

Dědičnost nádorů prsu a vaječnicků

Nádorová onemocnění prsu i vaječnicků se ve většině případů (v 90 %) vyskytují sporadicky (ojediněle) ve vyšším věku (nad 50 let). Pro každou ženu platí celoživotní riziko 6-7% nebo 1 z 14-16, že by během svého života mohla onemocnět nádorem prsu, a riziko 1-2%, nebo 1-2 ze 100, že by mohla onemocnět nádorem vaječnicků. Jelikož nádory jsou tak častým onemocněním, není neobvyklé, že se v některých rodinách mohou vyskytnout u více než jednoho člena rodiny. Mohou vzniknout díky náhodné změně, společným podmínkám životního prostředí nebo díky podobnému životnímu stylu v rodině.

Jen u asi 5-10% případů se může jednat o **dědičnou formu**, kdy se nádory prsu a vaječnicků vyskytují ve dvou i více generacích po sobě u blízkých příbuzných v nižším věku (častěji pod 50 let). To jsou případy vzácné a mohou být způsobené změnou (mutací) v genu. Geny jsou obsaženy v každé buňce našeho těla a nesou informace o jednotlivých vlastnostech a funkcích našeho organismu. Změna v genu se potom předává z generace na generaci (s rizikem 50% pro potomky bez rozdílu pohlaví) a může vytvářet u jedince náchyllost k nádorovému onemocnění určitého typu.

Pro nádorové onemocnění prsou a vaječnicků jsou dnes známy dva geny, **BRCA1** a **BRCA2**, které mohou být příčinou dědičného výskytu nádorů prsu a vaječnicků v rodině. Pomocí genetického testování je možné zjistit, zda má žena vyšší riziko onemocnění nádorem prsu nebo vaječnicků v budoucnu. Ne všechny ženy s poruchou genu BRCA1 nebo BRCA2 onemocní během svého života nádorem prsu nebo vaječnicků. Ženy s poruchou genu BRCA1 mají asi 65-85% riziko onemocnění nádorem prsu a 39 – 65% riziko onemocnění nádorem vaječnicků. Ženy s poruchou genu BRCA2 mají asi 45-85% riziko onemocnění nádorem prsu a 11-37% riziko onemocnění nádorem vaječnicků. U nosičů a nosiček mutací mohou být zvýšená rizika i jiných nádorů.

Je možné provést vyšetření těchto genů z krve nejdříve u pacientky s nádorovým onemocněním. Pokud se najde nějaká změna v genu u pacientky, je možné stejnou změnu hledat i u příbuzných v riziku a zjistit, zda i oni zdědili tuto změnu, či nikoli, je-li tedy jejich riziko vzniku nádorového onemocnění během života vysoké, nebo stejné nebo jen mírně zvýšené než u ostatní populace. V případě vysokého rizika je vhodné intenzivní preventivní sledování. Ne ve všech případech je však molekulárně genetické vyšetření schopno přinést jasnou odpověď na příčinu nádorů v rodině. Negativní výsledek testování u pacientky nemůže dědičnou příčinu onemocnění vyloučit.

[Informace pro ženy - nosičky mutace v BRCA1 a BRCA2 genu](#)

Ačkoliv jsou nádorová onemocnění častá, v některých rodinách je velmi vysoké riziko onemocnění. Je to díky predispozici, která je způsobena dědičným faktorem přenášeným z generace na generaci. Ve vaší rodině je přenášen dědičný faktor, *poškozený BRCA1 nebo BRCA2 gen*, který je příčinou toho, že se nádor vyskytl u více členů rodiny. Rodiny s poškozeným BRCA1 nebo BRCA2 genem mají tyto rysy rodinné anamnézy:

- nádory prsu se objevují u žen v mladém věku (před menopauzou)
- vyskytují se zde nádory vaječnicků
- u někoho v rodině se mohou vyskytnout dva i více nezávislých nádorů (např. dva nádory prsu u stejné osoby)
- mohou se vyskytnout i nádory střeva, slinivky a u mužů prostaty i prsu

Pokusíme se vám vysvětlit, proč tomu tak je a jak je možné vzniku nádorů předcházet.

Co je to poškozený BRCA1 a BRCA2 gen?

