



UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Gynekologicko-porodnická klinika FNKV

Jana Roubalová

Multiplicitní nádory u žen
Multiple female cancers

Diplomová práce

Praha, listopad 2007

Autor práce: Jana Roubalová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **as. MUDr. Marie Bendová, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Gynekologicko-porodnická klinika
FNKV**

Datum a rok obhajoby: 15.1. 2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 2.12.2007

Jana Roubalová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Bendové, CSc. za odborné vedení po dobu přípravy mé diplomové práce, za poskytnuté informace a materiály.

Obsah

ÚVOD	5
1. MALIGNITY U ŽEN	6
1.1. Incidence malignit u žen	6
1.2. Nejčastější malignity u žen	6
1.3. Genetické syndromy s multiplicitními nádory u žen	8
2. KOMPLEXNÍ PÉČE	11
2.1. Všeobecný postup	11
2.2. Genetické vyšetření	11
2.3. Psychologické aspekty	14
3. PREVENTIVNÍ PÉČE	15
3.1. Specifická prevence gynekologických nádorů	15
3.2. Dispenzární péče	16
3.3. Profylaktické chirurgické výkony	18
3.3.1. Profylaktická adnexektomie	18
3.3.2. Bilaterální profylaktická mastektomie	19
3.4. Dispenzarizace mužů	19
4. BRCA – NEJČASTĚJŠÍ HEREDITÁRNÍ MULTIPLICITNÍ NÁDOROVÁ MUTACE U ŽEN	20
4.1. Genetika	20
4.2. Typy nádorů prsu vzniklých na podkladě mutací v genech BRCA1 a BRCA2	20
4.3. Léčba nádorů prsu a ovaria u žen s mutací genů BRCA	21
4.3.1. Chirurgická léčba	22
4.3.2. Radioterapie	22
4.3.3. Chemoterapie	22
4.3.4. Hormonální léčba	22
5. VZÁCNÉ HEREDITÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY	24
5.1. Lynchův syndrom	24
5.1.1. Kazuistika pacientky s Lynchovým syndromem	25
5.2. Li-Fraumeniho syndrom	26
5.3. Cowdenův syndrom	26
5.4. Peutz-Jeghersův syndrom	27
5.5. Ataxia teleangiectasia	28
6. ZÁVĚR	29
7. SOUHRN	32
8. SUMMARY	34
9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	35

ÚVOD

V mojí diplomové práci se zabývám otázkou multiplicitních nádorových onemocnění u žen, které se týkají především zhoubných nádorů prsu a ovarií. I když se dědičné nádorové formy vyskytují minoritně, tak pořád postihují relativně velikou skupinu, která tvoří přibližně 10% všech zhoubných onemocnění prsu a ovarií. Vzhledem k tomuto číslu je dobré při diagnostice na tuto možnost myslet a v případě zjištění skutečností, které by nás mohly vést k podezření na dědičnou formu nádorového onemocnění, se ukazuje jako vhodné využít možností genetického testování, nechat vyšetřit jak pacientku, tak její rodinné příslušníky, a uzpůsobit výsledkům preventivní sledování celé rodiny. Právě v této skupině pacientek popřípadě pacientů je nejdůležitější jejich dlouhodobé sledování, profylaktické výkony v rámci primární prevence a individuální práce s rodinou, pro kterou je potvrzení mutace velkým stresem.

V práci budou představeny nejčastější genetické syndromy u žen, v rámci kterých se vyskytují především nádory prsu, jejich incidence v populaci žen na území České republiky, preventivní dispenzární programy a léčebné možnosti. Bude poukázáno na komplexní a preventivní péči a specifičtěji se zaměřím na mutace v genech BRCA, jakožto nejčastější příčinou multiplicitního nádorového onemocnění u žen.

Cílem této práce je shromáždění, zkompletování a zhodnocení aktuálních informací na téma dědičná nádorová onemocnění u žen spojená s mutacemi především v genech BRCA.

Zaměřím se na otázky vyhledávání pacientek-nosiček, genetického testování, preventivního opatření a léčebných možností, které mohou být těmto ženám, popřípadě mužům, nabídnuty.

1.MALIGNITY U ŽEN

1.1. Incidence malignit u žen

Zhoubné nádory jsou po kardiovaskulárních chorobách druhou nejčastější příčinou úmrtí obyvatel průmyslově rozvinutých zemí. Nemocnost a mortalita permanentně stoupá posledních 100 let. V současné době se incidence zhoubných nádorů zvyšuje asi o 2,2% ročně. Celková úmrtnost na zhoubné nádory rovněž stoupá, ale pomaleji než incidence. ⁽⁸⁾

V následující tabulce jsou uvedeny absolutní incidence (v závorce pak incidence na 100 000 obyvatel) nejčastějších nádorů u žen v České republice mezi lety 2000 až 2003, tak jak je uvádí ÚZIS.

Rok	Prs	Tlusté střevo	Tělo děložní	Plíce	Vaječník	Hrdlo děložní
2000	4 871 (92,4)	1 894 (35,9)	1 613 (30,6)	1 384 (26,2)	1 314 (24,9)	1 045 (19,8)
2001	5 152 (98,2)	1989 (37,9)	1 615 (31,5)	1 427 (27,2)	1 260 (24,0)	1 043 (19,9)
2002	5 378 (102,7)	1988 (38)	1 656 (31,6)	1 410 (26,9)	1 323 (25,3)	1 082 (20,7)
2003	5 784 (110,5)	2005 (38,3)	1 691 (32,3)	1 399 (26,7)	1 323 (25,3)	1 007 (19,2)

Tab. 1. Absolutní incidence u žen v ČR 2000 až 2003

1.2. Nejčastější malignity u žen

Karcinom prsu je malignitou s nejvyšší incidencí u žen, je též nejčastější příčinou úmrtí na zhoubná onemocnění žen v České republice.⁽¹⁾ Nejvyšší počet případů je zjišťován u žen ve věkové kategorii 55-59 let, relativní incidence pak stoupá spolu s věkem, zlomově se zvyšuje mezi 45. – 49. rokem života.⁽³⁾

Naprostá většina nádorových onemocnění vzniká sporadicky jako důsledek působení mnoha rizikových faktorů (nezdravý životní styl, profesionální expozice kancerogenům ...). Riziko onemocnění karcinomem prsu u žen s negativní rodinnou anamnézou se pohybuje mezi 7 – 10%. Jen u přibližně 5 – 10% malignit lze zjistit hereditární výskyt a detekovat dědičnou dispozici ke

vzniku zhoubných nádorů. Dědičně podmíněná nádorová onemocnění mají většinou některé společné rysy – vyskytují se v mladším věku než nádory sporadické, dědičnost je obvykle autosomálně dominantní, nádor bývá multifokální a multiplicitní.

Existuje mnoho desítek dědičných nádorových syndromů. Na rozdíl od pacientů se sporadickým nádorem se jedinec již s jednou mutovanou alelou určitého nádorového genu rodí. Tato mutace zvyšuje riziko onemocnění určitou malignitou.

Multiplicitní nádory u žen se vyskytují nejčastěji v rámci dědičných nádorových syndromů a nejčastěji se manifestují jako karcinom prsu. Karcinom prsu v rodinné anamnéze je nejlépe poznaným rizikovým faktorem pro zhoubný nádor prsní žlázy. Výskyt zhoubného nádoru prsu u příbuzných výrazně zvyšuje pravděpodobnost vývoje této nádorové choroby v osobní anamnéze.

