



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Gynekologicko – porodnická klinika FNKV

Jana Malegová

Hereditárne viazané zhubné nádory prsníka
Hereditary Breast Cancer

Diplomová práce

Praha, október 2007

Autor práce: **Jana Malegová**

Študijný program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Magisterský studijný odbor

Vedúci práce: **MUDr. Marie Bendová Csc.**

Pracovisko vedúceho práce: **Gynekologicko – porodnická klinika FNKV**

Dátum a rok obhajoby: 14. 11. 2007

Prehlásenie

Prehlasujem, že som predkladanú prácu spracovala samostatne a použila iba uvedené pramene a literatúru. Súčasne dávam povolenie, aby táto diplomová práca bola používaná k študijným účelom.

V Prahe dňa 25.10. 2007

Jana Malegová

Pod'akovanie

Na tomto mieste by som rada poďakovala MUDr. Marii Bendovej Csc. za odborné vedenie počas písania tejto práce, za poskytnuté informácie i materiály.

OBSAH

<u>Úvod</u>	6
<u>Cieľ a metodika práce</u>	8
<u>1. Kapitola: Základné informácie o hereditárnych karcinómoch prsníka</u>	9
1.1. Výskyt karcinómu prsníka	9
1.2. Hereditárne, familiárne a sporadické formy karcinómu prsníka	10
1.3. Charakteristika BRCA 1 a BRCA 2 génov a karcinómov s nimi spojených	10
1.4. Iné hereditárne syndrómy spojené s karcinómom prsníka	13
<u>2. Kapitola: Genetické testovanie</u>	14
<u>3. Kapitola: Prognóza pacientiek s mutáciou BRCA1 a BRCA2 génov</u>	19
<u>4. Kapitola: Manažment zdravotníckej starostlivosti pacientiek s mutáciou BRCA1 a BRCA2 génov</u>	20
4.1. Možnosti prevencie u nosičiek BRCA mutácie.....	20
4.1.1. Sekundárne preventívne postupy.....	20
4.1.2. Primárne chirurgické preventívne postupy: profylaktická mastektómia a adnexektómia	20
4.1.3. Primárne nechirurgické preventívne postupy: chemoterapia	24
4.1.4. Primárne nechirurgické preventívne postupy: faktory životného štýlu, gynekologické a hormonálne faktory	26
4.2. Možnosti terapie u pacientiek s karcinómom prsníka vzniknutom na podklade mutácie v BRCA géne	27
<u>Záver</u>	32
<u>Súhrn</u>	35
<u>Summary</u>	36
<u>Zoznam použitej literatúry</u>	37

Úvod

Zhubné nádory prsníkov sú najčastejším malígnym ochorením žien v Českej republike i vo svete a jednou z najčastejších príčin ich smrti, preto ide o veľmi významné ochorenie nielen zo zdravotníckeho, ale aj ekonomického a širšieho spoločenského hľadiska.

Diplomovú prácu *Hereditárne viazané zhubné nádory prsníka* som si vybrala, pretože už od začiatku štúdia medicíny ma tematika onkologických ochorení žien zaujímala. Vypracovanie tejto diplomovej práce som pokladala za výbornú príležitosť zorientovať sa v zložitej a rýchlo sa vyvíjajúcej oblasti, akou bezpochyby karcinómy prsníka sú.

Incidencia karcinómu prsníka má v Českej republike (ďalej už ČR) stúpajúcu tendenciu, mortalita v posledných rokoch stagnuje. Celoživotné riziko ochorenia na malígnu nádor prsníka pre ženu sa pohybuje okolo 10 %. Hovoríme o sporadicky sa vyskytujúcich karcinómoch, ktoré predstavujú väčšinu prípadov, ale v ďalšej menšej skupine (5 – 10%), ktorú predstavujú hereditárne viazané zhubné nádory, kde príčinou je mutácia génu, je nosička mutácie ohrozená oveľa vyšším celoživotným rizikom v porovnaní so všeobecnou populáciou, a to až 85%. Nádory prsníkov sa vyskytujú aj u mužov, síce v bežnej populácii iba vo veľmi nízkom počte, ale práve v prípade hereditárne viazaných nádorov sa riziko ochorenia významne zvyšuje aj u mužov.