Co je to vlastně gen. V jádře každé naší buňky je uloženo dlouhé vlákno DNA, jehož jednotlivé úseky jsou nositeli zakódované informace pro naše vlastnosti. Tyto úseky se nazývají geny. Můžeme si je představit jako korálky na šňůrce. Každý korálek kóduje nějakou bílkovinu, a ta zastává v buňce určitou funkci. V každé buňce máme dvě vlákna DNA, jedno od naší matky a druhé od našeho otce. Takže každý gen je vlastně v páru a oba dva dohromady rozhodují např. jaká bude naše barva vlasů nebo očí. Takových genů jsou stovky tisíc a všechny dohromady určují, jak budeme vypadat a vytvářejí naši jedinečnost.

Někdy dojde k utvoření chyby v DNA v určitém genu. Například někdo z nás se může narodit s jedním BRCA1 nebo BRCA2 genem poškozeným. Tuto chybu mohl zdědit buď od otce nebo od matky. Jedna kopie genu tedy nefunguje dobře, druhá kopie od druhého rodiče je v pořádku a stačí k normální funkci buňky. Pokud však dojde k poškození i druhé kopie genu v některé buňce těla, např. v prsní žláze, přestane v této buňce gen fungovat úplně. Jelikož tento gen reguluje dělení buněk, porucha jeho funkce má za následek nádorové bujení.

Jaké je riziko, že člověk s poškozeným genem BRCA1 nebo BRCA2 onemocní nádorem?

Toto riziko často vyjadřujeme jako celoživotní riziko. Je to riziko, že člověk onemocní během svého života do 85 let. Není to tedy riziko, že člověk onemocní nyní nebo příští rok.

Tak, jak pokračují studie genu BRCA1 a BRCA2, upřesňují se i rizika možného onemocnění. Nejčastější nádor, který se u přenašeček poškozeného BRCA1 a BRCA2 genu vyskytuje, je nádor prsu.

Celoživotní riziko onemocnění nádorem prsu je pro přenašečku poškozeného genu 60-85%, což je až 10x větší riziko než má ostatní populace. Dále mají ženy vyšší riziko nádorů vaječníků, celoživotní riziko je 39-65%, což je až 30x více než má ostatní populace v případě mutace v BRCA1 genu. Ženy s mutací v BRCA2 genu mají celoživotní riziko nádoru vaječníků 11-37%, což je až 10x více než má ostatní populace. Všimněte si, že riziko onemocnění nádorem není 100%. Je možné, že mnohé ženy vůbec během svého života ne onemocní, i když mají poškozený gen BRCA1 nebo BRCA2. Stejně tak je možné, že žena bez poškozeného BRCA1 nebo BRCA2 genu onemocní nádorem prsu. Rozdíl je jen ve výši rizika.

Člověk s poškozeným BRCA1 genem má ovšem vyšší riziko onemocnění i jiným typem nádorů. V některých studiích se prokázalo, že je vyšší riziko nádoru tlustého střeva. Toto riziko je však mnohem menší než pro nádory prsu nebo vaječniku a nádory tlustého střeva vznikají ve vyšším věku. Pro muže je také mírně zvýšené riziko nádorů prostaty. V případě mutace v BRCA2 genu je vyšší i riziko nádoru slinivky, žaludku, žlučových cest, melanomu. Muži mají také vyšší riziko onemocnět nádorem prsu (asi 6%).

Pro nositele poškozeného BRCA1 genu je možné onemocnět více než jedním nádorem.

Jak může být nádor zjištěn brzy?

Ačkoliv nemáme žádné možnosti odstranit riziko, můžeme pomocí pečlivého sledování rizikových osob zachytit nádor včas, kdy je dobře léčitelný. Lékařská doporučení budou záviset na vašem věku a typu nádorů vyskytujících se v rodině a na vašich ostatních nemocích. Je velice důležité, abyste si našli lékaře, kteří vám budou vyhovovat a kterým budete důvěřovat. Péče o vás by měla být prováděna specialisty např. **onkologem, gynekologem**, někdy i specialistou chirurgem, gastroenterologem aj.

Jakým způsobem můžeme hledat první známky nádoru prsu?

- samovyšetřováním prsou pravidelně každý měsíc počínaje 18 rokem věku
- vyšetřením prsou klinikem dvakrát ročně počínaje 20-25 rokem věku včetně ultrazvuku
- vyšetřením mamogramem (rtg prsou) ve věku 25 let, dále dle určení radiologa
- magnetická rezonance prsů od 25 let ročně

Je potřeba se domluvit s vaším lékařem o neefektivnějším způsobu sledování.