Familiární typ nádorů mamy je zhoubný typ nádoru s anamnestickým výskytem v rodině u jednoho a více příbuzných v první nebo druhé linii příbuzenského vztahu, ale nejsou splněna kritéria pro hereditární typ zhoubného nádoru, forma genetického přenosu je nejasná a nelze identifikovat zodpovědný gen. Vyskytuje se asi v 5-20% z celkového počtu karcinomů prsu.⁽¹⁾ Může být výsledkem multifaktoriální dědičnosti nebo může být ovlivnitelný vnějšími faktory. Tato skupina je někdy nazývána jako polygenní, předpokládá se, že při vzniku onemocnění se uplatňuje řada genů s nízkou penetrancí v kombinaci s dalšími rizikovými faktory.⁽²⁾ Je proto vhodné, aby se pacientky rizikovým faktorům, které se dají snadno ovlivnit, vyhýbaly. Pravidelná fyzická aktivita je spojena v běžné populaci s nižším rizikem vzniku karcinomu prsu. Kouření je závažným onkologickým rizikem a zvyšuje i riziko onemocnění karcinomem prsu. Působení hormonálních faktorů jako je podávání hormonální substituční léčby nebo orálních kontraceptiv je stále diskutováno. Názor většiny gynekologů u nosiček mutace je ten, že riziko dnešní moderní antikoncepce pro vznik nádoru prsu není závažné. Používání hormonální antikoncepce není odmítáno, nicméně musí být používána s maximální opatrností. Podávání hormonální substitute u žen nosiček mutace při přirozeném klimakteriu kolem 45-50 let je nevhodné a rizikové pro karcinom prsu. Mezi další ovlivnitelné rizikové faktory patří

nadváha, která zvyšuje riziko. Redukce rizikových faktorů je důležitá i pro nosičky mutací BRCA genů, kde může přispět ke snížení celkového rizika vzniku karcinomu prsu.

Hereditární typ je karcinom prsu způsobený autosomálně dominantním přenosem. Tato skupina je přímo geneticky podmíněna. Genetické faktory způsobují jen 5% ze všech karcinomů prsu, ale až 25 % případů diagnostikovaných před 30. rokem života ženy. Celoživotní riziko vzniku tohoto onemocnění je více než 80% u žen a asi 6% u mužů přenašečů.⁽¹⁾

1.3. genetické syndromy s multiplicitními nádory u žen

Mezi genetické syndromy s multiplicitními nádory u žen je možné zařadit Hereditární karcinom prsu a ovaria, Li-Fraumeniho syndrom, Cowdenův syndrom, Lynchův syndrom, Peutz-Jeghersův syndrom a Bloomův syndrom. V následující tabulce je uveden jejich přehled, stejně jako detekce genů významných pro odhad vzniku rizika, dědičnost a nejčastější typ nádorů.⁽¹⁾

Syndrom	Geny	Dědičnost	Nejčastější nádory
Hereditární karcinom prsu a ovaria	BRCA 1, BRCA 2	Autosomálně dominantní	Prs, ovarium, prostata, pankreas
Li-Fraumeniho syndrom	p53	Autosomálně dominantní	Sarkomy měkkých tkání, prs, osteosarkom, leukémie
Cowdenův syndrom	PTEN	Autosomálně dominantní	Prs, štítná žláza, endometrium
Lynchův syndrom II.	MSH	Autosomálně dominantní	Tračník, endometrium, ovarium, ureter
Peutz-Jeghersův syndrom	STK	Autosomálně dominantní	Tračník, tenké střevo, prs, ovarium, pankreas
Bloomův syndrom	BLM	Autosomálně recesivní	Leukémie, endometrium, lymfomy

Tab. 2. genetické syndromy s multiplicitními nádory u žen

Pro odhad rizika vzniku hereditárně podmíněného karcinomu prsu má v současnosti největší význam detekce mutací genů BRCA 1 a BRCA 2. BRCA 1 gen je lokalizován na chromozomu 17 a jeho mutace je spojena se zvýšenou incidencí karcinomu prsu, vaječnicků a v menší míře též prostaty. U přenašečky této mutace je celoživotní riziko karcinomu prsu 55-85% a pro karcinom vaječnicků 15-45%. BRCA 2 gen je lokalizován na chromozomu 13. Riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček mutace v genu BRCA 2 je přibližně stejné jako u nosiček mutace v genu BRCA 1, ale riziko vzniku karcinomu vaječnicků je nižší, asi pod 20%. U nosičů mutace v genu BRCA 2 se častěji vyskytují další nádory jako je karcinom žaludku, vejcovodů, slinivky břišní, karcinom prostaty a prsu u mužů. Existují rodiny, kde se vyskytují pouze nádory prsu, rodiny s nádory vaječnicků a rodiny s kombinací obou nádorů. Pacientky s nádorovou duplicitou karcinomu prsu a ovaria jsou ve většině případů nositelkami mutace v genu BRCA 1.

Pod názvem hereditární nepolypózní kolorektální karcinom se zařazují autosomálně dominantní dědičná onemocnění s četností 1 na 200-1000 obyvatel. Jiný název pro tuto jednotku je Lynchův syndrom I a II. Pro Lynchův syndrom II je kromě vysokého rizika vzniku kolorektálního karcinomu (asi 80%, nejčastěji mezi 40. a 50. rokem života) charakteristický i výskyt maligních nádorů endometria (celoživotní riziko 20-43%), ovaria, žaludku, tenkého střeva a prsu.

Li-Fraumeniho syndrom je vzácný autosomálně dominantní nádorový syndrom. U nosičů mutace v tumor supresorovém genu p53 dochází ke zvýšení pravděpodobnosti vzniku maligního onemocnění často v raném věku. Převládajícím typem nádorů jsou sarkomy měkkých tkání, osteosarkom, nádory CNS, leukémie, adenokarcinom dřeně nadledvin a premenopauzální výskyt karcinomu prsu. Odhaduje se, že přibližně 1% karcinomu prsu je způsobeno dědičnou mutací v genu p53.

Cowdenův syndrom je způsoben mutací v PTEN genu. Jeho příznaky jsou intestinální hamartomy a kožní změny (faciální tricholemomy ...). Asi u 50% případů může být přítomná makrocefalie. Je zvýšené riziko pro vznik nádorů prsu, štítné žlázy, kolorekta, ovaria, ledvin, endometria a melanomu.

Rozpoznání familiárního nebo hereditárního výskytu nádorového onemocnění znamená možnost prevence u nejbližších příbuzných pacienta. Podezření na dědičně podmíněné nádorové onemocnění by mělo být vysloveno lékařem (praktikem, internistou, specialistou) po zhodnocení charakteristik nádoru a po odebrání podrobné rodinné anamnézy. Genetické vyšetření je možné indikovat všude tam, kde je předpokládána dědičná etiologie. V současné době je pacientům možno nabídnout genetické testování v případě dědičného karcinomu prsu a ovaria, Li-Fraumeniho syndromu a Lynchova syndromu. Zatím není v České republice možno testovat mutace způsobující Cowdenův syndrom, ale v zahraničí se toto vyšetření již provádí.⁽⁵⁾ Jako preventivní obor má genetika v onkologii možnost směřovat prevenci do nejrizikovějších skupin populace. V případě pozitivního výsledku genetického vyšetření je nutné zvolit jiný systém preventivního vyšetřování postižených i léčebné taktiky a upravit možnosti dispenzární péče.

2.KOMPLEXNÍ PÉČE

2.1. Všeobecný postup

Objevení zděděných mutací genů spojených se zvýšeným rizikem vzniku maligního onemocnění u žen otevřelo novou oblast klinické onkologie, hlavně v oblasti preventivních programů. Spolupráce odborných lékařů s onkology a klinickými genetiky směřuje k vyhledávání rodin s genetickou zátěží a k zpřísnění preventivní péče.⁽¹⁾

Při podezření na genetickou zátěž je indikováno genetické poradenství a vytipováním rodinných příslušníků, kteří mohou mít zvýšené riziko maligního onemocnění. Rizikovým pacientům je nabídnuta možnost genetického testování. V případě pozitivního genetického testování je pro zdravé jedince vypracován pravidelný monitorovací program s cílem předejít rozvoji malignity, popřípadě ji zachytit v časném stádiu, kdy je terapeuticky nejpřístupnější.

Podezření na „nádorovou rodinu“ představují typické charakteristiky rodokmenu, obecně lze říci, že k podezření na hereditární nádorové onemocnění vede opakovaný výskyt malignit v několika generacích, výskyt malignit v nízkém věku, výskyt bilaterálních nebo mnohočetných nádorů.