Gény, ktorých poškodenie je spojené so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu prsníka môžeme rozdeliť do dvoch skupín. Prvú tvoria gény, ktorých poškodenie priamo súvisí s týmto typom choroby – a to tzv. BRCA gény, druhú skupinu tvoria gény, ktorých poškodenia vytvárajú genetické syndrómy spojené s malignitami viacerých orgánových sústav vrátane karcinómu prsníkov (napr.: Li-Fraumeniho syndróm, Cowdenov syndróm, Peutz-Jeghersov syndróm a iné).

Hereditárne viazané karcinómy prsníkov majú okrem zvýšeného celoživotného rizika vzniku karcinómu aj ďalšie charakteristiky, ktorými sa odlišujú od sporadických foriem, a ktoré musia byť vzaté do úvahy pri manažmente zdravotnej starostlivosti o ženu, ktorá je nosičkou mutácie a následne pacientkou, v prípade, že sa u nej rozvinie neoplastický proces. Nástup nádorového ochorenia je v mladšom veku (obyčajne pred 40. rokom), ďalej je tu vysoké riziko vzniku kontralaterálneho nádoru a zvýšený výskyt

karcinómu vaječníkov či iných typov malignít u pacientky. Zvýšené riziko ochorenia nehrozí iba jej, ale aj jej pokrvným príbuzným. Hereditárne karcinómy prsníka sa od sporadických odlišujú aj z patologicko-histologickej stránky, čo má tiež vplyv na možnosti prevencie a terapie.

V tejto práci sa budem zaoberať hereditárne viazanými karcinómami prsníkov, ktoré sú spojené s mutáciami v BRCA-génoch. Ide o problematiku, ktorá sa stala za posledných pätnásť rokov predmetom skúmania mnohých štúdií a tie priniesli nielen nové fakty, ale zároveň aj nové otázky vedúce k ďalším výskumom. Zameriavam sa na aktuálne informácie spojené s vyhľadávaním žien so zvýšeným rizikom ochorenia karcinómom prsníka, genetickým testovaním týchto mutácií, možnosťami prevencie žien, u ktorých je mutácia génov potvrdená a následný manažment zdravotníckej starostlivosti pre pacientky, ktoré ochoreli na karcinóm prsníkov v súvislosti s vrodenou predispozíciou.

Verím, že súhrn aktuálnych informácií na túto tému bude prínosom aj pre iných, ktorí sa oblasti karcinómu prsníka venujú.

Cieľ a metodika práce

Cieľom mojej diplomovej práce je získanie a zhodnotenie aktuálnych informácií na tému hereditárne karcinómy prsníka, zvlášť spojené s mutáciami BRCA 1 a BRCA 2 génov, ktorými sa zaoberali a v súčasnosti zaoberá viacero štúdií prebiehajúcich najmä v zahraničí. Zameriavam sa predovšetkým na otázky genetického testovania, možnosti prevencie a terapeutických postupov, ktoré by mohli byť poskytnuté ženám - nosičkám dedičnej mutácie a pacientkám, ktoré ochoreli v súvislosti s touto predispozíciou karcinómom prsníka.

Ide o rešeršný typ diplomovej práce. Zdroje, z ktorých v práci čerpám som zhromažďovala v priebehu akademického roku 2006/2007 a až do začiatku akademického roku 2007/2008. Využívala som onkologickú literatúru so zameraním na gynekológiu, články, ktoré boli uverejnené vo viacerých renomovaných gynekologických a onkologických časopisoch vydávaných v Českej republike, Slovenskej republike a v zahraničí a medicínske online databázy prístupné študentom 3. lekárskej fakulty UK v Prahe (Medline Silverplate, PubMed).

1. KAPITOLA

ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE O HEREDITÁRNYCH KARCINÓMOCH PRSNÍKA

Výskyt karcinómu prsníka

Karcinóm prsníka je najčastejšou malignitou žien vo svete a zároveň aj jednou z najčastejších príčin ich smrti. V Európskej únii je každý rok diagnostikovaných približne 115 nových prípadov na 100 000 obyvateľov⁽¹⁾.