Jakým způsobem můžeme hledat první známky nádoru vaječníků?

- vyšetření gynekologem dvakrát ročně
- transvaginální ultrazvuk dvakrát ročně
- společně s ultrazvukem odběr krve na nádorový marker CA-125

Prodiskutujte s vaším gynekologem neoptimálnější sledování. Pokud nemá možnost vaginálního ultrazvuku, měl by vás odeslat na příslušné pracoviště. Žádná z těchto metod není stoprocentní pro detekci nádorů vaječníků, ale v této době nemáme lepších metod.

Jaká vyšetření provádět kvůli jiným typům nádorů

Pro vyhledávání nádorů tlustého střeva

- test krve ve stolici ročně
- kolonoskopie ve věku 45 let a později ve 3-5 letých intervalech

Pro vyhledávání nádorů prostaty

- kontrolní vyšetření prostaty od věku 40 let pravidelně jednou ročně, u mužů jsou důležité i UZ prsů ročně

Další rizika:

ultrazvuk břišních orgánů ročně

gastroskopie u nosičů BRCA2 po 3-5 letech

kožní, oční kontroly ročně

Co mohu dělat pro předcházení nádorům

Zatím ještě nejsme schopni opravit poškozený gen. Je však možné upravit svůj životní styl tak, aby se snížili riziko vzniku nádorů. I u osoby s poškozeným genem BRCA1 nebo BRCA2 hraje při vzniku nádoru velký vliv způsob života a expozice škodlivinám. Každý člověk by měl dodržovat určité zásady správné životosprávy:

- dobrá strava bohatá na ovoce a zeleninu s dostatkem vápníku
- omezení množství tuků ve stravě, snížení spotřeby masa

- vyloučit kouření
- alkohol pouze občas nebo úplně vyřadit
- pravidelné cvičení
- omezit stres
- ochrana před slunečním zářením

Probíhají studie, které se snaží zjistit, zda určité léky nemohou snížit riziko vzniku nádoru u osob s poruchou BRCA1 a BRCA2.

Jedním z nich je Tamoxifen, který se již nyní používá ke snížení rizika sekundárního nádoru prsu. Tamoxifen je možné používat k prevenci nádorů prsu u zdravých žen s poruchou především BRCA2 genu. O jeho použití rozhoduje onkolog.

Hormonální antikoncepce snižuje riziko vzniku nádoru vaječníků v populaci. Neexistuje jednotný názor na to, zda může zvýšit riziko nádoru prsu u žen. Ženy s mutací v genu BRCA1/2 užívají hormonální antikoncepci s maximální opatrností.

Více agresivní postup je preventivní odstranění prsní žlázy, než se nádor prsu vyvine. Nazývá se profylaktická mastektomie. Stejně i zdravé vaječnky a vejcovody mohou být preventivně odstraněny. Tento zákrok se nazývá profylaktická adnexectomie. Tyto chirurgické zákroky sice mohou snížit riziko vzniku nádoru, ale ne stoprocentně. Určité malé riziko ženě zůstává (1-5%). Rozhodnutí, zda podstoupit preventivní operaci, by mělo být provedeno po podrobné diskusi s chirurgem, plastickým chirurgem a/ nebo s gynekologem.

Ženy, které byly již léčeny pro nádor prsu, se mohou také rozhodnout pro preventivní operaci. U nich se rozhodnutí řídí také stadiem jejich choroby a jinými faktory. Měly by toto rozhodnutí diskutovat s onkologem i s radioterapeutem.

Pro některé ženy je preventivní operace nejlepším řešením, pro některé ženy nikoliv. Jedná se o osobní rozhodnutí na základě diskuse s uvedenými odborníky. Jako u každé operace je nutno počítat s určitým rizikem a zvážit i dlouhodobé důsledky operace.

Jaké je riziko, že moje děti mohou zdědit poškozený BRCA1 nebo BRCA2 gen?

Pokud jste nositelem poškozeného BRCA1 nebo BRCA2 genu, vaše děti mají 50% šanci tento poškozený gen zdědit (1:1). Pokud vaše dítě tento poškozený gen zdědí a jedná se o dceru, bude mít celoživotní riziko možného vzniku nádoru prsu nebo vaječniku vysoké, tak jako vy. Tyto nádory se vyskytují až v dospělosti. V nynější době provádíme vyšetření genu až od 18 let.

Jak váš syn tak i dcera, pokud od vás zdědí poškozený gen, mohou jej opět předat další generaci s rizikem 50%.