Dědičně podmíněná nádorová onemocnění prsu a vaječníků tvoří přibližně 5 -10% ze všech těchto diagnostikovaných nádorů. Na jejich vzniku se podílejí ve více než polovině případů zárodečné mutace genů BRCA1 a BRCA2 . Přibližně 50% dědičných forem nádorů prsu je způsobeno mutací v BRCA1 genu, zhruba 30% mutací v genu BRCA2 a u 20% se jedná o dědičný syndrom způsobený jiným genem.

2.2. Genetické vyšetření

Ke genetickému vyšetření jsou indikovány osoby, u nichž je možné očekávat vyšší pravděpodobnost nosičství zárodečné mutace než u zdravé populace. Toto vyšetření je indikováno při podezření na určitý typ dědičného nádorového onemocnění.⁽²⁾ Vzhledem k tomu, že většina dědičně podmíněných nádorových onemocnění je tvořena rakovinou prsu, budu se v této práci zabývat ze ženských nádorových onemocnění převážně nádorem prsu. Vznik dědičného

nádorového onemocnění prsu je nejčastěji podmíněn mutacemi v genech BRCA 1 a 2, proto je většina mé práce věnována právě tomuto onemocnění. Rutinní populační screening genu BRCA1 není dosud doporučován. Na základě výsledků vyšetřování genů BRCA1 a BRCA2 byla za indikace ke genetickému vyšetření přijata tato kriteria:

- nemocné osoby bez pozitivní rodinné anamnézy
 - karcinom prsu nebo vaječnicků diagnostikovaný u ženy do 35 let věku
 - karcinom prsu u muže vzniklý v kterémkoliv věku po vyloučení jiné příčiny (Klinefelterův syndrom ...)
 - nádorová duplicita - karcinomu prsu + karcinom vaječnicků
 - bilaterální karcinom prsu, první diagnostikován do 40 let věku
 - medulární karcinom prsu
- nemocné osoby s pozitivní rodinnou anamnézou
 - dvě příbuzné prvního stupně (přes otce druhého stupně) s nádorem prsu nebo vaječnicků, alespoň jedna diagnostikována ve věku pod 50 let
 - tři a více karcinomů prsu nebo vaječnicků u příbuzných prvního a druhého stupně v jedné linii bez věkové limitace
- zdraví rodinní příslušníci pozitivně testovaných osob, muži i ženy, od 18 let věku⁽²⁾

Ke genetické konzultaci může ženu odeslat jakýkoliv lékař primární péče. Indikace ke genetickému testování předchází sestavení rodokmenu nejméně čtyřech generací, podepsání informovaného souhlasu s testováním.

Algoritmus genetického vyšetřování:

1. Zhodnocení rodinné anamnézy lékařem primární péče nebo specialistou. Na základě těchto údajů může lékař doporučit genetickou konzultaci.

2. Klinický genetik sepíše podrobný rodokmen, ověří údaje v dokumentaci a zhodnotí, zda je možné v rodině testovat a jaké geny. V případě testování musí klient podepsat informovaný souhlas. Provede se odběr krve. Je nutné klienta informovat o problematice dědičnosti, o testování, limitacích a následné péči. Testování v rodině začíná u nemocné s nádorem.
 - výsledky testování mohou být:
 - je nalezena patogenní mutace a je možné testovat ostatní příbuzné v riziku
 - není nalezena mutace v některém z testovaných genů, tzn. dědičnost nebyla vyloučena, není však možné testovat zdravé příbuzné, riziko onemocnění je pro ostatní příbuzné stanoveno empiricky a je doporučen typ preventivního sledování (příčinou může být nedostatečně citlivá metoda vyšetření nebo mutace v jiném netestovaném nebo dosud neznámém genu)
3. Po ukončení testování pozve genetik klientku na další konzultaci výsledků a doporučení preventivní péče.
4. Sdělením výsledků začíná komplexní péče lékařů z mnoha oborů.⁽²⁾

Genetické vyšetření (mutační analýza genů BRCA1 a BRCA2) se v České republice provádí na čtyřech pracovištích, v indikovaných případech je hrazeno ze zdravotního pojištění. Pozitivně testované rodiny, včetně zdravých jedinců, jsou referovány do specializovaných center v Praze a Brně.⁽³⁾

Genetické testování hereditárních onemocnění u žen existuje u těchto syndromů :

1. BRCA1 a BRCA2
2. Li-Fraumeniho syndrom
3. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom)⁽⁵⁾

2.3. Psychologické aspekty

Problémy genetického testování jsou jednak etické – vzniku nádoru neumíme zabránit, u nosičů mutace potvrdíme celoživotní zvýšené riziko nádorového onemocnění. Neméně závažné je hledisko psychologické. Je nutné vyrovnat se s celoživotním rizikem, genetické testování může rodinu rozdělit na zdravé a nemocné, u pozitivně testovaných osob je 50% riziko přenosu dispozice pro potomky. Testování může vyvolat pocity viny, bezmoci, úzkosti, depresivní poruchu apod..⁽⁵⁾

Klinický genetik vytváří vztah důvěry s vyšetřovanou osobou/rodinou i pro sdělování tabuizovaných dat významných pro stanovení diagnózy (např. mimopartnerské vztahy), je třeba, aby zmírnil pocity viny či zklamání z komplikovaných životních situací při pozitivním testování. Pro nemocného je důležité objasnit příčiny manifestace geneticky podmíněného onemocnění, posoudit a vysvětlit možnosti preventivních opatření, jejich rizika, úskalí a limitace.⁽¹⁾ Důležité je opatrné sdělení diagnózy s prognózou a možnostmi terapie. Popřípadě nabídnout spolupráci s klinickým psychologem. Lékař by měl poskytnout pomoc při realizaci rozhodnutí pacientky, ke kterým dospívá a rozhodnutí respektovat. O tom, komu a jak se sdělí v rodině informace o dědičné dispozici, rozhoduje vždy osoba, která se k testování rozhodla, nikoliv genetik nebo jiný lékař.

3. PREVENTIVNÍ PÉČE

3.1. Specifická prevence gynekologických nádorů u pacientek s dědičným nádorovým syndromem

Celoživotní riziko onemocnění nádorem prsu u zdravých nosičů genů BRCA1 a BRCA2 je 85% a riziko onemocnění nádorem vaječníků pro nosičky těchto genů je kolem 20 – 40%.⁽¹⁾ Průměrný věk vzniku dědičně podmíněného nádoru prsu i vaječníků je snížen proti sporadickým formám přibližně o 10 let. Pro zdravého nosiče mutace těchto genů lze udělat maximum na poli preventivní péče. Žena sama se musí rozhodnout, jaké riziko je ochotna akceptovat. Může vybírat z několika možností preventivní péče:

1. systematická dispenzarizace
2. bilaterální adnexektomie
3. a) bilaterální subkutánní mastektomie s implantáty
b) bilaterální mastektomie s rekonstrukcí prsu de novo lalokovými plastikami⁽¹⁾

Preventivní výkony jsou otázkou nabídky možností a individuální volby se zvážením všech typů rizik, postojů, přání a věku pacientky. Jednotlivé možnosti prevence budou probrány v následujících kapitolách.

Pozitivně testovaným mužům lze nabídnout dispenzarizaci ve specializovaných centrech a navrhnout prevenci dle typu mutace.