V Českej republike bolo podľa publikácie Novotvary, ktorú každý rok vydáva Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky ČR, v roku 2004 hlásených 5628 nových prípadov karcinómu prsníka, čo je 107,5 prípadov na 100 000 žien. V porovnaní s rokmi 1995 (4557 nových prípadov), 2000 (4871) a 2003 (5784), má incidencia stúpajúci trend s miernym náznakom stabilizácie vzhľadom k roku 2003, kedy bolo dokonca nahlásených o 166 prípadov viac ako v roku 2004.

Mortalita žien na karcinóm prsníka v ČR vykazuje v porovnaní s incidenciou oveľa výraznejšiu stabilitu. V roku 1995 zomrelo na toto ochorenie 2051 žien (to je 38,6 na 100 000), v rokoch 2000 a 2003 rovnako 1939 žien (36,8 na 100 000, a 37,1 na 100 000 následovne) a v roku 2004 to bolo 1998 žien (38,2 na 100 000). Stúpajúca incidencia a stagnujúca úmrtnosť sa vysvetľuje lepšími technickými možnosťami a intenzívnejším skríningom, ktoré umožňujú skorý záchyt malignity a stále novými možnosťami v terapii, ktoré umožňujú výraznejšie znížiť úmrtnosť pacientiek na toto ochorenie.

Nakoľko sa moja práca zameriava na hereditárne karcinómy prsníka, pre ktoré je typický výskyt už v nízkych vekových skupinách, zaujímavé je aj vekové rozloženie pacientiek v ČR, u ktorých je diagnostikovaný karcinóm prsníka. K dispozícii sú v súčasnosti informácie z roku 2003. Najmladšie pacientky, u ktorých boli neoplazie diagnostikované boli vo veku 20 – 24 rokov – išlo o tri pacientky. Vo vekovej kategórii do 49 rokov bolo 975 prípadov – 17 % z celkového počtu, čo jasne naznačuje, že i v populácii ČR sa vyskytujú ženy, ktoré sú nosičkami dedičnej predispozície k vzniku karcinómu prsníka.

Hereditárne, familiárne a sporadické formy karcinómu prsníka

Z genetického hľadiska môžeme rozdeliť nádorové ochorenie prsníka žien do troch skupín, ktoré sa od seba odlišujú percentuálnym zastúpením v populácii a celoživotným rizikom ochorenia.

1./ Väčšina nádorových ochorení prsníka sa vyskytuje u žien sporadicky, to znamená, že ide o náhodne vzniknuté ochorenie bez dedičnej etiológie. Absolútne riziko vzniku takéhoto karcinómu prsníka počas života ženy s negatívnou rodinnou anamnézou sa pohybuje medzi 7 – 10 %. 2./ Časť karcinómov prsníka, približne 15% sa označuje ako familiárne karcinómy, znamená to, že u pokrvných príbuzných prvej alebo druhej línie sa vyskytol karcinóm prsníka, nie je však možné vysvetliť spôsob genetického prenosu. U žien, ktoré patria do tejto skupiny, je riziko vzniku karcinómu prsníka medzi 7 – 28%. 3./ Malá časť, iba 5 – 10% všetkých karcinómov prsníka, ale až 25% karcinómov prsníka, ktoré sa vyskytujú v nižších vekových kategóriách, tvorí skupinu s jasne definovaným etiologickým faktorom. Nazývame ich hereditárnymi karcinómami ⁽²⁾.

Karcinómy prsníka sa vo veľmi nízkom počte vyskytujú aj u mužov. V prípade, že je karcinóm prsníka u muža diagnostikovaný, je podozrenie na mutáciu BRCA – génu veľmi vysoké, konkrétne mutáciu BRCA-2 génu. Riziko vzniku karcinómu prsníka je zvýšené z populačného rizika 0,15% až na 6% ⁽³⁾.

Charakteristika BRCA 1, BRCA 2 génov a karcinómov s nimi spojených

Väčšina hereditárnych karcinómov prsníka je spojená s mutáciami v tzv. BRCA génoch (BReast Cancer associated).