I ostatní vaši příbuzní jak mladší tak starší mohou být nositeli poškozeného genu a je vhodné je o tomto informovat, aby mohli být vyšetřeni a sledováni v případě potřeby.

Jestliže jste nezdedili poškozený BRCA1 nebo BRCA2 gen, potom předáváte svým potomkům pouze normální kopii genu a nemohou poškození od vás zdědit. Nebudou mít vyšší riziko onemocnění nádorem prsu nebo vaječníků než ostatní populace.

Dědičná predispozice k nádorům kolorekta

Nádorová onemocnění kolorekta se ve většině případů (v 90 %) vyskytují sporadicky (ojediněle) ve vyšším věku (nad 50 let). Celoživotní riziko onemocnění nádorem kolorekta je kolem 2-4% (1 z 25-50). Jelikož je to onemocnění velice časté, je možné, že se náhodně mohou objevit dva i více případů v rodině. Může se jednat o prostou náhodu, o sdílení podobných rizikových faktorů životního prostředí nebo podobného životního stylu. Jen u asi 5-10% případů se může jednat o **dědičnou formu**, kdy se nádory kolorekta vyskytují ve dvou i více generacích po sobě u blízkých příbuzných v nižším věku (častěji pod 45 let). To jsou případy vzácné a mohou být způsobené změnou (mutací) v genu. Geny jsou obsaženy v každé buňce našeho těla a nesou informace o jednotlivých vlastnostech a funkcích našeho organismu. Tato změna v genu se potom předává z generace na generaci (s 50% rizikem pro potomky) a může vytvářet u jedince náchylnost k nádorovému onemocnění určitého typu.

Pro nádorové onemocnění kolorekta je dnes známo více genů, které mohou být příčinou dědičného výskytu nádorů kolorekta v rodině. Tři z nich, **MLH1, MSH2 a MSH6** se vyskytují u převážné většiny dědičných forem kolorektálního karcinomu. Ostatní tři se vyskytují velice vzácně. Předpokládá se, že budou nalezeny i další geny. Porucha v těchto genech může způsobit náchylnost k vytvoření kolorektálního karcinomu, v některých případech i karcinomu dělohy u žen. Ne každý, kdo zdědil poškozený gen, onemocní během svého života nádorem. Celoživotní riziko vzniku nádoru kolorekta je až 70-75%, riziko nádorů dělohy asi 40%, riziko nádorů vaječníků 10%. U Lynchova syndromu mohou být zvýšená rizika i jiných nádorů: žaludku, žlučových a močových cest, lymfomů, melanomů aj kožních nádorů. Některé z genů, které by mohly být zodpovědné za dědičný sklon k nádorům kolorekta, je možné

vyšetřovat a hledat v nich chyby, tzv. mutace. Vyšetření se provádí z krve nejprve u pacienta s nádorem. Pokud se najde u pacienta nějaká chyba v genu, je možné stejnou chybu hledat i u příbuzných v riziku. Jestliže je u nich nalezena stejná chyba, potom mají vysoké riziko nádorového onemocnění a jsou potřebná pravidelná vyšetření. Pokud není nalezena, jejich riziko zůstává na úrovni populačního rizika a pravidelná vyšetření nejsou tolik potřebná. Pokud se nenajde chyba v genu ani u pacienta, nelze vyšetřovat ostatní členy rodiny. Možnost dědičnosti však není vyloučena, pouze jsme nenašli její skutečnou genetickou příčinu.

Obecná doporučení u vyššího rizika nádorů kolorekta

- jíst stravu s větším obsahem vlákniny
- snížit obsah tuků ve stravě, spotřebu masa, uzenin
- dostatek pravidelné fyzické aktivity
- omezit na minimum styk se škodlivinami (kouření, alkohol, různé chemikálie)
- vyšetření krve ve stolici každoročně (Hemocult test, k dostání na gastroenterologickém pracovišti)
- vyšetření střeva kolonoskopicky podle závažnosti rizika většinou po 2-5letech od 20-25 let

Informace pro nositele poškozeného genu MLH1, MSH2, MSH6

Ačkoliv jsou nádorová onemocnění velice častá, v některých rodinách je velice vysoké riziko onemocnění. Je to díky predispozici, která je způsobena dědičným faktorem přenášeným z generace na generaci. Ve vaší rodině je přenášen dědičný faktor, *poškozený MHL1, MSH2 nebo MSH6 gen*, který je příčinou toho, že se nádor vyskytl u více členů rodiny. Rodiny s poškozeným MHL1, MSH2, MSH6 genem mají tyto rysy rodinné anamnézy:

- nádory tlustého střeva se objevují v mladém věku (často před 50 rokem)
- vyskytují se zde i jiné nádory jako dělohy, vaječníků i jiné (tenké střevo, kožní, lymfomy, žaludek, žlučník, moč. cesty)
- nádory se objevují u několika blízkých příbuzných, ve více generacích
- u jednoho člověka se může vyskytnou i více nádorů, např. dva nezávisle vzniklé nádory střeva

Pokusíme se vám vysvětlit, proč tomu tak je a jak je možné vzniku nádorů předcházet.

Co je to poškozený MHL1, MSH2, MSH6 gen?

Co je to vlastně gen. V jádře každé naší buňky je uloženo dlouhé vlákno DNA, jehož jednotlivé úseky jsou nositeli zakódované informace pro naše vlastnosti. Tyto úseky se nazývají geny. Můžeme si je představit jako korálky na šňůrce. Každý korálek kóduje nějakou bílkovinu, a ta zastává v buňce určitou funkci. V každé buňce máme dvě vlákna DNA, jedno od naší matky a druhé od našeho otce. Takže každý gen je vlastně v páru a oba dva dohromady rozhodují např. jaká bude naše barva vlasů nebo očí. Takových genů jsou stovky tisíc a všechny dohromady určují, jak budeme vypadat a vytvářejí naši jedinečnost.

Někdy dojde k vytvoření chyby v DNA v určitém genu. Například někdo z nás se může narodit s jedním genem poškozeným. Tuto chybu mohl zdědit buď od otce nebo od matky. Jedna kopie genu tedy nefunguje dobře, druhá kopie od druhého rodiče je v pořádku a stačí k normální funkci buňky. Pokud však dojde k poškození i druhé kopie genu v některé buňce těla, např. v prsní žláze, přestane v této buňce gen fungovat úplně. Jelikož tento gen má za úkol opravovat chyby v DNA, porucha jeho funkce má za následek nádorové bujení.

Jaké je riziko, že člověk s poškozeným genem onemocní nádorem?

Toto riziko často vyjadřujeme jako celoživotní riziko. Je to riziko, že člověk onemocní během svého života do 85 let. Není to tedy riziko, že člověk onemocní nyní nebo příští rok.

Tak, jak pokračují studie genu, upřesňují se i rizika možného onemocnění. Nejčastější nádor, který se u přenašečů poškozeného MHL1, MSH2, MSH6 genu vyskytuje, je nádor tlustého střeva.

Celoživotní riziko onemocnění nádorem střeva je pro přenašeče poškozeného genu až 85%, což je až 14x větší riziko než má ostatní populace. Ženy mají vyšší riziko nádorů dělohy, celoživotní riziko je 30-40%, což je až 13x více než má ostatní populace, a asi 10x zvýšené riziko nádorů vaječníků. Dále bývá mírně zvýšeno riziko nádorů žaludku, tenkého střeva, ledvin, močového traktu, žlučového systému a slinivky.

Všimněte si, že riziko onemocnění nádorem není 100%. Je možné, že mnozí jedinci vůbec během svého života ne onemocní, i když mají poškozený gen MLH1, MSH2, MSH6. Stejně tak je možné, že člověk bez poškozeného genu onemocní nádorem střeva. Rozdíl je jen ve výši rizika.

Jak může být nádor zjištěn brzy?

Ačkoliv nemáme žádné možnosti odstranit riziko, můžeme pomocí pečlivého sledování rizikových osob zachytit nádor včas, kdy je dobře léčitelný. Lékařská doporučení budou záviset na vašem věku a typu nádorů vyskytujících se v rodině a na vašich ostatních nemocích. Je velice důležité, abyste si našli lékaře, kteří vám budou vyhovovat a kterým budete důvěřovat. Péče o vás by měla být prováděna specialisty **onkologem, gastroenterologem, gynekologem**, někdy i specialistou chirurgem, aj.

Jakým způsobem můžeme hledat první známky nádoru tlustého střeva?

