

Genetické vyšetření a genetické poradenství u onkologických onemocnění

Genetické vyšetření v onkologii

- **poradenství**
- **cytogenetika**
- **molekulární cytogenetika**
- **molekulární genetika**

Genetické vyšetření v onkologii

- **diagnostika**
- **zařazení do stupně závažnosti - adekvátní terapeutický protokol**
- **monitorování**
- **sledování minimální residuální choroby**
- **prediktivní testování**
- **prevence**

Onkogenetická vyšetření

**vyšetření lymfocytů periferní krve,
kostní dřeně, nádorové tkáně**

- **Cytogenetická - klasická
cytogenetika**
- **molekulárně cytogenetická -
FISH, mFISH, SKY, CGH**
- **molekulárně genetiká - DNA a
RNA analýza**

Genetické poradenství u onkologických onemocnění

**genetické souvislosti
hereditární a familiární výskyt
molekulárně genetická vyš.
presymptomatické testování
preventivní programy**

Nádorové onemocnění - genetické souvislosti

- **1-10% hereditární nádorová predispozice – germinální mutace v tumor supresorových či mismatch repair genech**
- **10% familiární formy – kumulace nádorových onemocnění v rodině, není definován typ dědičnosti, vnímavé geny + zevní faktory**
- **80-90% sporadická nádorová onemocnění**

Familiární výskyt

- **2 a více případů v rodině u příbuzných 1. a 2. stupně**
- **výskyt v pozdějším věku**
- **nejasná dědičnost (náhodný výskyt, vliv zevního prostředí, genetické faktory - geny s nízkou penetrancí, polygenní dědičnost)**

Hereditární výskyt

- **2 a více případů v rodině u příbuzných 1. a 2. stupně**
- **časný výskyt**
- **autosomálně dominantní obraz dědičnosti**

Cíl genetického poradenství

- **Genealogie- kolik příbuzných v rodině, věk v době dg., typická kombinace nádorů**
- **Jedná se v rodině o v.s. hereditární predispozici?**
- **Vytipovat osoby v riziku**
- **Zajištění molekulárně genetického vyšetření dle možností**
- **Určení osob v rodině ,které predispozici získaly**
- **Ve spolupráci s dalšími klinickými obory zajistit primární a sekundární prevenci u rizikových osob**

Suspekce na hereditární nádorovou predispozici

- příbuzní I. a II. stupně se stejným typem tumoru
- kombinace určitých typů nádorů u blízkých příbuzných (ca prsu a ovaria, kolorektální ca a ca endometria)
- 2 členové rodiny s identickým vzácným tumorem (ca štítné žlázy)
- neobvykle časný výskyt tumorů
- bilaterální tumor v párových orgánech
- synchronní či metachronní tumory, nádorové duplicity

Molekulárně genetické vyšetření

- **standardní protokolární postupy**
- **k vyšetření je nutná DNA od nemocného v rodině**
- **před vyšetřením vždy informovaný souhlas**
- **vyšetření je podmíněno genetickým poradenstvím**
- **od testování může pacient kdykoli odstoupit či odmítnout znát výsledek**
- **pokud není mutace u nemocného nalezena, neznamená to, že je hereditární forma v rodině vyloučena**
- **vhodná spolupráce s psychologem**

DNA vyšetření v ČR

- **Ca prsu a ovaria (BRCA I, II)**
- **Lynchův syndrom (HNPCC) (MMR geny, MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MLH6 - reparační)**
- **FAP (gen APC 5q)**
- **Li Fraumeni syndrom - p53 gen**
- **Von Hippel Lindau (VHL gen - 3p)**
- **MEN 1 a 2 (Ret onkogen)**
- **Retinoblastiom - některé formy (Rb gen)**
- **Neurofibromatosa - gen NFI, II**
- **Wilms tumor(WT1 gen)**

Prediktivní testování

- **Možné pouze při nálezu mutace v rodině (u nemocného)**
- **od 18 let(výjimka- FAP,MEN,VHL,Rb,NF-tam kde lze nabídnout prevenci již u dětí)**
- **Zcela dobrovolné**
- **Genetická konzultace před testem- význam testování, informovaný souhlas,následné informace**
- **Genetická konzultace po testu- sdělení výsledku, vyplývajících rizik,možnosti prevence(sledování, operace, chemoprevence)**
- **Předání kontaktu na pracoviště(odborné lékaře) zajišťující preventivní sledování, včetně psychologa**

Problémy

- **etické: vzniku nádoru neumíme zabránit**
- **u nosičů celoživotní riziko kolem 80%**
- **u některých typů prevence obtížná (Li-Fraumeni syndrom)**
- **psychologické: vyrovnání se s vysokým rizikem**
- **rozdělení rodiny- zdraví x nemocní**
- **50% riziko přenosu na děti**
- **sociální: riziko diskriminace pojišťoven, zaměstnavatele**
- **nízká informovanost i lékařské veřejnosti**

Primární prevence

- **Omezit škodliviny - zákaz kouření, minimálně alkohol, u GIT zákaz alkoholu**
- **strava s omezením tuků, masa, kořeněných jídel, uzenin**
- **dostatek vlákniny, minimálně 4 -5 dávek ovoce a zeleniny denně**
- **prevence stresu**
- **prevence nadměrného slunění**
- **pravidlená přiměřená fyzická aktivita**

Sekundární prevence

- Cíleně podle onemocnění
- Komplexní sledování
- Zobrazovací vyšetření - UZ, MRI, CT, endoskopie...
- Klinické sledování
- Preventivní léčba
- Preventivní operace

Retinoblastom

RB1 gen

- retinoblastom je nejčastějším maligním nádorem oka v dětském věku incidence je 1 na 20 000
- . nádor vzniká z primitivních buněk sítnice a v 90% se manifestuje do 5. roku věku