Rozoznávame dva BRCA gény: BRCA1 a BRCA2. Boli objavené a izolované nasledovne za sebou v rokoch 1994 a 1995 a sú zodpovedné za 85% dedičných foriem karcinómu prsníkov. Mutácia v géne BRCA-1 je zodpovedná za približne 53%, BRCA2 mutácia za 32% prípadov. Zvyšných 15% patrí buď k menej častým dedičným syndrómom spôsobených mutáciami v iných, už presne definovaných génoch, alebo ide o tzv. BRCAX gény, skupinu, kde sa predpokladá mutácia v určitom géne, ale jeho identifikácia je zatiaľ predmetom skúmania ⁽⁴⁾.

BRCA gény patria k tumor supresorovým génom. Nachádzajú sa na dvoch rozličných chromozómoch (BRCA1 na 17q21, BRCA2 na 13q12) v každej bunke tela. Ide o veľmi veľké gény zaberajúce veľkú časť genomickej DNA. Funkcia ich proteínových produktov bola skúmaná vo viacerých štúdiách. Podľa ich záverov hrajú

významnú rolu v oprave DNA zlomov, v regulácii transkripcie a v kontrole bunkového cyklu a bývajú radené k tzv. „caretakers“ génom. V prípade ich mutácie dochádza k chybnnej oprave DNA v bunke, čo vedie k strate integrity a destabilite genómu, a k následnému rozvoju neoplastického procesu.

Prenos BRCA-mutácie je autozomálne dominantný, pacientka môže mutáciu zdediť rovnako od matky ako aj otca. Zdedená mutácia sa aj na ďalšie generácie prenáša s rovnakou 50% pravdepodobnosťou, a to na potomstvo ženského, ako aj mužského pohlavia. Prenos mutácie inaktivuje jednu z alel, ale k úplnému vyradeniu funkcie génov vedie až následná genetická zmena v druhej intaktnej alele, a to spustí proces tumorogenézy (hovoríme o tzv. Knudsonovej teórii dvojitého zásahu) ⁽⁵⁾.

Celoživotné riziko karcinómu prsníka pre ženu nosičku BRCA mutácie je 85% do veku 70 rokov, čo je približne 10-krát viac ako u sporadického karcinómu. Prevalencia BRCA1 a BRCA2 mutácií vo svete je 0,1 – 0,2 % a táto frekvencia zodpovedá aj výskytu mutácií aj v Českej republike. Existujú však populácie, kde dosahuje oveľa vyššie hodnoty, takýmito predstaviteľmi sú Aškenázski Židia (až 2.5% má mutáciu v BRCA génoch) a určité rodiny v Holandsku, Švédsku, Poľsku a Nemecku⁽¹⁾.

Tab.1.: Kumulatívne riziko vzniku karcinómu prsníka podľa veku u žien z rodín s predisponujúcou mutáciou ⁽⁶⁾

Vek	Riziko u mutácie BRCA-1 génu	Riziko u mutácie BRCA-1 génu
30 rokov	3.2 %	4.6 %
40 rokov	19.1 %	12 %
50 rokov	50.8 %	46 %
60 rokov	54.2 %	61 %
70 rokov	85 %	86 %

Hereditárne karcinómy prsníka spojené s mutáciou v BRCA génoch sa podľa svojich charakteristík dajú pomerne dobre odlišiť od sporadických foriem. Karcinóm prsníka sa často vyskytuje u prvo- a druhostupňových príbuzných v jednej príbuzenskej línii. Typický je nízky vek v dobe stanovenia diagnózy (oproti sporadickým formám je priemerný vek vzniku dedične podmieneného karcinómu znížený približne o 10-15 rokov), častejší bilaterálny výskyt (riziko kontralaterálneho karcinómu sa odhaduje až na

40% v priebehu 10 rokov od prvej diagnózy) ⁽¹⁾ a vyššie riziko iných nádorových ochorení. Karcinómové bunky majú tiež odlišné patologické a endokrinologické vlastnosti.

Z malignít iných orgánových sústav je nosička mutácie BRCA- génov najviac ohrozená karcinómom vaječníkov. Celoživotné riziko vzniku karcinómu vaječníkov pre nosičku mutácie BRCA-1 sa pohybuje medzi 28 - 44 % do veku 70 rokov (všeobecné populačné riziko je iba 1,8%), pre nosičku BRCA2 mutácie sa riziko pohybuje sa medzi 10 – 20% a typický je vznik nádoru až vo vyššom veku. Ženy, ktoré ochorejú karcinómom vaječníkom sú naďalej ohrozené aj karcinómom prsníka, ale typicky predchádza malignita prsníka malignitu vaječníkov ⁽¹⁾.