Měli byste prodiskutovat se svým lékařem nejlepší způsob preventivních vyšetření. Vyšetření by mělo obsahovat:

- kolonoskopii každé 1-2 roky počínaje 20 rokem věku

- vyšetření krve ve stolici každý rok počínaje 20 rokem věku

Ti, kteří mají vyšetření genu negativní a nejsou přenašeči, by měli mít tato preventivní vyšetření:

- test na krev ve stolici ročně od 50 let
- sigmoidoskopii každých 3-5 let od 50 let

Jakým způsobem můžeme hledat první známky nádoru dělohy?

- gynekologické vyšetření 2x ročně
- vaginální ultrazvuk 2x ročně
- nádorový marker CA 125 2x ročně

Prodiskutujte s vaším gynekologem neoptimálnější sledování. Pokud nemá možnost vaginálního ultrazvuku, měl by vás odeslat na příslušné pracoviště. Žádná z těchto metod není stoprocentní pro detekci nádorů dělohy a vaječníků, ale v této době nemáme lepších metod.

Jaká vyšetření provádět kvůli jiným typům nádorů

Lidé s poškozeným MLH1, MSH2, MSH6 genem mají vyšší riziko i jiných nádorů zažívacího a močového traktu. Není však prokázáno, že by byl nějaký screeningový test účelný k vyhledávání těchto nádorů. Pokud máte neobvyklé bolesti, změny stolice, váhový úbytek, krvácení z konečníku, je důležité, abyste ihned navštívili lékaře. Pamatujte, že tyto příznaky nemusí vždy znamenat nádor.

Další vyšetření:

Ultrazvuk břišních orgánů a moč. cest ročně

Vyšetření moče a krve ročně

Gastroduodenoskopie po 3-5 letech od 35 let

Co mohu dělat pro předcházení nádorům

Zatím ještě nejsme schopni opravit poškozený gen. Je však možné upravit svůj životní styl tak, abychom snížili riziko vzniku nádorů. I u osoby s poškozeným genem MLH1 nebo MSH2 hraje při vzniku nádoru velký vliv způsob života a expozice škodlivinám. Každý člověk by měl dodržovat určité zásady správné životosprávy:

- dobrá strava bohatá na ovoce a zeleninu s dostatkem vápníku
- omezení množství tuků ve stravě, snížení spotřeby masa
- vyloučit kouření
- alkohol pouze občas nebo úplně vyřadit
- pravidelné cvičení
- omezit stres
- ochrana před slunečním zářením

Probíhají studie, které se snaží zjistit, zda určité léky, nebo dietní změny nemohou snížit riziko vzniku nádoru u osob s poruchou MLH1, MSH2, MSH6 genu. Lék Sulindac je zkoumán, zda snižuje riziko vzniku nádorů tlustého střeva. Každodenní užívání acylpyrinu je také studováno, ale žádná doporučení zatím nebyla vydána. Doporučuje se podávání vitamínu C a kyseliny listové, které mohou bránit vývoji polypů ve střevě. Jejich efektivnost pro snížení rizika nádoru nebyla zatím stanovena.

Více agresivní postup je preventivní odstranění tlustého střeva dříve, než se nádor vyvine. Nazývá se profylaktická kolektomie. Tyto chirurgické zákroky sice mohou snížit riziko vzniku nádoru, ale ne stoprocentně. Určité malé riziko zůstává. Rozhodnutí, zda podstoupit preventivní operaci, by mělo být provedeno po podrobné diskusi s chirurgem a jinými odborníky. Jako u každé operace je nutno počítat s určitým rizikem a zvážit i dlouhodobé důsledky operace.

Jaké je riziko, že moje děti mohou zdědit poškozený MLH1, MSH2, MSH6 gen?

Pokud jste nositelem poškozeného genu, vaše děti mají 50% šanci tento poškozený gen zdědit (1:1). Pokud vaše dítě tento poškozený gen zdědí, bude mít celoživotní riziko možného vzniku nádoru tlustého střeva vysoké, tak jako vy. Tyto nádory se vyskytují až v dospělosti. V nynější době provádíme vyšetření genu až od 18 let.

Jak váš syn tak i dcera, pokud od vás zdědí poškozený gen, mohou jej opět předat další generaci s rizikem 50%.

Jestliže byl u vás prokázán poškozený gen, potom i někteří příbuzní jak mladší tak starší mohou být nositeli stejné chyby a mít zájem se nechat vyšetřit. Je dobré tyto příbuzné informovat, aby mohli být vyšetřeni a preventivně sledováni v případě potřeby.

Jestliže jste nezdědili poškozený gen, potom předáváte svým potomkům pouze normální kopii genu a nemohou poškození od vás zdědit. Nebudou mít vyšší riziko onemocnění nádorem než ostatní populace.

