

Κληρονομικός καρκίνος - Σύνδρομα - Ηθικά - Κοινωνικά και Νομικά προβλήματα

Σ. Γ. Κ. ΧΑΝΤΖΗΣΑΛΑΤΑΣ

Ειδ/νος Χειρουργός - Μαιευτήρ - Γυναικολόγος

Ι. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ-ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Εισαγωγή

Ο κληρονομικός καρκίνος ακολουθεί τους νόμους κληρονομικότητας του Mendel, παρουσιάζει κυρίως αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο κληρονομικότητας και οφείλεται σε μεταλλάξεις που συμβαίνουν στα γενετικά κύτταρα και είναι παρούσες κατά τη γέννηση του ατόμου.

Γενετική προδιάθεση ανάπτυξης καρκίνου έχουν οι πάσχοντες από σπάνια γενετικά σύνδρομα στα οποία η ανάπτυξη κακοήθειας είναι συχνή εκδήλωση. Τα στοιχεία που υποδηλώνουν κληρονομικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, είναι η διάγνωση του ίδιου τύπου καρκίνου σε στενούς συγγενείς και σε περισσότερες από μια γενεές, η ασυνήθιστα νεαρή ηλικία εμφάνισης της νόσου, η ύπαρξη δύο ή περισσότερων πρωτοπαθών καρκίνων στο ίδιο άτομο, καθώς και το ιστορικό αμφοτερόπλευρου ή πολυεστιακού καρκίνου. Ενδεικτική είναι επίσης η παρουσία συγγενών ανωμαλιών ή πρόδρομων βλαβών που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (π.χ. η παρουσία άτυπων σπύλων και ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθους μελανώματος).

Γνωστά σύνδρομα προδιάθεσης για καρκίνο, αποτελούν:

- 1) Ο κληρονομικός καρκίνος του μαστού και των ωθηκών.
- 2) Ο κληρονομικός μη σχετιζόμενος με πολυποδίαση καρκίνος του παχέος εντέρου (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC).
- 3) Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (Familial Adenomatous Polyposis, FAP) και
- 4) Η νόσος von Hippel Lindau.

Υπάρχουν επίσης σπανιότερα σύνδρομα προδιάθεσης για καρκίνο όπως:

- α) Το σύνδρομο Bloom,
- β) η αταξία τηλεαγγιεκτασία και
- γ) η αναιμία Fanconi, που ακολουθούν την αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

1. Σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου μαστού/ωθηκών

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA1 και BRCA2 ευθύνονται για το 85% περίπου των περιπτώσεων κληρονομικού καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες που κληρονομούν τα μεταλλαγμένα αντίγραφα αυτών των γονιδίων έχουν 50%-85%

και 27%-44% πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού ή καρκίνο ωθηκών κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Σε οικογένειες με μεταλλάξεις του BRCA2, οι άνδρες έχουν 6% κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου ενώ το ένα τρίτο των μεταλλάξεων στον καρκίνο του μαστού στους άνδρες εντοπίζονται στο γονίδιο BRCA1.

Έχει επίσης παρατηρηθεί αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης άλλων καρκίνων στους φορείς του BRCA2 (καρκίνος παγκρέατος, χοληδόχου κύστεως, χοληφόρων, στομάχου και κακόηθες μελάνωμα).

2. Κληρονομικές μορφές καρκίνου παχέος εντέρου

Τα δύο συχνότερα κληρονομικά σύνδρομα είναι το HNPCC και το FAP.

2.1. Το σύνδρομο HNPCC είναι μία γενετικά ετερογενής διαταραχή, αφού μεταλλάξεις σε αρκετά διαφορετικά γονίδια οδηγούν σε παρόμοια κλινική εικόνα. Οι μεταλλάξεις αφορούν τα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (mismatch repair genes MMR), με αποτέλεσμα την παραγωγή δυσλειτουργικών MMR πρωτεϊνών, που δεν μπορούν να διορθώσουν τα σφάλματα της αντιγραφής. Έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις σε 5 τουλάχιστον MMR γονίδια: MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2.