Dlhodobo sa s BRCA mutáciou spájalo zvýšené riziko kolorektálneho karcinómu, avšak nedávne štúdie toto riziko nepotvrdzujú, niektoré ho dokonca vyvracajú. Výsledky štúdií týkajúcich sa zvýšeného rizika karcinómu prostaty u nosičov mužov sú tiež rozporuplné⁽¹⁾. Pravidelné vyšetrenie hemokultu, kontrola hladiny prostatického faktoru PSA u mužov a digitálne per rectum vyšetrenie však naďalej zostávajú súčasťou skriningových vyšetrení u nosičov mutácií.

Z ostatných malignít, sú nositelia mutácie BRCA2 ohrození karcinómom žalúdka, pankreasu, žlčníka a žľoých ciest, kožným melanómom ale aj ďalšími.

Veľmi dôležité sú patologické a endokrinné charakteristiky karcinómov vzniknutých na základe BRCA mutácie vzhľadom na oblasť prevencie a možnosti terapeutických postupov. BRCA-1 karcinómy sú obyčajne diagnostikované ako duktálne karcinómy vysokého štádia, bývajú zle diferencované, aneuploidné, s vysokou mitotickou aktivitou buniek a atypiami jadra, častá je lymfatická infiltrácia, viac ako 70% z nich je ER-negatívnych, väčšina je aj HER2 negatívna, typická je vysoká exprimácia epidermálneho rastového faktoru. Častejšie ako u sporadických foriem sa medzi nimi vyskytujú atypické medulárne formy. BRCA-2 karcinómy sa viac podobajú sporadickým formám. Najčastejšie ide o duktálne karcinómy, bývajú lepšie diferencované, stredného až vysokého štádia, obyčajne vykazujú pozitivitu estrogénových a progesteronových receptorov a HER2 receptory sú negatívne ⁽⁷⁾.

Iné hereditárne syndrómy spojené s karcinómom prsníka

Okrem mutácií BRCA-1 a BRCA-2 génov sa karcinóm prsníka vo zvýšenej miere vyskytuje aj pri poškodení iných génov, ktoré podmieňujú menej časté genetické syndrómy. Karcinóm prsníka sa vyskytuje s karcinómami iných tkanív.

U Li-Fraumeniho syndrómu ide o mutáciu tumor-supresorového génu TP53, riziko vzniku karcinómu prsníka je až 50% do 50 rokov, avšak mutácia je zodpovedná za menej ako 1% všetkých karcinómov prsníka. Nosička mutácie je ďalej ohrozená sarkómami, nádormi mozgu, hematologickými malignitami a nádormi nadobličiek, časté sú multiplicity malignít. U Cowdenovho syndrómu je mutácia v géne PTEN, riziko karcinómu prsníka je pre postihnuté ženy 30 – 50%, typický je výskyt v mladej vekovej skupine, častá bilateralita a zvýšené riziko nádorov kože, štítnej žľazy, pľúc a GIT.

K ďalším syndrómom so zvýšeným rizikom karcinómu prsníka patrí ataxia-teleangiectáza (defekt ATM génu, u heterozygotných žien je 5-7násobne zvýšené riziko karcinómu prsníka so skorou manifestáciou, k syndrómu patria aj hematologické malignity, cerebrálna ataxia a prejavy imunodeficiencie), Peutz-Jaghersov syndróm (mutácia je v géne STK11, syndróm zahŕňa karcinóm prsníka, kolorektálny karcinóm, karcinóm pankreasu a žalúdka) a Muir-Torreho syndróm (ide o variantu Lynchovho syndrómu s mutáciami v génoch MLH1 a MSH2, okrem karcinómu prsníka sem patria mnohopočetné kožné tumory a tumory GIT, kože, CNS a močového traktu) ^(2,3,4).

2. KAPITOLA

GENETICKÉ TESTOVANIE

Identifikáciu nositeľa BRCA mutácie umožňuje genetická analýza. Ide o časovo náročné i finančne veľmi nákladné vyšetrenie, indikované podľa presne určených kritérií skupinám osôb, u ktorých je možné očakávať vyššiu pravdepodobnosť nosičstva mutácie ako u nezaťaženej populácie. V súčasnosti je v Českej republike v indikovaných prípadoch (viď tabuľku) hrazená zdravotnými poisťovňami.

