

navíc kožní vyšetření a analýza stolice, u žen pak mamologická a gynekologická vyšetření, u mužů vyšetření varlat. U žen je vzhledem k vysokému riziku nádoru prsu důležité samovyšetřování prsou již od raného mládí (od 18 let) 1x za měsíc. Možností, jak snížit riziko nádoru prsu, je i preventivní odstranění prsní žlázy. Jedná se samozřejmě o individuální rozhodnutí, které musí být pečlivě prodiskutováno s onkologem, plastickým chirurgem, i s Vašimi nejbližšími.

■ Jak konkrétně se lidé s predispozicí k nádorům mohou sami dále podílet na snížení svých rizik?

Obecně by se měl každý z nás vyhnout prokázaným škodlivinám a snažit se o zdravý životní styl. Je prospěšný nejen v prevenci nádorových, ale i jiných onemocnění. Aktivní i pasivní kouření, příliš mnoho slunění a zbytečná radiace jsou prokazatelně škodlivé. Prospěšná je strava bohatá na ovoce a zeleninu, s omezením tuků, uzenin a tmavého masa. Důležité jsou také prevence obezity a stresu a dostatek fyzické aktivity. V neposlední řadě je třeba si uvědomit, že pro časný záchyt nádoru je třeba spolupráce pacienta s lékařem, zájem pacienta o prevenci, a nepodceňování vlastních zdravotních obtíží.

■ Jak častý je syndrom Li-Fraumeni?

Je velmi vzácný. Dosud bylo na světě popsáno pouze kolem 300 rodin. Vědci se ale i na omezených souborech rodin snaží získat co nejvíce informací o tomto onemocnění, a to se v budoucnosti určitě odrazí v účinnější diagnostice, prevenci i léčbě nádorů u takto geneticky predisponovaných osob.

V případech, že některé Vaše otázky zůstaly nezodpovězeny, obraťte se prosím na Vašeho konzultujícího lékaře - genetika.

MUDr. Věra Krutílková, prim. MUDr. Markéta Havlovicová, Prof. MUDr. Petr Goetz, CSc.,
Doc. Ing. Zdeněk Sedláček, DrSc., Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha
Červen 2003 Podpořeno grantem IGA MZ ČR NC/6513-3

Syndrom Li-Fraumeni

a podobné dědičné predispozice k různým typům nádorů

Tento informační leták doplňuje brožuru **Dědičnost jako rizikový faktor pro vznik nádorů** autorky prim. MUDr. Lenky Foretové (MOÚ Brno, 2001) o popis další dědičné nádorové predispozice. Tam si můžete přečíst základní informace o dědičné predispozici k nádorům, výčet kladů a záporů genetického testování, a přehled možností prevence nádorových onemocnění.

■ Kdy hovoříme o syndromu Li-Fraumeni?

Syndrom je skupina příznaků charakteristických pro daný chorobný stav. Podezření na syndrom Li-Fraumeni vzniká, pokud dojde u více členů rodiny ke kumulaci několika různých typů zhoubných nádorů v neobvykle nízkém věku (někdy již u dětí). Jde tedy o dědičnou náchylnost (predispozici) k nádorům. Ne každá predisponovaná osoba nádorem onemocní. Každé dítě takového jedince má ale 50% pravděpodobnost, že predispozici zdědí, bez ohledu na to, zda se u rodiče nádorové onemocnění projevilo, nebo ne. Predispozice se tak může předávat z generace na generaci, někdy i přes nepostižené osoby. Možnou existenci tohoto syndromu si uvědomili dva američtí lékaři, Frederick Li a Joseph Fraumeni, až v roce 1969. Syndrom nesoucí dnes jejich jméno je definován pomocí klinických kritérií, a podle nich je v rodině tato diagnóza uzavírána. Kritéria jsou velmi přísná (v rodině musí být do určitého věku postiženi nejméně tři blízcí příbuzní a musí se tam vyskytovat nádor nazývaný sarkom). Pro provedení genetického testování mohou být užívána kritéria benevolentnější, a lékaři pak obvykle hovoří o diagnóze nádorové predispozice podobné syndromu Li-Fraumeni.

■ Jaké typy nádorů jsou pro tento syndrom charakteristické?

Pro dětský věk je charakteristický zejména karcinom nadledviny, u žen se velmi často objevují karcinomy prsu v neobvykle mladém věku. V postižených rodinách se také opakovaně vyskytují sarkomy měkkých tkání a kostí (osteosarkomy) a nádory mozku, ale i jiné typy nádorů.

■ Jaká je příčina syndromu Li-Fraumeni?

