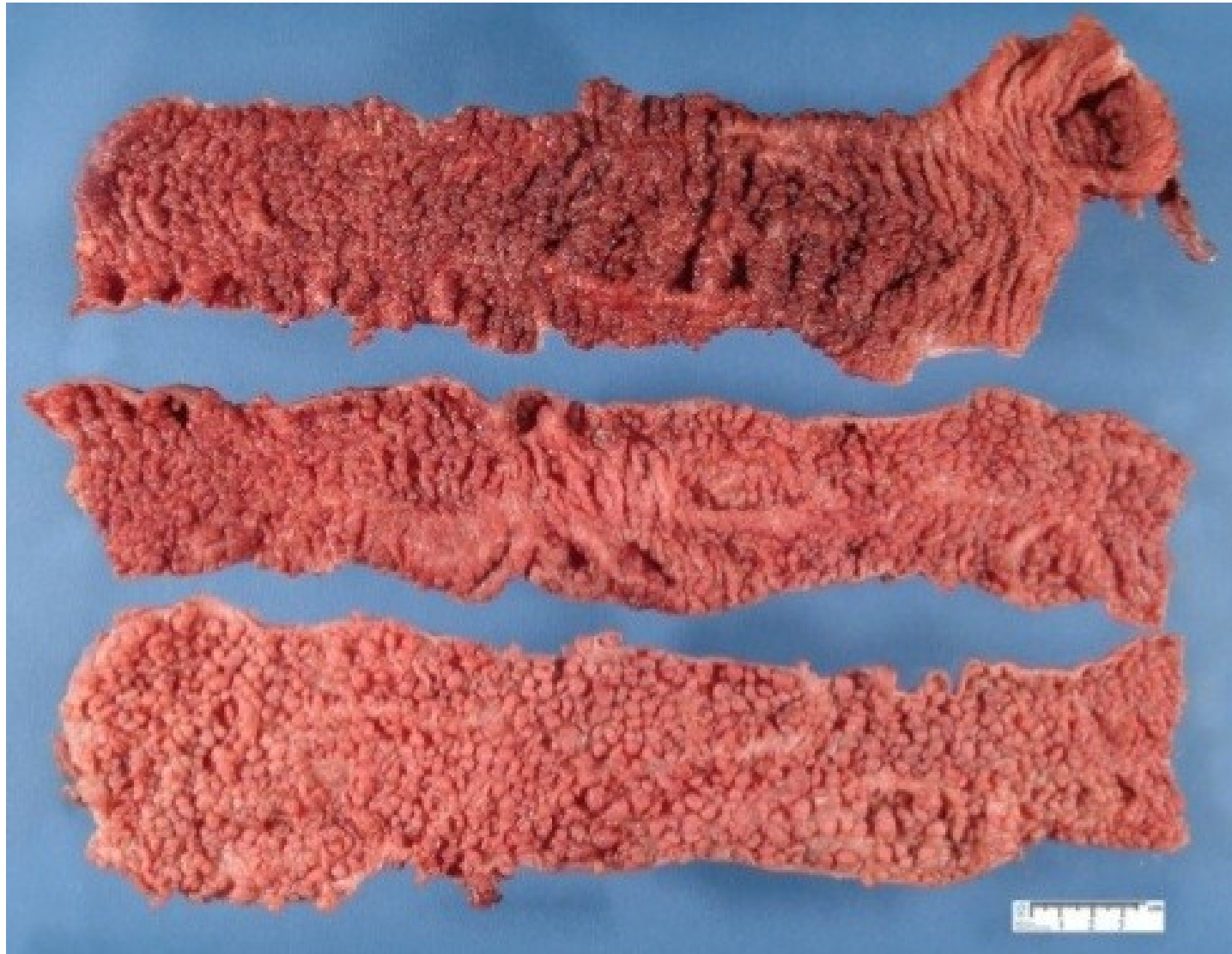
Corvisart, 1824:
Hypertrofické rýsy ve
vzorku 22-ročného muže
s více než 20 „výstupky“
colon ascendens