Cieľom je odhaliť pacientov s genetickou predispozíciou ku vzniku karcinómu, a umožniť im zaradiť sa do špeciálneho dispenzárneho programu s intenzívnejším skríningom. Známe nosičstvo umožňuje zvážiť možnosti preventívnych postupov, ktoré vedú k zníženiu genetického rizika a vedie tiež k čiastočným modifikáciám terapeutického postupu, v prípade, že u testovaného jedinca vznikne malignita v súvislosti s BRCA mutáciou, ako bude spomenuté neskôr v kapitole venujúcej sa terapii

Podľa ASCO (American Society of Clinical Oncology) majú byť na mutáciu v BRCA génoch testovaní pacienti s viacpočetným výskytom karcinómu prsníka u priamych príbuzných alebo so vznikom nádoru v nízkom veku, alebo jedinca s pravdepodobnosťou záchytu mutácie aspoň 10% a s očakávaným klinickým prínosom⁽⁸⁾.

Tab. 2. Kritéria k vyšetreniu nosičstva mutácií génov BRCA1 a BRCA2 v ČR⁽⁹⁾

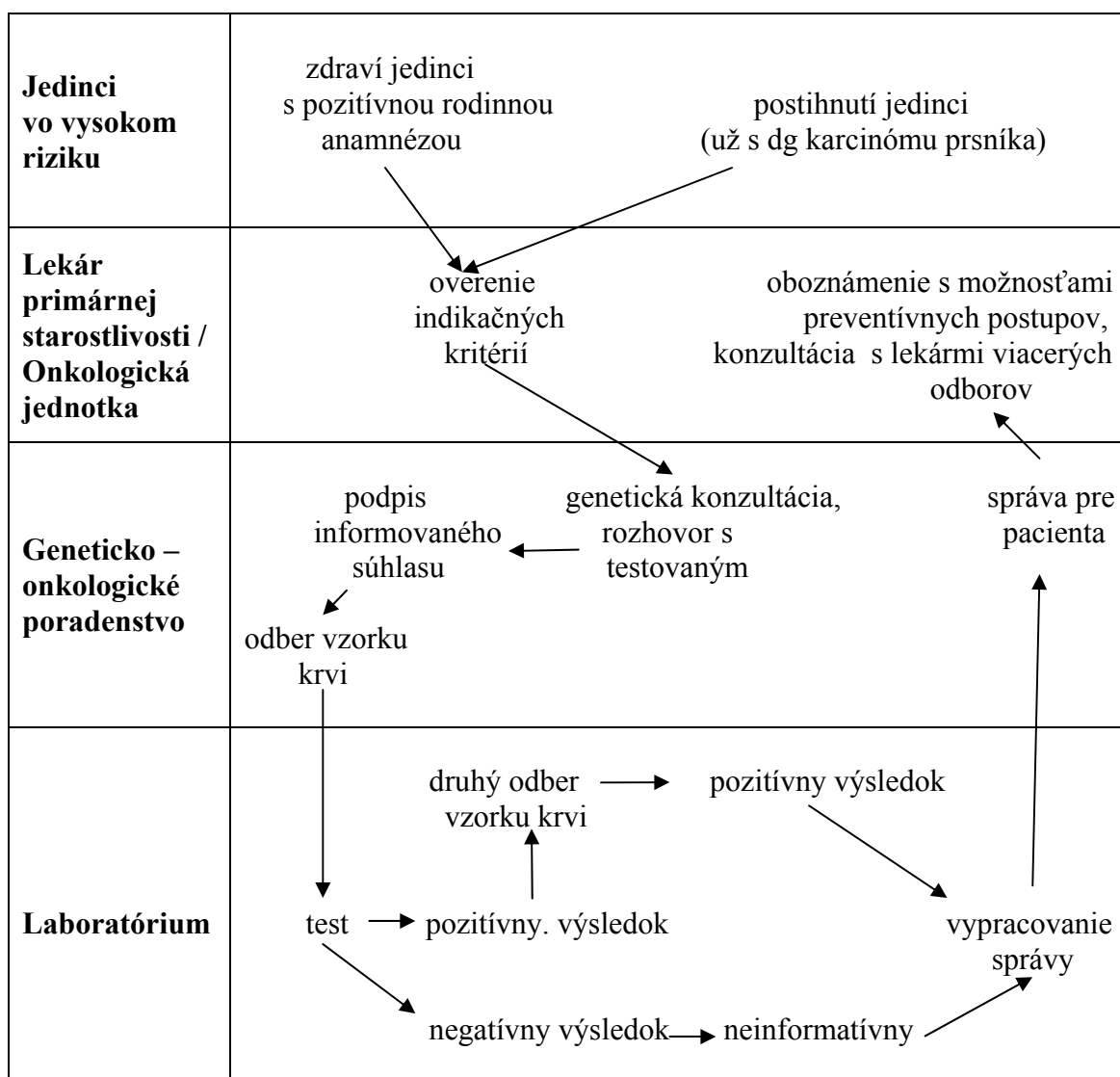
Pacienti bez výskytu nádoru v rodinnej anamnéze
karcinóm prsníka alebo vaječníkov diagnostikovaný do 35 roku veku ženy
karcinóm prsníka u muža v ktoromkoľvek veku (po vylúčení inej príčiny – napr. Klinefelterov syndróm)
nádorová duplicita
bilaterálny karcinóm prsníka, prvý nádor diagnostikovaný do 40 roku života
medulárny karcinóm prsníka
Pacienti s výskytom nádoru v rodinnej anamnéze
dve príbuzné prvého stupňa (cez otca druhého stupňa) s karcinómom prsníka alebo vaječníkov, aspoň jeden diagnostikovaný do 50 roku
tri a viac karcinómov prsníka alebo vaječníkov u príbuzných prvého a druhého stupňa v jednej línii bez ohľadu na vek
Zdraví rodinní príslušníci pozitívne testovaných osôb