Οι συχνότερες μεταλλάξεις αφορούν τα γονίδια MSH2 και MLH1 και σχετίζονται με ανάπτυξη καρκίνου κυρίως στο παχύ έντερο αλλά έχουν συσχετιστεί και με καρκίνους του ενδομητρίου, των ωθηκών και του ουροποιητικού συστήματος.

Μελέτες σε μεγάλες οικογένειες υποδεικνύουν ότι τα άτομα με μεταλλάξεις σε ένα από αυτά τα γονίδια διατρέχουν 80%-90% κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου ανέρχεται σε 30%-40%.

2.2. Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP): Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο APC στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 5 είναι υπεύθυνες για το σύνδρομο αυτό.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη εκατοντάδων έως χιλιάδων αδενωματωδών πολυπόδων σε όλο το παχύ έντερο, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 16 έτη. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς θα παρουσιάσουν καρκίνο του παχέος εντέρου μέχρι την ηλικία των 50 ετών ως αποτέλεσμα κακοήθους εξαλλαγής ενός ή περισσότερων πολυπόδων. Στους ασθενείς με

- FAP είναι επίσης συχνοί πολύποδες του ανώτερου γαστρεντερικού που έχουν μικρό κίνδυνο εξαλλαγής. Με αυξημένη επίσης συχνότητα παρουσιάζεται παιδικό ηπατοβλάστωμα, δεσμοειδείς όγκοι και καρκίνος του θυρεοειδούς στους ασθενείς αυτούς.

Σύνδρομο Li-Fraumeni

Οι μισές από τις περιπτώσεις που πληρούν τα κλινικά κριτήρια για το σύνδρομο Li-Fraumeni, έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο p53 που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17. Οι συχνότεροι όγκοι που σχετίζονται με το σπάνιο αυτό σύνδρομο είναι καρκίνος μαστού σε νεαρή ηλικία, λευχαιμία, οστεοσάρκωμα, όγκοι εγκεφάλου και καρκινώματα των επινεφριδίων. Περίπου 30% των όγκων εμφανίζονται πριν από την ηλικία των 15 ετών. Τα μέλη των οικογενειών των ατόμων αυτών βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης πολλαπλών πρωτοπαθών όγκων, και είναι ευπαθείς στην έκθεση σε καρκινογόνα του περιβάλλοντος.

Σύνδρομο Cowden

Μεταλλάξεις στο γονίδιο PTEN που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 10, ευθύνονται για τις περισσότερες περιπτώσεις της νόσου Cowden. Η νόσος εκδηλώνεται με αμαρτώματα στο δέρμα, στο στοματικό βλεννογόνο, στο μαστό (συχνά θεωρούνται ινοκυστική νόσος), στο θυρεοειδή, και στο παχύ έντερο. Οι ασθενείς με νόσο Cowden διατρέχουν 30%-50% κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και περίπου 10% κίνδυνο καρκίνου του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

Αταξία-τηλαγγιεκτασία (AT)

Οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίου που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11. Υπάρχει υπερευαισθησία στην ακτινοβολία και κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου, ιδιαιτέρως καρκίνου του μαστού.

II. ΗΘΙΚΑ-ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ-ΝΟΜΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Η «έκρηξη» της νέας γνώσης που παρατηρήθηκε τα τελευταία χρόνια σχετικά με τη δομή και τις λειτουργίες των ανθρώπινων γονιδίων καθώς και οι νέες εργαστηριακές τεχνικές ανάλυσης του γενετικού υλικού, επέφεραν μία επανάσταση αναφορικά με τις καινούργιες εξετάσεις και αναλύσεις που μπορούν να διαγνώσουν κάποια δυνητική γονιδιακή νόσο. Το κυριότερο πρόβλημα που θα προκύψει μελλοντικά είναι η θεραπευτική αδυναμία που θα παρουσιάσει η ιατρική κοινότητα απέναντι στην ολοένα και διογκούμενη πληροφόρηση που θα έχουμε από τις πολλαπλές γενετικές εξετάσεις που θα προκύψουν. Ένα απλό παράδειγμα αφορά τις γυναίκες που φέρουν τα γονίδια BRCA1 και 2 οι οποίες έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών. Δεν υπάρχουν σήμερα σαφείς κατευθυντήριες θεραπευτικές γραμμές για αυτή τη συγκεκριμένη κατηγορία «ασθενών» ενώ πιθανότατα να αποτελέσουν «θύματα» ενός άτυπου κοινωνικού ρατσισμού εφόσον οι περισσότερες ασφαλιστικές εταιρίες που θα γνωρίζουν ότι φέρουν τη συγκεκριμέ-