Lockhart-Mummery,
Dukes, 1925, Lancet:
„Cancer and heredity“

Endoskopický nálezn při APC

Familiární adenomatosní polyposa

- výskyt více než 100 adenomatózních polypů tlustého střeva (nebo méně v mladším věku)
- počátek tvorby polypů kolem 15 roku věku, ve 35 letech 95% osob
- vysoké riziko onemocnění kolorektálním Ca, často vícečetným, ve velmi mladém věku
- **penetrance onemocnění 100% do 50 let věku !!!**
- Gen APC - klasická/atenuovaná forma (AD),
Gen MAP (MYH-asociovaná polyposa) (AR)
- další asociované malignity (desmoidní tumory, hepatoblastom)

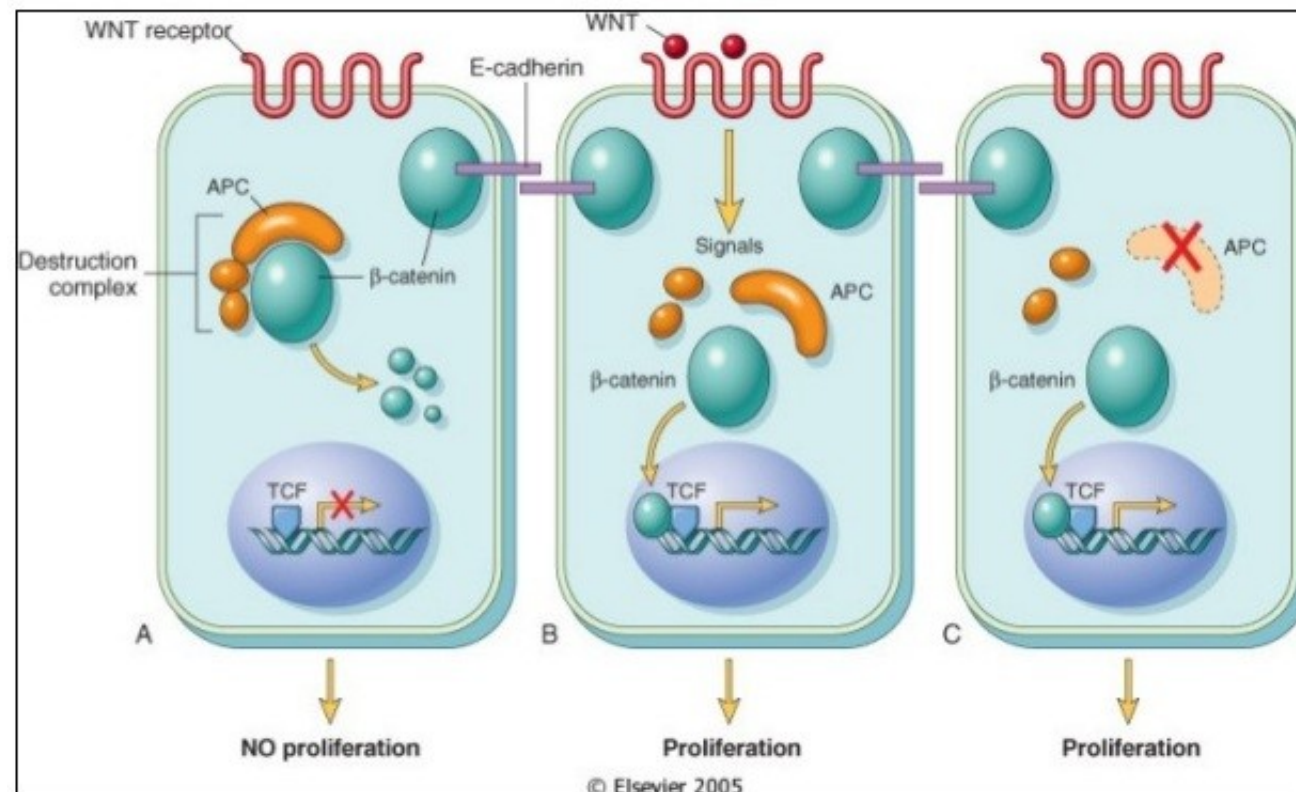


Makroskopický nále z vzorku colon postiženého APC

Gen APC

- tumor-supresorový gen
- inhibice Wnt/ beta-kaateninové signální dráhy

- hraje roli v **buněčné adhesi, migraci, segregaci chromosomů, apoptóze** a diferenciaci neuronů