Pro zdravé nosičky mutací genů způsobujících nádorová onemocnění je důležitou součástí péče primární prevence, která spočívá v chirurgických výkonech, popřípadě chemoprevence tamoxifenem, ale tato otázka zůstává stále ještě neúplně objasněna a potvrzena. Tamoxifen je lék, který blokuje estrogenové receptory. V prevenci nádoru prsu je možné ho použít u zdravých žen s dědičným rizikem, především u nosiček mutace genu BRCA2, kde spíše vznikají nádory prsu s pozitivními hormonálními receptory. U nosiček mutace genu BRCA1 bývají nádory bez pozitivních hormonálních receptorů a preventivní účinek tamoxifenu se neočekává tak velký.⁽¹⁾ Nevýhodou jeho používání jsou nežádoucí účinky, mezi které patří například zvýšené riziko vzniku nádoru endometria, zvýšení rizika trombózy apod.. Další podobný preparát pro snížení rizika nádoru

prsu u nosiček je raloxifen, který je nyní zkoumán v různých studiích. Tento preparát působí podobně jako tamoxifen, nicméně by neměl zvyšovat riziko nádoru dělohy (nestimuluje růst karcinomu děložního) a snižuje riziko osteoporózy.⁽⁴⁾ Chirurgické výkony jako adnexektomie a mastektomie nemusí být pro ženu únosné, záleží na jejím zvážení, jestli tento výkon podstoupí. Některé reprodukční faktory mohou modifikovat riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček mutací v genech BRCA1 a BRCA2 – například kojení po dobu jednoho roku a dále snižuje riziko vzniku karcinomu prsu přibližně o polovinu u nosiček mutace v genu BRCA1, nikoliv však BRCA2. Největší těžiště preventivní péče je sekundární prevence, cílem skriningových programů je záchyt karcinomu prsu ve stádiu, kdy je vysoce pravděpodobné vyléčení chirurgické, tedy primárního nádoru o velikosti do 1 cm, s negativitou lymfatických uzlin a bez známek vzdálených metastáz, doplněné o radioterapii. Sekundární prevence je jednou z možností, jak snížit mortalitu na nádorová onemocnění. Je nezbytně nutné pátrat po karcinomech prsu a vaječnících. Nejdůležitější součástí prevence je dispenzární péče.

3.2. Dispenzární péče

Schémata dispenzární péče zohledňují vysokou incidenci malignit v této populační skupině a také nižší věk výskytu těchto malignit.

Vyšetřování zobrazovacími metodami pro diagnostiku nemocí prsu u žen s prokázanou genovou mutací probíhá ve specializovaných diagnostických centrech.

V tabulce 3 je uvedeno doporučené dispenzární schéma pro zdravé nosičky mutací genů BRCA 1 a BRCA 2 s věkem, kdy by mělo být vyšetření provedeno poprvé a zároveň frekvence provádění vyšetření.⁽²⁾

Vyšetření	Od věku	Frekvence
Samovyšetřování prsů	21	1x měsíčně
Klinické vyšetření prsů	21	1x 6 měsíců

Vyšetření	Od věku	Frekvence
Ultrazvuk prsů	21	1x 6 měsíců
Mamografie	30	1x rok
MRI prsů	21	1x rok
UZ břicha + transvaginální UZ	21	1x 6-12 měsíců
Markery CA 125, CEA, CA 15,3	21	1x rok
Hemokult	45	1x rok
Kolonoskopie	45	1x 3 roky
Kožní vyšetření	21	1x rok

Tab. 3. dispenzární schéma pro zdravé nosičky mutací genu BRCA1 a 2

Nádory u nosiček mutací v genech BRCA jsou obtížně detekovatelné pomocí mamografie. Je to nejstarší metoda s více než 40-letou tradicí.⁽⁶⁾ Ve skupině menopauzálních žen vykazuje vysokou senzitivitu i specifitu, u těchto žen převažuje obraz středně a nízké denní žlázy. Se stoupající denzitou žlázy senzitivita mamografie výrazně klesá. Denzní, fertilní mléčná žláza premenopauzálních žen je pro mamografii velice obtížný terén. I velké tumory nemusí být detekovatelné. Mamografie ve skupině mladých rizikových žen ztrácí vedoucí pozici a ustupuje do pozadí dalším metodám – ultrasonografií a magnetické rezonanci. Ženy sledované mamografií mají poměrně vysoké riziko rozvoje lokálně metastatického onemocnění.⁽²⁾

Vyšší senzitivita byla popsána u ultrazvukového vyšetření oproti mamografii. Její senzitivita je pro detekci ložiska proti mamografii vyšší i v terénu denzní žlázy. Specifita může být ale nižší – diferenciální diagnóza zachyceného ložiska může být obtížná, především u mladých premenopauzálních žen. Nebezpečí s nadhodnocením nebo podhodnocením nálezu je fertilní mléčná žláza s cyklickými hormonálními změnami, kdy hormonálně aktivovaný mastopatický uzel může imitovat nádor a naopak zhoubný nádor může být označen za benigní hormonálně podmíněnou změnu.

Senzitivita vyšetření prsu nukleární magnetickou rezonancí se pohybuje mezi 70-100%. Nevýhodou tohoto vyšetření je přibližně 10% výskyt falešně pozitivních výsledků. Magnetická rezonance prsu je kontrastní dynamické vyšetření s aplikací paramagnetické kontrastní látky. Poskytuje tak informace nejen morfologické, ale i funkční. Funkční informace se opírá o fenomén angiogeneze – i minimální karcinom má oproti okolí výrazně vyšší vaskularizaci tvořenou sítí patologických novotvořených cév. To dává možnost zobrazit mamograficky, sonograficky a klinicky němé ložisko. Zdrojem falešné positivity může být enhancement benigních neproliferativních lézí a především nespecifické fyziologické enhancement mléčné žlázy, kolísající během menstruačního cyklu.⁽¹⁾

V některých aspektech se liší doporučení dispenzární péče pro ženy, které se s nádorem prsu nebo ovaria léčily a jsou nosičkami mutace. Péče je intenzivnější, pacientkám je doporučena preventivní mastektomie druhého prsu a po 35. roce života preventivní adnexektomie.

3.3 Profylaktické chirurgické výkony

3.3.1. Profylaktická adnexektomie:

Profylaktická adnexektomie je výkon, který snižuje u nosiček mutací genu BRCA1 a BRCA2 incidenci karcinomu ovaria o 97% a karcinomu prsu o 50%. Provedení oboustranné adnexektomie ve věku kolem 35-40 let je v současné době považováno za metodu první volby u nosiček mutací v genu BRCA1, které mají děti. U nosiček mutací v genu BRCA2 se ovariální karcinom vyskytuje vzácně ve věku pod 50 let. Jako prevence ovariálního karcinomu je u nich doporučováno provedení výkonu kolem 50 let, avšak jde-li o prevenci karcinomu prsu, výkon by měl být proveden dříve. Přibližně u 3% žen po adnexektomii dochází ke vzniku tzv. ovaria-like karcinomu, který má stejné biologické chování jako epiteliální ovariální karcinom.

Snížení incidence karcinomu prsu je dosaženo díky snížení estrogenní stimulace mléčné žlázy po adnexektomii. Optimální věk provedení tohoto výkonu se pohybuje mezi 35-40 lety, neboť právě v tomto věku náhle rychle stoupá incidence karcinomu ovaria.⁽³⁾

3.3.2. Bilaterální profylaktická mastektomie:

Tento výkon snižuje incidenci rizika karcinomu prsu o 90-95%, je jedinou účinnou metodou, která může zabránit mortalitě spojené s karcinomem prsu u nosiček mutací v BRCA genech. Reziduální riziko je způsobeno nemožností kompletně odstranit prsní žlázu. Mastektomie se jeví zatím jako nejúčinnější preventivní metoda, která u této skupiny pacientek brání vzniku onemocnění. Ačkoliv provedení profylaktické mastektomie je vysoce efektivní v redukci vzniku karcinomu prsu, přesto není i přes dobré kosmetické výsledky akceptovatelná pro každou ženu. Přicházejí v úvahu dva zákroky – provedení subkutánní mastektomie s primární nebo sekundární rekonstrukcí (zachován dvorec s bradavkou) nebo kůži šetřící mastektomie s primární rekonstrukcí (areolomamilární komplex je v resekatu). V současné době je dáována přednost totální mastektomii před subkutánní mastektomií.⁽³⁾ Vzhledem k mutilujícímu charakteru mastektomie je nedílnou součástí zákroku následná rekonstrukce prsu. Tato rekonstrukce probíhá buď v jedné době s mastektomií nebo co nejdříve po ní.