Familiární adenomatosní polypóza (FAP) , gen APC

Jedná se o autosomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované výskytem více než 100 adenomatosních polypů tlustého střeva (dostatečné pro klinickou diagnózu) nebo méně polypů v mladším věku, zejména v rodinách s prokázanou FAP. Polypy se u klasické formy FAP začínají tvořit okolo 15 roku věku (s rozpětím 7-36 let), přičemž ve věku 35 let má polypy 95% osob. Onemocnění je spojeno s vysokým rizikem onemocnění kolorektálním karcinomem, často vícečetným, často ve velmi mladém věku. Penetrance onemocnění je 100% do 50 let věku. Výskyt onemocnění je asi 1 na 8000. Polypy se mohou tvořit i v jícnu, žaludku, dvanáctníku a tenkém střevu.

Další možná onemocnění u FAP: kongenitální hypertrofie pigmentového epitelu sítnice, výskyt osteomů, nadpočetných zubů, odontomů, desmoidů, epidermoidních cyst (Gardnerův syndrom), meduloblastom, papilárního karcinomu štítné žlázy (pod 2%), hepatoblastomu (obvykle pod 5 let věku), pankreatického karcinomu (pod 2%), karcinomu žaludku (pod 1%).

Mutace genu APC v prvních 5 exonech, exonu 9 a 3'koncových oblastech genu jsou spojeny s klinickým obrazem atenuované (mírnější) formy FAP. Tato forma je charakterizována výskytem méně než 100 adenomů, adenomy a karcinomy vznikají ve věku vyšším než u klasické FAP, průměrně nad 50 let.

Prediktivní testování u zachycené mutace v genu APC v rodině je možné již v dětském věku.

Prevenci je vhodné začít od 10-12 let. Jsou nutné pravidelné kolonoskopie po 1-2 letech, v případě mnohočetné polypózy preventivní operace tlustého střeva – kolektomie. Je nutné sledovat i horní zažívací trakt pravidelně, provádět také ultrazvuk břišních orgánů, sledovat štítnici.

Další polypózy, hamartomatózy:

MYH asociovaná polypóza , gen MYH, autosomálně recesivní dědičnost

Objevuje se méně polypů, adenomatosní, ve vyšším věku (horizontální výskyt v RA). Prediktivní testování v dospělosti.

Peutz – Jeghers syndrom , gen STK11

Gen STK11 je zodpovědný za vznik dominantně dědičného syndromu, jehož součástí je tvorba polypů v žaludku, tenkém i tlustém střevu, které mohou malignizovat. Zvyšuje se i riziko nádorů čípku, ovaríí a testes. Výrazné pigmentace okolo rtů a na sliznicích jsou důležitým diagnostickým znakem. Koloskopie a gastroduodenoskopie je nutno začít v časně dospělosti. Preventivní subtotální kolektomie je možná u mnohočetných polypů. Prediktivní testování je možné v dětství.

Juvenilní polypóza, gen SMAD4, BMPR1A, AD

Toto onemocnění je dědičné autosomálně dominantně. Gen zodpovědný za polypózu je SMAD4/BMPR1A. Tvorba difuzních hamartomatozních polypů tlustého střeva, někdy i tenkého střeva a žaludku začíná brzy a riziko kolorektálního karcinomu je vysoké, zvýšené je i riziko nádorů slinivky. Preventivní koloskopie je nutné provádět od 10-12 let a profylaktická subtotální kolektomie by měla být

Hereditární difuzní karcinom žaludku, gen CDH1

Hereditární syndrom je charakterizován časným výskytem nádoru žaludku, difuzního typu, frekvence u mužů a žen je stejná. Celoživotní riziko nádorů žaludku do 80 let věku je pro nosiče mutace 67%, pro nosičky mutace 83%. Zvýšené může být riziko nádorů prsu. Preventivní sledování je problematické, s velkým množstvím falešně negativních nálezů. Profylaktická gastrektomie by měla být zvažována. Pokud není provedena, je nutné sledování pomocí chromoendoskopických metod. Prediktivní testování od 18 let.