Indikace k vyšetření genu APC

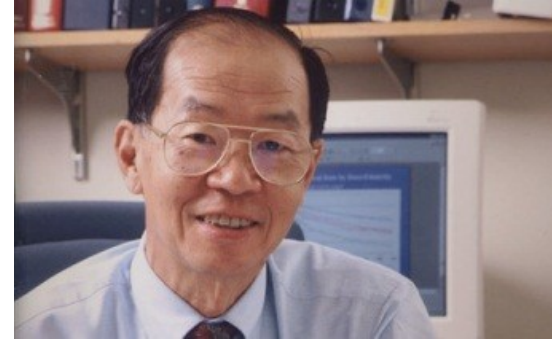
- všechny formy difuzní střevní adenomatosní polyposy
- prediktivní testování možné v jakémkoliv, i v dětském věku!
- při podezření na FAP by měli všichni příbuzní prvního stupně podstoupit koloskopii již při klinické diagnostice (rodiče, sourozenci, děti od 10 do 15 let sigmoideoskopie)

Dispenzarizace nosičů mutací APC genu

- sigmoideoskopie každé 1-2 roky od 10-12 let, po záchytu polypů dále kolonoskopie
- při zjištění těžkého stupně polypózy nebo těžké dysplázie zvážit totální kolektomii nebo proktokolektomii
- gastroduodenoskopie od 25 let dle klin. stadia
- USG vyšetření břicha 1x ročně v prvních 10 letech života jako screening hepatoblastomu
- další viz supplementum klin. onkologie

Syndrom Li-Fraumeni

*Joseph F., Fraumeni, Jr., MD. *1933 -*



Frederick Pei Li, MD. 1940 - 2015

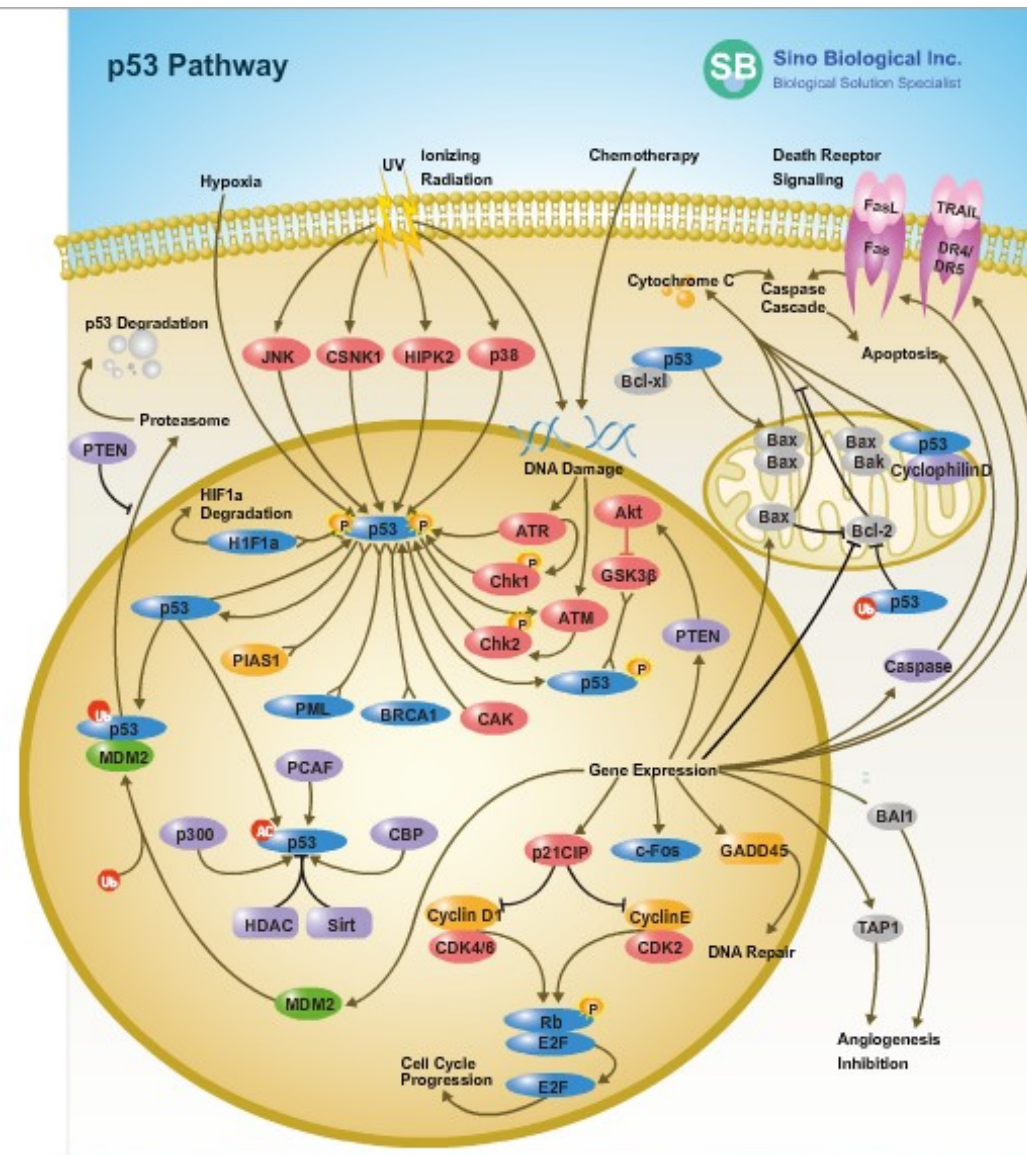
„Sarkomy měkkých tkání, karcinom prsu a jiné novotvary. Familiární syndrom?“ Ann Intern Med 1969