3.4. Dispenzarizace mužů

Mutace BRCA1 a BRCA2 je nezbytné testovat také u mužů. Mohou tuto mutaci přenést na své potomky a zároveň jsou sami ohroženi zvýšeným rizikem některých malignit. Riziko onemocnění karcinomem prsu není zdaleka tak vysoké jako u žen. V diagnostice prsní žlázy u mužů zastává významné místo palpační vyšetření. Muži nesoucí mutovaný gen BRCA1 mají 4x vyšší riziko onemocnění kolorektálním karcinomem a 3x vyšší riziko onemocnění karcinomem prostaty než muži bez této mutace. Mutace genu BRCA2 je spojena s některými malignitami gastrointestinálního traktu, karcinomem prostaty a maligním melanomem. Specifický dispenzarizační program sekundární prevence těchto malignit pro pozitivně testované muže zahrnuje provádění samovyšetření prsů od 20 let jednou za tři měsíce, hemokultu jednou ročně od 45 let, kolonoskopie jednou za tři roky od 45 let, stanovování PSA a CEA jednou ročně od 45 let a vyšetření per rektum jednou ročně od 45 let, UZ břicha jednou ročně od 45 let a kožní vyšetření jednou ročně od 45 let.⁽¹⁾

4. BRCA - NEJČASTĚJŠÍ HEREDITÁRNÍ MULTIPLICITNÍ NÁDOROVÁ MUTACE U ŽEN

4.1. Genetika

Zhruba u 50% rodin s výskytem čtyř a více případů karcinomu prsu a přibližně 80% rodin s výskytem čtyř a více karcinomů ovaria je za vznik onemocnění odpovědná mutace genu BRCA1. Frekvence mutací genu BRCA1 v populaci je zhruba 1:800. Riziko vývoje karcinomu prsu dosahuje u nosičů těchto mutací více než 80% ve věku do 70 let, u karcinomu ovaria 40-60% do věku 70 let. Riziko vzniku karcinomu prsu u nosičky mutace genu BRCA2 je mírně nižší než u genu BRCA1, u karcinomu ovaria výrazně nižší. V postižených rodinách byla popsána vyšší incidence karcinomu prostaty, pankreatu a karcinomu prsu u mužů.

V roce 1990 byl pomocí vazebné analýzy lokalizován gen BRCA1 v oblasti 17q12-21, zodpovědný za segregaci onemocnění u poloviny mnohočetně postižených rodin s výskytem nádoru prsu v mladém věku. V roce 1994 byl lokalizován gen BRCA2 v oblasti 13q12-13.⁽¹⁾ Oba tyto geny jsou velké (1863 a 3418 aminokyselin), sekvenčně nepříbuzné jaderné fosfoproteiny. Jsou přítomné ve všech tkáních a jejich exprese a stupeň fosforylace závisí na fázi buněčného cyklu. Geny BRCA1 a BRCA2 kódují multifunkční proteiny a jsou řazeny do skupiny tzv. strážných genů, které jsou významné pro udržení integrity a stability genomu.⁽¹⁾ Bylo odhaleno několik stovek mutací genů BRCA1 a BRCA2 rozptýlených podél celé kódující sekvence a identifikovány i inaktivující mutace postihující sekvence nekódující. V určitých populacích byla prokázána vysoká četnost fixních mutací - například u populace evropských Židů-Aškenazyů je více než 2% jedinců postižena specifickými mutacemi.

4.2. Typy nádorů prsu vzniklých na podkladě mutací v genech BRCA1 a BRCA2

Fenotyp nádorů prsu pacientek s mutacemi genu BRCA1 je do jisté míry charakteristický. Nádory bývají často medulární, atypické medulární nebo duktální karcinomy s nebo bez medulárních rysů. U duktálních karcinomů se velmi často jedná o nízcce diferencované karcinomy. Bývá také zjišťován bazální fenotyp charakterizovaný expresí epiteliálních cytokeratinů 5, 6 a 14. Ve většině případů se jedná o nádory s negativitou estrogenových a progesteronových receptorů, androgenového receptoru a c-erbB2. Z biologického hlediska je pro ně typická vysoká mitotická aktivita, aneuploidie a vysoké procento buněk v S - fázi. Bývá zjišťována vyšší exprese proteinu p56 a vyšší frekvence somatických mutací genu p53.⁽⁴⁾

Výsledky studií ukázaly, že nádory prsu u žen s mutacemi genu BRCA2 nemají charakteristický fenotyp. Podobají se nádorům sporadickým.⁽⁶⁾

Ve srovnání s nádory sporadickými je pro nádory prsu nosiček mutací BRCA genech typický nižší věk při diagnóze onemocnění a vyšší incidence bilaterálních nádorů v porovnání s nádory sporadickými. Vzhledem k agresivnímu histopatologickému fenotypu nádorů prsu nosiček mutací v genu BRCA1 by se dala očekávat horší prognóza těchto pacientek. Ale řada studií prokázala, že prognóza pacientek s mutacemi BRCA genů je srovnatelná s pacientkami se sporadickými nádory. Pacientky s mutacemi BRCA genů, které onemocní ovariálním karcinomem, mají lepší prognózu než pacientky se sporadickým nádorem vaječníků.⁽¹⁾

4.3. Léčba nádorů prsu a ovaria u žen s mutací genů BRCA

Léčba nádorů ovaria nebo prsu u nosiček mutace je téměř stejná jako u žen s nedědičnou formou nádoru, liší se v tom, že u nosiček mutace bývá zákrok radikálnější.

4.3.1. Chirurgická léčba

Při operaci karcinomu prsu u žen nosiček mutace je vhodnější dát přednost totální mastektomii před prs šetřícími výkony. Je to z toho důvodu, že riziko nového ložiska v zachované prsní tkáni je vysoké (až 60%). Další možností, která významně sníží pravděpodobnost vzniku nového nádorového ložiska je preventivní druhostranná mastektomie a rekonstrukce obou prsů.⁽⁶⁾ Totální mastektomie je doplňována o axilární lymfonodektomii. Exenterace axily je výkon, který snižuje riziko regionální recidivy.

4.3.2. Radioterapie

Radioterapie se neliší od postupů léčby u žen bez mutací genů BRCA1 a BRCA2. Radioterapie se aplikuje po konzervativním výkonu celkovou dávkou 50Gy na lineárním urychlovači. Po této léčbě se přidává boost v dávce 10-14 Gy na jizvu a lůžko tumoru. Lze indikovat radioterapii axily při malém počtu odstraněných uzlin. Neoadjuvantní radioterapie se používá u primárně inoperabilních nádorů.

4.3.3. Chemoterapie

Karcinom prsu je systémové onemocnění, u kterého jsou v době diagnózy předpokládány mikrometastázy. Diseminovaný karcinom prsu není vyléčitelný, ale je jedním ze solidních tumorů, který dobře reaguje na chemoterapii, která prodlužuje délku života a zlepšuje jeho kvalitu. Chemoterapie se aplikuje stejná jak u nosiček, tak i u žen se sporadickým karcinomem prsu. Je však pravděpodobné, že na základě probíhajících klinických studií bude v budoucnu možné navrhnout ženám s mutací v genech BRCA1 a BRCA2 jiné nebo upravené režimy chemoterapie než ostatním pacientkám.⁽⁶⁾

4.3.4. Hormonální léčba

Hormonální léčba by se dala rozdělit na adjuvantní a paliativní.

Adjuvantní léčba se používá u premenopauzálních žen, kde byla prokázána pozitivita hormonálních receptorů a kde není preferována chemoterapie. U většiny postmenopauzálních žen je indikována při pozitivitě hormonálních receptorů, u kterých není indikována chemoterapie.⁽⁶⁾

Paliativní léčba je indikována u progredujícího onemocnění.

Sekvence léčby má svá pravidla, nejprve se užívají léky 1. hormonální řady, poté 2. a 3..