Syndrom familiárního melanomu, gen CDKN2A

Nejčastěji se vyskytuje u osob s mnohočetnými dysplastickými névy, ale mnohdy i u osob bez těchto névů. V rodinách s dědičnou dispozicí se objevují melanomy u více příbuzných, dědičnost je většinou

autosomálně dominantní. Melanomy bývají superficiálně se šířící, ale i nodulární, vzácně oční melanomy. Uvádí se i vyšší riziko nádorů slinivky, v některých rodinách i nádorů prsu.

Genetické testování se provádí u rodin s vícečetným výskytem maligního melanomu.

Li- Fraumeni syndrom, gen TP53, CHEK2

Autosomálně dominantně dědičná dispozice k různým typům nádorů je u velké části případů způsobena zárodečnou mutací v p53 genu. V rodinách je vysoké riziko leukémií, nádorů CNS, sarkomů, adrenokortikálních nádorů, nádorů prsu. Některé nádory se objevují již v dětském věku. Komplexní onkologická prevence je nutná se zaměřením na známá rizika. Prediktivní testování p53 mutace v rodinách se známou mutací je možné u zdravých v dospělosti, nyní s novými možnostmi prevence je možné individuálně rozhodovat o prediktivním testování i u dětí.

Cowdenův syndrom, gen PTEN

Zárodečná mutace v PTEN genu způsobuje autosomálně dědičné riziko intestinálních hamartomů a kožních změn jako faciální trichilemomy, papilomatozní papuly a akrální keratózy. Asi u 50% případů může být přítomna makrocefalie a mentální subnormalita. Riziko některých nádorů může být zvýšené, nádorů prsu, štítnice, především folikulárního typu, pravděpodobně i nádorů kolorekta, ledvin, ovaria, endometria a melanomu. Testování je možné.

Von Hippel-Lindau syndrom, VHL gen

Dědičná systémová porucha (incidence 1: 35000) vedoucí ke vzniku hemangioblastomů retiny, CNS, především mozečku, míchy a vysokému riziku vzniku nádorů ledvin, pheochromocytomů a nádorů slinivky. VHL gen je tumor supresorový gen na chromosomu 3p a jeho testování je u podezření na syndrom možné.

Mnohočetná endokrinní neoplasie (typy MEN 1 a 2)

Tyto syndromy dědičné dispozice k nádorům endokrinního systému jsou způsobeny různými geny.

MEN 1 gen (menin) způsobuje syndrom stejného označení s kumulací nádorů příštítých tělísek, endokrinních ostrůvků pankreatu, předního laloku hypofýzy a nadledvinek, dále karcinoidy, nádory štítnice. První příznaky mohou být ve věku kolem 10 let. Většina nádorů je benigních, s hormonální produkcí. Nejčastějšími příznaky jsou nádory příštítých tělísek a hyperkalcémie.

MEN 2 syndrom je způsoben mutací v RET onkogenu a dělí se na:

- MEN2A : medulární karcinom štítnice, hyperparathyreoidismus, feochromocytom,
- MEN2B: medulární karcinom štítnice, feochromocytom, ganglioneuromy GIT, neuromy sliznic,
- Familiární medulární karcinom štítnice

Testování těchto syndromů je možné, prediktivní testování je možné již v dětství. Preventivní thyreoidektomie je indikována u MEN2.

Neurofibromatóza typ 1, gen NF1

Incidence onemocnění je asi 1:3000. Jedná se o autosomálně dominantní dědičnost s penetrancí onemocnění 100%. Onemocnění se projevuje výskytem kávových skvrn, většinou již v dětství, mnohočetných neurofibromů, hamartomů duhovky, skoliotických změn páteře. Vyšší může být riziko gliomů očního nervu, gliomů CNS, neurofibrosarkomů, rhabdomyosarkomu, feochromocytomu i leukémií. Genetické testování je možné.

Neurofibromatóza typ 2, gen NF2

Incidence tohoto autosomálně dominantně dědičného onemocnění je asi 1:40000. Projevuje se výskytem oboustranných nádorů vestibulárních nervů, schwanomy. Kromě těchto nádorů se mohou objevit i jiné

typy nádorů, např. nádory mozku jako ependymomy, astrocytomy, meningiomy, schwanomy míšních kořenů. Může se vyskytnout i katarakta a hamartomy sítnice. Genetické testování je možné.

Hereditární chronická pancreatitida, gen PRSS1

Dědičná forma chronické pancreatitidy se projevuje rekurentní pancreatitidou již od dětství. Jedná se o autosomálně dominantní přenos onemocnění, které je provázeno i vyšším rizikem vzniku nádorů slinivky. Genetické testování je možné již od dětství.