νη μετάλλαξη δε θα επιθυμούν να τις ασφαλίσουν. Από την άλλη, οι υποστηρικτές των καινούργιων γενετικών εξετάσεων τονίζουν τη σημασία της απόκτησης αυτής της ιδιότυπης γνώσης που θα οδηγήσει στην εντατική παρακολούθηση και έτσι τελικά στην πρωτογενή πρόληψη της νόσου.

Σε ηθικό επίπεδο, όταν ένα άτομο επιθυμεί να υποβληθεί σε μία γενετική εξέταση, αρχικά θα πρέπει να ενημερωθεί για την ευαισθησία, την ειδικότητα καθώς και για τη θετική προγνωστική αξία της μεθόδου που θα χρησιμοποιηθεί. Όταν παρασχεθούν από τον ιατρό αυτές οι πληροφορίες, μόνο τότε θα ληφθεί η απόφαση από το ενδιαφερόμενο άτομο εάν θα υποβληθεί στην εξέταση.

Στη συνέχεια, η ενημέρωση θα πρέπει να γίνεται σε 3 επίπεδα:

- α) Διαδικαστικό, το οποίο περιλαμβάνει το κόστος της εξέτασης, το πότε και πώς θα γίνει η εξέταση, το πού θα αποθηκευτεί το δείγμα, για τόσο καιρό, και βέβαια ποιός θα έχει πρόσβαση σε αυτό.
- β) Θεωρητικό, το οποίο περιλαμβάνει τους περιορισμούς της εξέτασης, την ψυχολογική παράμετρο εάν η εξέταση βρεθεί θετική, τις εναλλακτικές μεθόδους θεραπείας όταν αυτές είναι διαθέσιμες καθώς και το εάν θα πρέπει το άτομο να ενημερώσει τους συγγενείς του ότι μπορεί κι εκείνοι να βρίσκονται σε κίνδυνο και
- γ) Νομικό, που περιλαμβάνει τα δικαιώματα του ατόμου απέναντι στις ασφαλιστικές εταιρίες καθώς και πιθανή περιθωριοποίησή του στο χώρο της εργασίας του. Ένα βήμα παραπέρα όσον αφορά την ηθική διάσταση του θέματος είναι ο δυνητικός ευγονικός κίνδυνος να αποκτήσει το έμβρυο κάποιου ατόμου, φορέα λ.χ. των BRCA1&2 τη μετάλλαξη. Εάν στο μέλλον μπορεί να πιστοποιηθεί η μετάλλαξη του η των γονιδίων σε προγεννητικό στάδιο, θα προκύψουν προβλήματα όπως ποια ασφάλεια θα δεχθεί να ασφαλίσει το συγκεκριμένο έμβρυο όταν γεννηθεί το οποίο έτσι κι αλλιώς θα γεννηθεί «στιγματισμένο». Αυτό ενδεχομένως να οδηγήσει σε αύξηση του ποσοστού των εκτρώσεων, με το σκεπτικό ότι το έμβρυο αυτό θα αντιμετωπίζεται ως ασθενής εν τη γένεση του.

Το δικαίωμα της εμπιστευτικότητας και ιδιωτικότητας του ατόμου μπορεί να διακυβευτεί στις περιπτώσεις όπου το άτομο επιζητά απαντήσεις στα ερωτήματά του από κάποιο γενετικό σύμβουλο. Τούτο οφείλεται στο γεγονός ότι για να τεθεί η πιθανή «διάγνωση» ενδεχομένως να χρειαστούν πληροφορίες από τους γονείς η και συγγενείς του ατόμου. Τελικά αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μία αλυσιδωτή αντίδραση όπου το άτομο να μην επιθυμεί να μαθευτεί στους συγγενείς του κάποια πιθανή κληρονομική πάθηση ενώ από την πλευρά τους οι συγγενείς μπορεί να μη θέλουν οι ίδιοι να είναι ενήμεροι για την πάθηση η οποία ενδεχομένως να αφορά και αυτούς.