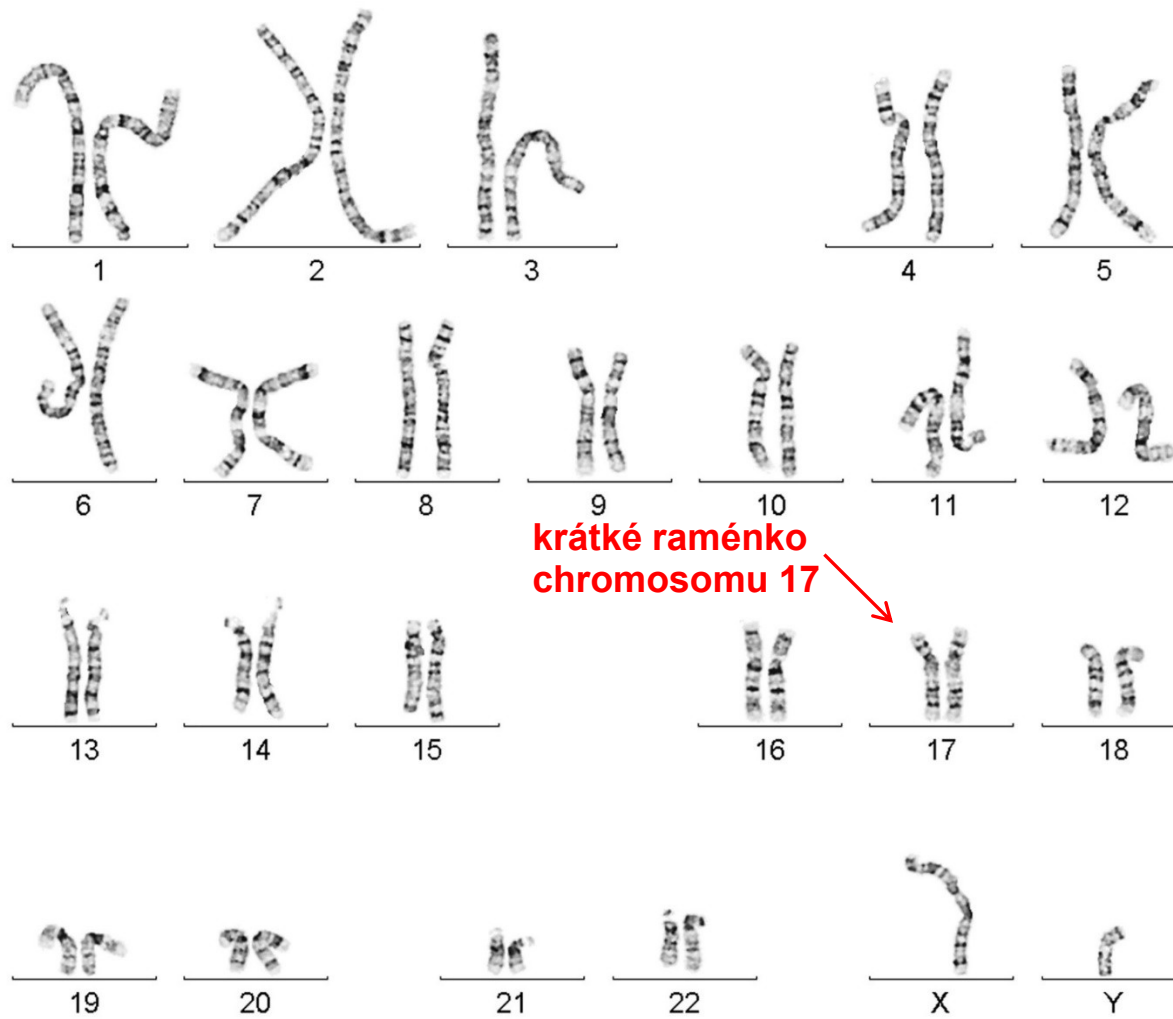
Syndrom Li-Fraumeni

- vzácný **autozomálně dominantní** syndrom dědičné predispozice k nádorům, kdy 50 % jedinců s LFS onemocní nádorem do 40 let věku a 90 % pak do 60 let věku
- 77% malignit je těchto šesti typů: karcinom prsu, sarkomy měkkých tkání, osteosarkom, mozkové nádory, nádory kůry nadledvinek, **leukemie**
- zvýšená četnost i jiných malignit
- klasická forma (mutace v genu *tp53*)
Li-Fraumeni-like syndrom (mutace v genu *CHEK2*)

Gen *TP53*

- „strážce genomu“
- transkripční faktor reagující na různé formy buněčného stresu