1. řada hormonální léčby – antiestrogeny – tamoxifen
2. řada hormonální léčby – inhibitory aromatáz – anastrozol (Arimidex), orimeten (Aminoglutethimid), lentaron (Formestran), femara (Letrozol), aromasin (Exemestan), faslodex (Fulnestont)
3. řada hormonální léčby – progestiny - medroxyprogesteronacetát (Provera), megestrolacetát (Megace)

Další možnosti jsou snížení hladiny estrogenů v těle pomocí vyřazení činnosti vaječnicků buď léky (analoga GnRH), zářením nebo operační kastrací. U žen s mutacemi v genech BRCA je nejvhodnější metodou preventivní chirurgické odstranění vaječnicků.⁽¹⁾

5.VZÁCNÉ HEREDITÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY U ŽEN

Pouze malá část hereditárních nádorů prsu a jiných malignit u žen se vyskytuje v souvislosti s jinými dědičnými nádorovými syndromy. U těchto vzácných syndromů je důležité určit dle spektra nádorů u postižených jedinců příslušný gen. Mutace genů BRCA1 a BRCA2 jsou odpovědné za větší část případů dědičné predispozice ke vzniku karcinomu prsu a ovaria. Mezi častější nádorové syndromy, které ve svém spektru malignit zahrnují zhoubná onemocnění u žen, patří kromě mutace BRCA genů ještě hereditární nepolypózní karcinom II. (Lynchův syndrom). Dále existují mnohem vzácnější hereditární nádorové syndromy jako je Li-Fraumeniho syndrom, Peutz-Jeghersův syndrom, Bloomův syndrom atd.⁽¹⁾

Zatímco u syndromů s relativně častým výskytem v populaci jsou skriningová opatření velmi dobře propracována, u některých vzácnějších syndromů tomu tak zatím není.⁽²⁾

5.1.Lynchův syndrom

Lynchův syndrom (hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva HNPCC) je nejčastějším syndromem s predispozicí ke karcinomu tlustého střeva, průměrný věk nemocných v době diagnózy kolorektálního karcinomu je 42-44 let, což je o dvacet let méně než u populace s běžným rizikem.⁽¹⁾ Kromě karcinomu tlustého střeva se u nemocných žen s Lynchovým syndromem vyskytuje významně častěji také karcinom endometria, ovaria, žaludku, tenkého střeva, pankreatu, hepatobilárního traktu, ureteru a ledvinné pánvičky.⁽⁶⁾

Od roku 1993 byly identifikovány čtyři geny zodpovědné za tento syndrom. Jde o geny ze skupiny tzv. DNA mismatch-repair genů, to je genů, která se účastní rozpoznání a opravy chyb v DNA, vznikajících při replikaci.⁽¹⁾

HPNCC se nemanifestuje specifickými projevy, proto je podezření na HPNCC vysloveno u nemocných s karcinomem tlustého střeva s pozitivní rodinnou anamnézou nebo manifestací před 50. rokem věku. Jako diagnostická kritéria se používají tzv. Amsterdamská kritéria, ale většina nemocných s

kolorektálním karcinomem nesplňuje tato kritéria, proto byla vypracována Bethesda Guidelines pro indikaci ke genetickému vyšetření.

Skríningová doporučení pro pacientky s Lynchovým syndromem zahrnují kolonoskopické vyšetření od 20 let věku v intervalu dvou let, podrobné gynekologické vyšetření včetně transvaginálního ultrazvuku, stanovení CA-125, dále gastrokopii od 30 let věku v intervalu 1-2 roky, cytologie moči, sonografii močového traktu od 30 let věku v intervalu 1-2 roky a genetické testování po 18. roce věku.⁽¹⁾ V primární prevenci je důležité omezit kouření, alkohol, stravu s nadměrným množstvím tuků, kořeněná jídla, konzumaci tmavého masa. Naopak se doporučuje konzumace dostatku vlákniny, omezení stresu a zvýšení fyzické aktivity.

5.1.1.Kazuistika pacientky s Lynchovým syndromem:

Pacientka (rok narození 1958), která je nyní v dispenzární péči MUDr.Bendové,CSc. trpí Lynchovým syndromem.

Onkologická anamnéza:

- 1998 - hysterektomie s oboustrannou andexektomií pro karcinom endometria (endometriodní karcinom s dlaždicovou diferenciací bez angioinvasze, G₁, invaze do 1 mm pT_{1B}N_xM₀)
- 2001 - tumorektomie mammae sin. s exenterací axily, byla léčena chirurgicky s doplněním aktinoterapie a hormonální léčby tamoxifenem a arimidexem (infiltrativní adenokarcinom středně diferencovaný v průměru 5mm, G₂, 7 lymfatických uzlin bez postižení nádorem, postižena jedna intramammární uzlina, estrogenové receptory 80%, progesteronové receptory 90%, c-erb2 2+1, pT_{1a}N₀M₀)
- 2007 - hemikolektomie - při kolonoskopii nalezen tubulárně uspořádaný adenokarcinom colon s angioinvasí a počínající invazí do subserózy (G₂, 45 lymfatických uzlin bez postižení nádorem), dále byl nalezen polypózní tubulární adenom colon s těžkým stupněm dysplastických změn

Rodinná anamnéza:

- otec - zemřel v 52 letech - generalizace karcinomu kolon do žaludku, střev a jater
- sestra - geneticky potvrzený Lynchův syndrom - hemikolektomie pro karcinom kolon
- dva bratři zdraví, dvě nevlastní sestry zdravé, dvě dcery zdravé

V rodině je Lynchovým syndromem postižena její sestra, u které byl diagnostikován dříve než u naší pacientky. Na základě pozitivní genetiky sestry bylo provedeno genetické vyšetření i u naší pacientky. Tudíž byla pacientka v dobré dispenzární péči gynekologické a gastroenterologické. Proto všechny malignity, které se u ní objevily, byly diagnostikovány v raných stádiích a byly vyléčeny. Pacientka je nyní bez metastáz, bez obtíží a kvalita jejího života se příliš neliší od zdravého jedince.

5.2.Li-Fraumeniho syndrom

Tento syndrom je jedním z nejzávažnějších syndromů s hereditární dispozicí k nádorovým onemocněním. Jeho molekulární podstata je mutace v genu TP53 s lokalizací 17p13.1.⁽¹⁾ Tento gen je důležitý pro regulaci buněčného cyklu a apoptózy a jeho mutace způsobují zvýšené riziko leukémií, nádorů CNS, sarkomů a časných nádorů prsu (až 70% před 45 rokem života, z toho 25% žen má bilaterální karcinom). Nádorová onemocnění se objevují často i u dětí. Nosičství mutace genu TP53 může ale znamenat riziko jakéhokoliv nádoru.⁽⁶⁾ Vzhledem ke spektru nádorů je preventivní sledování u pacientek s Li-Fraumeniho syndromem velmi obtížné. U nosičů mutace je doporučováno pravidelné klinické vyšetření, neurologické vyšetření, krevní obraz, vyšetření prsů pomocí ultrazvuku, mamografie a magnetické rezonance. Diagnostika tohoto syndromu by měla být opřena o podrobnou rodinnou anamnézu a genetické vyšetření.

5.3.Cowdenův syndrom

Tento vzácný nádorový syndrom má mutovaný gen PTEN s lokalizací 10q23.31.⁽¹⁾ Toto onemocnění je charakterizováno výskytem kožních a střevních hamartomatózních lézí, může být přítomna makrocefalie nebo mírný mentální deficit.⁽¹⁾ Penetrance onemocnění je 100% ve 20 letech. Nádory u žen postižených tímto syndromem, vyskytující se se zvýšenou četností, jsou zhoubné nádory prsu i benigní anomálie v prsu charakteru duktální hyperplazie, intraduktálních papilomatoz, fibroadenomu a fibrocystických změn, karcinom štítné žlázy, lipomy, fibromy, nádory urogenitálního systému a tlustého střeva. Je doporučován především skrínig štítné žlázy, samovyšetřování prsů, ultrazvukové vyšetření prsů od 20 let věku, od 30 let vyšetření prsů magnetickou rezonancí eventuelně mamograficky, dále podrobné gynekologické vyšetření včetně endometriální biopsie u premenopauzálních žen, vaginálního ultrazvuku u postmenopauzálních žen.⁽⁶⁾

5.4.Peutz-Jeghersův syndrom

Tento syndrom se řadí mezi syndromy s predispozicí k nádorům zažívacího traktu. Lokalizace této mutace je 19p13.3.⁽¹⁾ Typické pro tento syndrom jsou výrazné pigmentace okolo rtů a na sliznicích, které začínají v dětství a mohou ve starším věku blednout. Dále se projevuje tvorbou hamartózních polypů v žaludku, tenkém i tlustém střevě, které mohou malignizovat.. U žen se mohou častěji vyskytovat karcinomy děložního čípku, ovarií (z buněk granulózy) a nádory prsu. Proto jsou těmto ženám nabízena skrínigová vyšetření týkající se zažívacího traktu (gastroduodenoskopie, kolonoskopie atd.), provádění ultrazvuku prsů od 20 let a podrobného gynekologického vyšetření včetně transvaginálního ultrazvuku po půl roce.⁽¹⁾