Dnes nejlépe prostudovanou příčinou jsou zárodečné mutace v genu TP53. Bílkovina kódovaná tímto genem ovlivňuje buněčné dělení, zničení poškozených buněk a stabilitu dalších genů. Mutace v genu TP53 jsou ale nalézány jen asi u 70% rodin splňujících přísná diagnostická kritéria, a v nižší míře u rodin vybraných podle méně přísných kritérií. Tato nádorová predispozice tedy zřejmě může vyplývat i z mutací v jiných genech. U několika rodin je mutován gen nazývaný CHEK2, ale jsou podezřívány i další, dnes stále neznámé geny.

■ Je u syndromu Li-Fraumeni možné genetické testování? Jak probíhá?

V současné době je možné vyšetřit gen TP53. Jako u jiných typů nádorové predispozice (např. k nádorům prsu nebo tlustého střeva - viz. brožura) musí genetickému testování předcházet genetické poradenství a souhlas pacienta. Vlastní testování pak začíná u člena rodiny postiženého nádorem. Je-li u něho mutace nalezena, je po genetických konzultacích možné testování dalších příbuzných v riziku (dětí, sourozenců, rodičů). Testování zdravých příbuzných (prediktivní testování) se provádí u osob starších 18 let. Informování příbuzných o riziku nádorů a možnosti genetického vyšetření je na uvážení pacienta.

■ Jaké jsou možné důvody pro a proti genetickému testování?

Než se člověk pro testování rozhodne, musí zvážit všechny důvody pro a proti.

Důvody, **proč se nechat testovat** na poruchu genu TP53, mohou být:

- chcete znát, jaká jsou Vaše rizika
- znalost predispozice Vám pomůže naplánovat Vaše preventivní sledování
- je-li predispozice prokázána u Vás, víte, že mohou být ohroženy i Vaše děti, a že je třeba i u nich provádět speciální sledování
- je-li u Vás naopak predispozice vyloučena, víte, že nemáte zvýšené riziko nádorů, a že není ani riziko přenosu predispozice na Vaše děti.

Důvody, **proč se nenechat testovat** na poruchu genu TP53, mohou být:

- preferujete nevědět, zda jste mutaci zdědili, protože se bojíte možného odhalení jistoty vysokého rizika nádorového onemocnění (preventivně sledovány mohou být všechny osoby v riziku, i bez testování)
- můžete mít obavu ze zneužití výsledku testu (pojišťovny, zaměstnavatel aj.)

■ Není-li mutace v genu TP53 nalezena, znamená to, že jsou syndrom Li-Fraumeni či podobná nádorová predispozice v rodině vyloučeny?

To v žádném případě. Víme, že mutace TP53 se najdou pouze u některých rodin, a ve hře mohou být i jiné geny. Je také možné, že dnešní laboratorní metody nejsou schopny každou mutaci v genu prokázat. Není-li tedy mutace u postiženého člena rodiny, který byl testován jako první, nalezena, musí lékař-genetik rozhodnout o pravděpodobnosti dědičné nádorové predispozice a o další péči o rodinu (preventivním sledování) na základě klinických kritérií. Tak tomu může být i při nálezů varianty v genu, jejíž role v rozvoji onemocnění je nejasná.

■ Jaké důsledky má naopak nalezení mutace v genu TP53 v rodině?

Nalezení mutace především potvrzuje a upřesňuje diagnózu syndromu Li-Fraumeni a umožňuje provádět prediktivní testování zdravých příbuzných. Na základě výsledku prediktivního testu je pak možno preventivní sledování zastavit nebo nezačít, pokud daná osoba není nosičem mutace. U příslušníků rodiny, kteří mutaci nesou, je naopak třeba věnovat prevenci obzvláště velkou pozornost.

■ Jaké je riziko vzniku nádoru u nosiče mutace v genu TP53?

Je třeba říci, že je vysoké. Podle dostupných studií se udává až 50% riziko onemocnění do 40 let věku a 85-90% riziko do 60 let. U žen je riziko vyšší vzhledem k častému výskytu nádoru prsu. U tohoto typu nádoru je však již v současné době k dispozici řada diagnostických postupů k záchytu v časném stadiu onemocnění. Někteří lidé s mutací v genu TP53 naopak ne onemocní nikdy. Typ nádoru nebo věk, ve kterém se může objevit, není možné předpovědět.

■ Je možné vzniku nádoru zabránit, jaká je doporučená prevence?

Medicína dnes bohužel neumí opravit chyby v genetické informaci. K úspěšné léčbě nádoru je velmi důležité jeho včasné odhalení. Tomu slouží plán preventivního sledování, který je navržen podle aktuálních vědeckých poznatků, a který je každé rizikové osobě individuálně doporučen. Tato vyšetření se opakují v pravidelných intervalech a soustřeďují se u dětí na sledování celkového vývoje, analýzu krve, moči a všeobecná a neurologická vyšetření. U dospělých se provádí