Οι αρχές της καλής κλινικής πρακτικής και εξάσκησης του ιατρικού επαγγέλματος είναι γενικώς κοινά αποδεκτές και θα πρέπει να είναι εναρμονισμένες με την παρούσα επιστημονική γνώση αλλά και τα δικαιώματα του ασθενούς. Σε αυτό το πλαίσιο, κάθε παρερμηνεία των αποτελεσμάτων η ιατρική

«παραπλάνηση» του ατόμου, μπορεί να συνιστά νομική ευθύνη. Δεδομένου ότι οι περισσότερες από τις γενετικές εξετάσεις ακροβατούν προς το παρόν μεταξύ πειραματικών και εξετάσεων ρουτίνας, θα πρέπει ίσως να είμαστε επιφυλακτικοί για το επόμενο διάστημα όσον αφορά την ερμηνεία και διευκρίνισή τους.

Ένα άλλο θέμα που θα απασχολήσει την ιατρική κοινότητα στο μέλλον είναι η αποθήκευση DNA η οποία θεωρείται μεγάλης σημασίας όσον αφορά την πρόοδο της έρευνας και τη γνώση των γενετικών διαταραχών. Πολλά εργαστήρια πιστεύουν ότι η αποθήκευση των δειγμάτων ως ανώνυμα, διαφυλάσσει την εμπιστευτικότητα των ατόμων. Εντούτοις, θα πρέπει να υπάρχει ενδελεχής ενημέρωση των ατόμων που θα παρέχουν τα δείγματα σχετικά με τη χρήση τους, το ποιος θα έχει πρόσβαση σε αυτά, ποιες ασφαλιστικές δικλείδες που προφυλάσσουν την ανωνυμία του ατόμου υπάρχουν κ.ο.κ.

Τέλος, το άτομο θα πρέπει να διατηρεί το δικαίωμα να ζητήσει την καταστροφή των δειγμάτων του ανά πάσα ώρα και στιγμή χωρίς να κινδυνεύει να υποβληθεί σε κάποιο πρόστιμο.

Οι φορείς των μεταλλάξεων, όπως ήδη τονίστηκε μπορεί να γίνουν θύματα κοινωνικών διακρίσεων κυρίως στους τομείς της ασφάλισης ζωής και εργασίας. Το πρόβλημα θα είναι μεγαλύτερο για τα άτομα που θα επιθυμούν ιδιωτική ασφάλεια ζωής και μικρότερο για αυτά που ασφαλίζονται

στο δημόσιο τομέα. Σε κάθε περίπτωση τα κριτήρια θα είναι διαφορετικά από χώρα σε χώρα ανάλογα με το υπάρχον σύστημα σε κάθε μία από αυτές.

Όλα τα ανωτέρω τονίζουν την ανάγκη να αναζητηθεί μία κοινή γραμμή σε παγκόσμιο επίπεδο ούτως ώστε να θεσπισθούν κοινωνικά και πολιτικά κριτήρια τα οποία θα εξασφαλίζουν το ατομικό δικαίωμα του «μη ασθενούς» στην πρόληψη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Julian-Reiner C, Eisinger F, Chaba/ F et al. Cancer genetic clinics: target population and expectations. Eur J Cancer 1996; 32:398
2. Biesecker BB, Bochnke M, Ca/zone K et al. Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. JAMA 1993; 269:1970
3. Healy ti. BRCA genes-Bookmaking, fortunetelling and medical care. N Engl J Med 1997; 336:1448
4. Lynch HT, Watson P, Tinley S et al. An update on DNA-based BRCA 1/BRCA2 genetic counseling in hereditary breast cancer. Cancer Genet Cytogenet 1999;1 09:91
5. Knudson AG: Cancer genetics. Am J Med Genet 111; 96-102:2002.
6. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. Nature Reviews/ Cancer 4; 153-158:2004.
7. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA 1 and BRCA2: Analysis of 10,000 individuals. J Clin Oncol 20; 1480-1490:2002.
8. Scheuner MT, Wang S, Raffel LJ, et al. Family history: A comprehensive genetic risk assesment method for chronic conditions of adulthood. Am J hum Genet 71: 315-324:1997.
9. www.cancer.gov: Elements of cancer genetics risk assessment and counseling. ■