5.5. Ataxia teleangiectasia

Ataxia teleangiectasia se řadí mezi syndromy chromozomální nestability. Mutace toho genu způsobující tento syndrom je lokalizována 11q22.3.⁽¹⁾ Do klinického obrazu patří cerebelární ataxie, která je přítomná téměř ve 100% případů, je patrná v období, kdy začíná dítě chodit. Většina postižených je upoutána na invalidní vozík ve věku kolem 10 let a dochází k rozvoji progresivní spinální muskulární atrofie ve 20.-30. roce věku. Teleangiektázie se obvykle začínají objevovat v oblastech exponovaných slunci. Většina pacientů má různý stupeň imunodeficitu. Jedinci postižení tímto syndromem s dožívají věku kolem 30 let. Příčinou úmrtí bývají nádorová onemocnění nebo infekce. Nádorová onemocnění postihují až třetinu pacientů s ataxia teleangiectasia, v 80% procentech se jedná o zhoubná onemocnění lymforetikulární tkáně, u žen s tímto syndromem je zvýšené riziko karcinomu endometria a prsu. U heterozygotních žen jsou doporučena skriningová opatření za účelem včasné detekce karcinomu prsu od 30 let věku, včetně samovyšetřování prsů, vyšetření mamologem a ultrazvukem dvakrát ročně. Obdobná vyšetření jsou doporučována i u žen postižených ataxia teleangiectasia.

ZÁVĚR

Zhoubné nádory prsu jsou nejčastějším maligním onemocněním u žen v České republice i ve světě a jsou jednou z nejčastějších příčinám úmrtí u žen, proto jde o velmi závažné téma nejen z hlediska zdravotnického, ale i ekonomického, psychologického a celospolečenského. Nemocnost a mortalita na toto onemocnění permanentně stoupá posledních 100 let. V současné době se incidence zhoubných onemocnění prsu zvyšuje, ale mortalita stoupá pomaleji než incidence.

Naprostá většina nádorových onemocnění prsu vzniká sporadicky jako důsledek působení mnoha rizikových faktorů. Jen přibližně u 5-10% malignit lze zjistit hereditární výskyt. Nosička mutace je ohrožena mnohonásobně vyšším rizikem v porovnání s běžnou populací. Dědičně podmíněná nádorová onemocnění u žen mají společné rysy, jako je výskyt v mladším věku než nádory sporadické, nádor bývá multifokální a multiplicitní. Celoživotní riziko onemocnění rakovinou prsu pro ženy nosičky je více než 80% a asi 6% pro muže nosiče. Nádory prsu se vyskytují i u mužů, v běžné populaci pouze ve velmi nízkém počtu, ale u mužů nosičů mutace genů způsobujících vyšší riziko výskytu nádoru prsu, se riziko onemocnění nádorem prsu mnohonásobně zvyšuje.

Geny, jejichž mutace jsou spojené se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu, jsou nejčastěji geny BRCA1 a BRCA2, dále se jedná o geny, jejichž mutace zvyšuje riziko maligního onemocnění různých orgánových systémů (např. Li-Fraumeniho syndrom, Lynchův syndrom, Cowdenův syndrom aj.). Přibližně 50% dědičných forem nádoru prsu je způsobeno mutací v genu BRCA1, 30% mutací genu BRCA2 a u 20% se jedná o dědičný syndrom způsobený jiným genem. Geny BRCA byly identifikované v letech 1990 a 1994. Od tohoto období bylo provedeno a publikováno velké množství studií, které se zabývají otázkou vyhledávání žen se zvýšeným rizikem, genetického testování, prevence a léčbou. Byly zkoumány specifické znaky nádorů prsu způsobené mutací v genech BRCA na histologické a molekulární úrovni.

Rozpoznání dědičného výskytu nádorového onemocnění znamená možnost prevence i u nejbližších příbuzných pacienta. Po vyslovení podezření na dědičně podmíněné onemocnění nádorem prsu, by mělo být indikováno genetické

vyšetření. V současné době lze pacientům a pacientkám nabídnout genetické vyšetření v případě dědičného karcinomu prsu a ovaria (mutace BRCA genů), Li-Fraumeniho syndromu a Lynchova syndromu. V případě pozitivního výsledku genetického vyšetření je nutné zvolit systém preventivního vyšetřování a léčebné taktiky.

Zdravé ženy, které jsou pouze nosičkami mutace by měli být informovány o všech možnostech, které jim mohou být nabídnuty v rámci preventivního programu, protože pořád platí, že nejeefektivnějšími metodami prevence u těchto pacientek jsou profylaktické chirurgické výkony, jako je bilaterální mastektomie a adnexektomie. Pro každou ženu jsou tyto zákroky velmi stresující a pro některé až nepřijatelné, proto by měly být informovány o možnostech rekonstrukčních operací. Ale výběr metody preventivních opatření je pouze na dotyčné pacientce, která si musí sama zvolit, co je pro ní nejoptimálnější. K tomu, aby si mohla zodpovědně vybrat, jaké riziko je ochotna podstoupit, musí být plně informována od svého ošetřujícího lékaře o všech možnostech. Mezi dalšími možnostmi preventivních opatření jsou systematická dispenzarizace a stále diskutovaná otázka chemoprevence tamoxifenem.

Největší těžiště preventivní péče je sekundární prevence, kdy je cílem zachytit karcinom prsu ve stádiu, kdy je vysoce pravděpodobné vyléčení chirurgickou metodou. Jedná se o záchyt nádoru prsu o velikosti do 1cm s negativitou lymfatických uzlin bez známek vzdálených metastáz.

Léčba karcinomu prsu nebo ovaria u žen s mutací v genech BRCA se příliš neliší od žen s nedědičnou formou karcinomu. Liší se především v tom, že zákrok bývá radikálnější. Bývá dávana přednost celkové mastektomii před pršetřícími zákroky. Zároveň je možné provést druhostrannou mastektomii jako prevenci vzniku nádoru kontralaterálně. Na tyto operace navazuje buď v jedné době nebo druhé době rekonstrukční operace. Totální mastektomie je doplňována o exenteraci axilárních uzlin, což výrazně snižuje riziko regionální recidivy. Z dalších léčebných možností lze použít radioterapii, chemoterapii a hormonální léčbu.

V porovnání s nádory sporadickými je pro nádory prsu nosiček mutací BRCA genů typický nižší věk výskytu onemocnění a vyšší incidence bilaterálních

nádorů. Vzhledem k agresivnímu histopatologickému fenotypu nádorů u nosiček mutace v genu BRCA1 by se dala očekávat horší prognóza těchto pacientek. Ale výsledky studií prokázaly, že prognóza pacientek s mutacemi BRCA genů, které onemocní nádorem prsu, je srovnatelná s pacientkami se sporadickými nádory. Pacientky s mutacemi BRCA genů, které onemocní ovariálním karcinomem, mají lepší prognózu než pacientky se sporadickým karcinomem.

Pouze malá část hereditárních nádorů prsu a jiných malignit u žen se vyskytuje v souvislosti s jinými nádorovými syndromy než jsou mutace v genech BRCA. Mezi tyto syndromy patří relativně častější Lynchův syndrom a dále mnohem vzácnější syndromy jako Li-Fraumeniho syndrom, Cowdenův syndrom, Ataxia teleangiectasia, Peutz-Jeghersův syndrom, Bloomův syndrom a další. Zatímco u syndromů s relativně častějším výskytem v populaci jsou screeningová opatření velmi dobře propracována, u některých vzácnějších syndromů tomu tak není.