- reguluje cílové geny, které indukují zástavu buněčného cyklu, apoptózu, opravu DNA, „stárnutí“ buněk či změny v metabolismu
- ovlivněn řadou up- a downstream genů





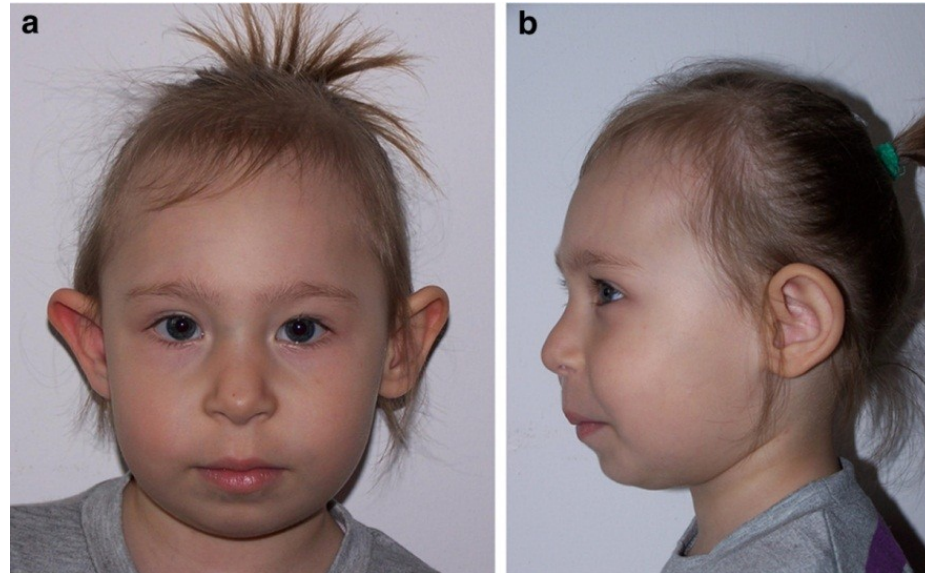
Vybrané dysmorfické syndromy spojené se zvýšeným rizikem malignit

Syndrom	Gen	Asociované neoplazie
Sotosův syndrom	<i>NSD1</i>	leukémie, lymfomy
Fanconiho anemie	<i>FANCA, FANCC, FANCD</i> a další	hematologické malignity (MDS, leukemie)
Ataxia teleangiectasia	<i>ATM</i>	lymfocytární leukemie, lymfomy dětského věku
Nijmegen Breakage Syndrom	<i>NBN</i>	lymfomy (Burkittův lymfom, DLBCL) Ca prsu
Bloomův syndrom	<i>BLM</i>	Non-Hodginské lymfomy, Ca prsu