Hereditární forma tu prsu/ovarií

- Asi 80% případů s hereditární formou je způsobeno zárodečnou mutací v genech BRCA 1 a 2
- Celoživotní riziko onemocnění pro nosiče mutace BRCA1 je 85% pro tu prsu, 60 % pro tu vaječníku, 4x zvýšené riziko pro tu kolorekta, 3x vyšší riziko pro tu prostaty
- BRCA2 - 85% tu prsu, 20% tu ovaria,

Sekundární prevence

Ca prsu a ovaria

- **samovyšetřování od 20 let po skončení menstruace**
- **pravidlené gynekologické kontroly**
- **kontroly prsou lékařem 1x ročně od 20 let**
- **UZ prsou později mamografie - od 20-30 let každoročně**
- **tumormarkery od 20-30 1x ročně, později 1x za 1/2 roku**
- **gynekologické vyšetření + vaginální UZ**
- **další vyšetření - , okultní krvácení, koloskopie..**

Lynchův syndrom

- AD dědičná forma tu kolorekta
- Malé množství polypů
- Častý výskyt metachronních a synchronních tu
- Od roku 1992 objeveno 5 genů, které patří do skupiny mutátorových genů (MMR), opravujících chyby v DNA - MLH1 (3p21), MSH2 (2p16), MSH6 (2p16), PMS1 (2q31), PMS2 (7p22)
- Riziko tu kolorekta 75%
- Riziko tu endometria u žen 40-60%
- Zvýšené riziko tu ovaria, žaludku, tenkého střeva, močového a hepatobiliárního systému, mozku

Familární adenomatosní polypóza FAP

- AD dědičné onemocnění, zodpovídá za cca 1% kolorektálních karcinomů
- Gen APC (5q)
- Mnohočetné polypy v distální oblasti tlustého střeva a rekta již od dospívání, mohou být i v tenkém střevě a žaludku
- Může být zvýšené riziko jiných nádorů
- Screening od 10-12 let - sigmoidoskopie ročně, od 20 let kolonoskopie
- DNA vyšetření od dětství

Sekundární prevence

HNPCC - hereditární nepolyposní ca colorecta

FAP - familiární adenomatosní polyposa

- koloskopie po 1-2 letech od 20-25 let
- gastroduodenoskopie od 30 let po 1-2 letech
- gynekol. vyšetření včetně vaginálního UZ každoročně od 25 let
- okultní krvácení každoročně
- gastroenterologická dispenzarizace
- další vyšetření - mamologie, UZ břišních orgánů..

Von Hippel Lindau syndrom VHL

- AD dědičná systémová porucha vedoucí ke vzniku hemangioblastomů retiny, CNS a vysokému riziku vzniku nádorů ledvin, pheochromocytomů a nádorů slinivky
- VHL gen je tumor supresorový, lokalizace 3p
- Testování je u podezření na syndrom možné již od dětství

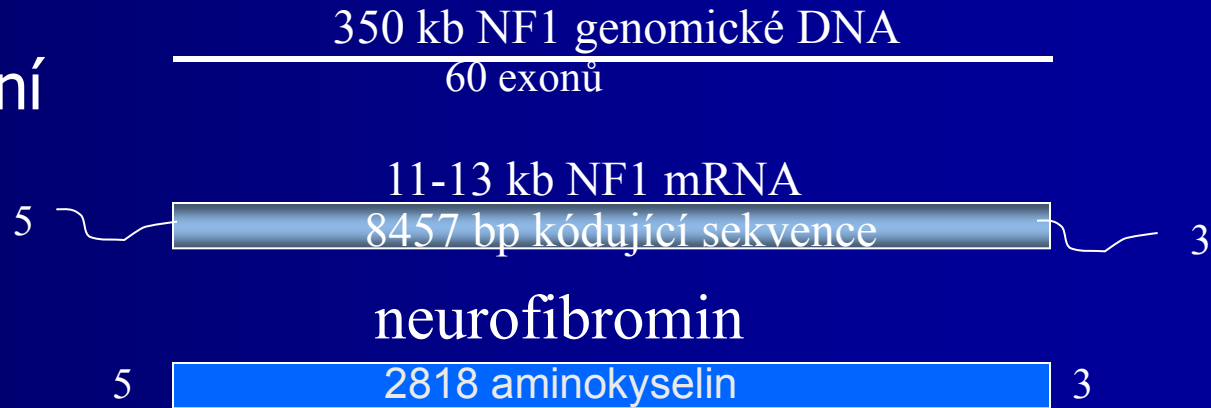
Sekundární prevence

Von Hippel- Lindau syndrom

- **oční od dětství**
- **neurologie**
- **UZ ledvin**
- **UZ břišních orgánů**
- **zobrazovací metody CNS - MRI, CT...**

Neurofibromatosa typ I

Autozomálně dominantní
Frekvence 1: 3000
Lokus 17q



Tumorsupresorový protein

Neurofibromatosa typ II

- Lok. 22q12.2 (schwanomin, merlin)
- Centrální typ neurofibromatózy
- Neurinom acustiku
- Unilaterální/bilaterální vestibulární schwanomy
- Meningeomy, gliomy, schwanomy
- Juvenilní zadní subkapsulární lentikulární opacity/juvenilní kortikální katarakta

Sekundární prevence

Neurofibromatosa I a II

- **neurologie**
- **oční**
- **kožní**
- **zobrazovací metody CT, MR I CNS,**
- **ORL....**

Prekoncepční poradenství

- **Plánování těhotenství**
- **Získané chrom. aberace**
- **Rizikové těhotenství**
- **Prenatální sledování**
- **Kryokonzervace gamet**
- **Reprodukční obtíže - asistovaná reprodukce**