Hlavním předpokladem pro vytvoření efektivní zdravotní péče o tyto pacientky je vytvoření skupiny odborníků, kteří se jako úzký tým o pacientku starají. Tento tým nejčastěji tvoří ošetřující lékař pacientky, nejčastěji gynekolog nebo onkolog, dále genetik, chirurg v neposlední řadě psycholog. Tento tým by měl být schopen poskytnout ženě-nosičce jakékoliv mutace genu, která může způsobit zvýšení riziko výskytu karcinomu prsu nebo ovaria, komplexní informace týkající se jejího stavu, možnosti preventivních opatření, léčebných možností, péče o rodinné příslušníky, kteří mohou být také ve zvýšeném riziku, a specifikovat prognózu. Celosvětově převládla snaha soustředit nosičky a pacientky s mutacemi BRCA genů a dalšími mutacemi do specializovaných center, kde je jim poskytnuta komplexní péče na nejlepší úrovni.

SOUHRN

Cílem mé diplomové práce bylo shrnutí nových informací na základě aktuálních publikací a článků na téma multiplicitní nádory u žen. Výsledkem je přehled informací o specifických skupin pacientek s nádorovým onemocněním prsu nebo ovaria na podkladě dědičných nádorových syndromů, genetickém testování, možnostech preventivních opatření, léčebných možnostech a prognóze těchto pacientek.

Hereditárně vázané nádory prsu nebo ovaria tvoří přibližně skupinu 5-10% z celkového počtu nádorů prsu a ovaria. Ve více než polovině případů je za onemocnění zodpovědná mutace genu BRCA1, ve 30% mutace genu BRCA2 a o zbývajících 20% se dělí vzácné dědičné nádorové syndromy, z nichž nejčastější je Lynchův syndrom, ostatní jsou Li-Fraumeniho syndrom, Cowdenův syndrom apod.

Od objevení genu BRCA1 uplynulo 17 let, za tuto dobu bylo v celém světě provedeno mnoho studií týkajících se žen, které onemocněly dědičně podmíněným nádorem prsu nebo ovarii. Nejvíce nových poznatků z těchto studií se týká prevence a terapeutických postupů u těchto žen. Chirurgické profylaktické zákroky jsou jedinou možností jak výrazně snížit riziko onemocnění u žen nosiček mutací genu BRCA. Ale pro mnoho žen jsou tyto zákroky příliš devastující, proto je předmětem nejnovějších studií zkoumání chemopreventivních látek jako alternativa k chirurgickému zákroku, která by byla pro ženu méně traumatizující.

Navzdory rozdílným histopatologickým charakteristikám nádorů vzniklým na základě dědičné mutace se terapeutické postupy příliš neliší od léčby sporadických forem onemocnění. Liší se pouze v míře radikality zákroku, čím více je u ženy-nosičky zákrok radikálnější, tím více se sníží riziko recidivy nádoru.

V dnešní době je hlavním cílem odborníků, kteří pečují o tyto pacientky, objevení nových možností na poli preventivní péče a vytvoření co nejvíce efektivních terapeutických postupů, které by zohledňovali specifické vlastnosti nádorových buněk u pacientek s mutací genu BRCA.

Celosvětovým trendem je shromažďování pacientek ve specializovaných centrech, kde jsou jim odborníci schopni poskytnout specializovanou péči na nejvyšší odborné úrovni.

SUMMARY

The aim of my diploma work is to summarise new information founded on up to date publications and articles on multiple cancers in female patients. The result is a compendium of information on specific groups of female patients with breast or ovarian cancers based on hereditary cancer syndromes, genetic testing, prevent measure possibilities, treatment possibilities and patient prognosis.

Hereditary breast and ovarian cancers constitute 5-10% of all breast and ovarian cancers. Over 50% of such cases are due to the BRCA1 gene mutation, 30% are due to the BRCA2 gene mutation and the remaining 20% consist of rare hereditary cancer syndromes, such as Lynch syndrome (the most frequent one), Li-Fraumeni syndrome, Cowdens syndrome etc.

Since the discovery of BRCA1 gene 17 years have passed; during this time numerous studies focusing on females suffering hereditary breast or ovarian cancer have been carried out all over the world. Most of the new findings from these studies are on prevention and therapeutic techniques used with the female patients. Surgical prophylactic intervention is the only possible way to decrease the disease risk in females with the BRCA gene mutation. However, such an intervention can be too severe for many women; new studies are therefore carried out focusing on chemopreventions as an alternative to surgical intervention, in order to ease the traumatising experience of the patients.

In spite of different histopatological characterizations of cancer developed due to inherited mutation, therapeutic techniques are similar to those treating sporadic forms of disease. The only difference is in the radicality of intervention; the more radical the intervention is, the smaller the risk of cancer recidivism.

These days, the main aim of the physicians treating female patients is to find new possibilities for preventive care and to develop as many effective therapeutic techniques that would take into account specific characteristics of cancer cell in female patients with gene BRCA mutation as possible.

POUŽITÁ LITERATURA

1. Foretová, L.: *Klinická onologie*, Supplement 2006.[on-line], Brno:ApS, 2006[cit.29.9.2007].
Dostupnost z
www.:http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro_odborniky/casopis_klinicka_onologie/Suplement06.pdf
2. Bartoňová, H.: Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječnicků a zdravé osoby se zárodečnými mutacemi genu BRCA1 nebo BRCA2. *Klinická onologie 1/2003*. [on-line], Brno:ApS, 2003 [cit. 29.9.2007].
Dostupnost z www.:http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro_odborniky/casopis_klinicka_onologie/Ko_01_2003.pdf
3. Zikán, M.: Prevence karcinomu prsu, *Klimakterická medicína 2007, roč. 1, č. 12*, s. 18-21
4. Kuschel, B.: Hereditary Breast and Ovarian Cancer - Current Clinical Guidelines in Germany, *Breast Care 06*. [on-line], Múchen:Karger GmbH, 2006 [cit. 29.9.2007]. Dostupnost z www.:<http://www.karger.com/brc>
5. Šoukalová, J.: Genetické poradenství rodinám s onologicky nemocným dítětem, *Pediatric po promoci 2004/02*. [on-line], [cit. 29.9.2007]. Dostupnost z www.: http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/PPP_2-2004_06_cz2.pdf
6. Strnad, P.: *Karcinom prsu*. [on-line], [cit. 29.9.2007]. Dostupnost z www.:
<http://www.senologie.cz>
7. Foretová, L.: *Dědičná dispozice k nádorům prsu a vaječnicků, informace pro nosiče a nosičky mutace v genu BRCA1 nebo BRCA2*. [on-line], [cit. 29.9.2007].
Dostupnost z www.:
http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pracoviste/oegn/prsa_vajecniky.pdf
8. Zdravotnická ročenka 2005.ÚZIS ČR, 206, s.262, ISBN 80-7280-652-1
9. National cancer institute: *Genetics of Breast and Ovarian Cancer*. [on-line], 2007[cit.29.9.2007].Dostupnost z www.:

http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/brast_and_ovarian/HealthProfessional

10. Bendová, M.: Management diagnostiky karcinomu prsu, *Sanquis 33/20004*. [on-line], [cit. 29.9.2007]. Dostupnost z [www.:http://www.sanquis.cz/clanek.php?id_clanek=431](http://www.sanquis.cz/clanek.php?id_clanek=431)
11. Petruželka, L., Konopásek, B.: *Klinická onkologie*, Praha, Karolinum, 2003, s. 274, ISBN 80-246-0395-0
12. Novotný, J.: *Klinická a radiační onkologie pro praxi*, Praha, Triton, 2005, s. 308, ISBN 80-7254-736-4
13. Klener, P.: *Klinická onkologie*, Praha, Galén, 2002, s. 686, ISBN 80-7262-151-3
14. Petera, J.: *Nechirurgická léčba časných stadií karcinomu prsu*, Praha, Galén, 2001, s. 87, ISBN 80-7262-117-3
15. Vainio, H.: *Breast cancer screening*, Lyon, IARC Press, 2002, s. 229, ISBN 92-832-3007-8
16. Novotný, J.: *Dědičně podmíněná nádorová onemocnění prsu a vaječníků, genetické testování, jeho provedení a význam pro testované*, Praha, Triton, 2003, s. 23, ISBN 80-7154-417-9