Sotosův syndrom

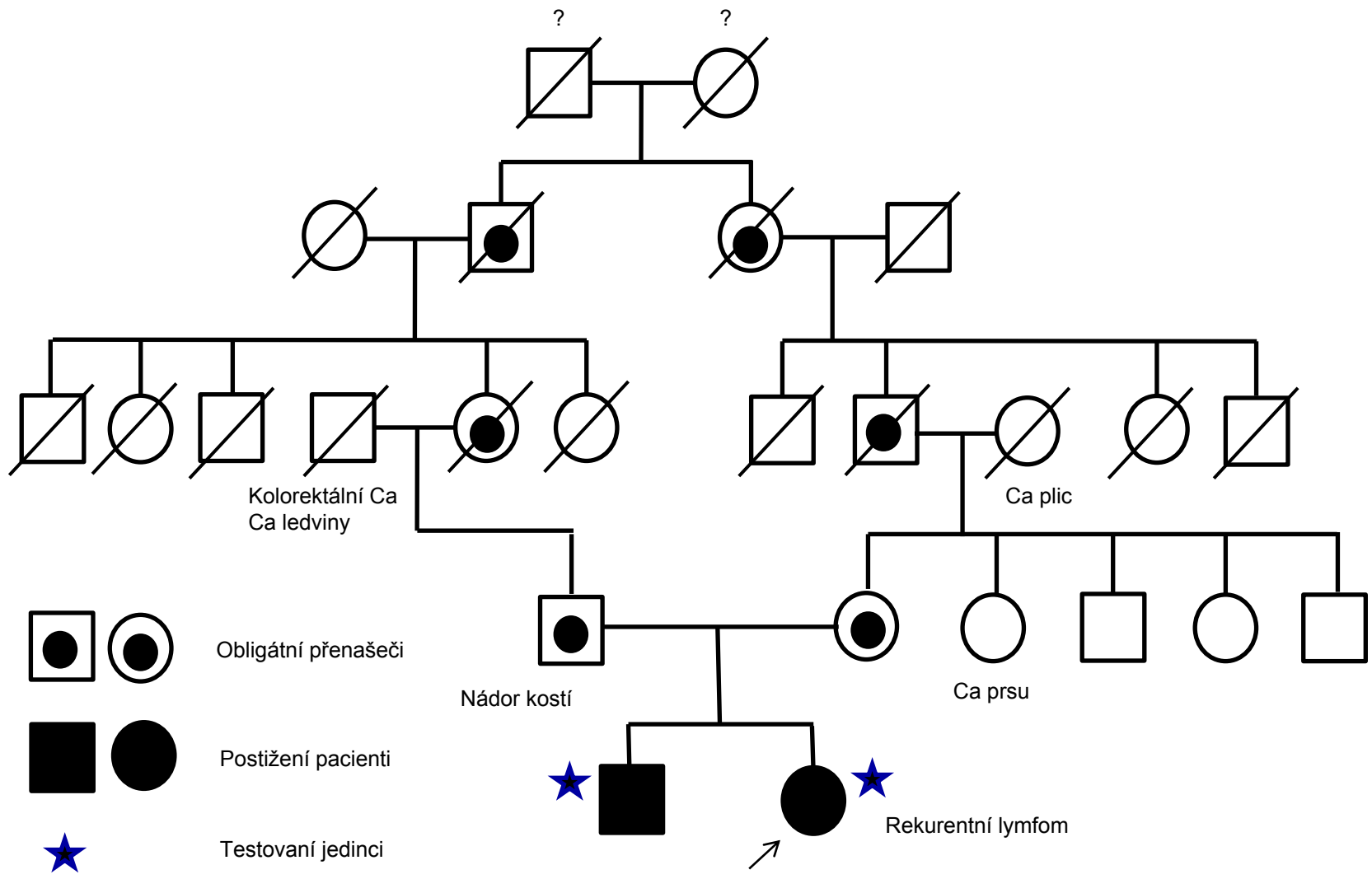


Nijmegen Breakage Syndrom



Bloomův syndrom





MUNI
MED