Genetické testovanie má byť vždy ponúknuté najskôr pacientke, u ktorej je zistená malignita s možnou spojitosťou s mutáciami v BRCA génoch a až následne, na základe

výsledku jej testu, ďalším členom rodiny s možným vyšším rizikom. Testovaní sú aj členovia rodiny mužského pohlavia, pretože mutácia je prenášaná autozomálne dominantne, teda aj z otca na dcéru a z matky na syna a mutácie v BRCA génoch sú spojené, ako už bolo spomenuté, aj s vyšším výskytom iných malignít nielen karcinómov prsníka a vaječníkov. Podmienkou je aj vek nad 18 rokov.

Indikáciu ku genetickému testovaniu predchádza pozorné a detailné zhodnotenie rizikových faktorov v osobnej a rodinnej anamnéze z oboch strán rodičov, ktoré vykonáva obyčajne lekár primárnej starostlivosti alebo špecialista, ten následne doporučí genetické poradenstvo.

Tab. 3. Model postupu u jedinca vo vysokom riziku ochorenia karcinómom prsníka: identifikácia, geneticko-onkologické poradenstvo – genetické testovanie – výsledky – ďalšie poradenstvo⁽¹⁾



Genetik zostaví rodokmeň najmenej štyroch generácií a zhodnotí pravdepodobnosť výskytu mutácie u vyšetrovanej/ho, potom ju/ho informuje o priebehu testu, pravdepodobnosti záchytu, ale aj o limitoch testu, spôsoboch interpretácie výsledkov a možných následkoch, ktoré vyplývajú z pozitívneho, či negatívneho výsledku. Tieto informácie majú byť uvedené aj v informovanom súhlase, ktorý testovaný jedinec musí podpísať predtým, ako podstúpi test.

Percentuálny odhad rizika pre daného jedinca je možné vypočítať aj s pomocou matematických modelov, ktoré boli pre túto situáciu vypracované v USA (Claus, Gail, BRCAPro) a v Európe (Tyrrer-Cuzick). Gailov model je v USA najviac používaným modelom, odhaduje krátkodobé (5-ročné) a celoživotné riziko vzniku karcinómu prsníka, používa sa k výberu žien pre schválenú prevenciu tamoxifénom v USA a pre nábor do chemopreventívnych štúdií. V Českej republike bola v rokoch 2000 – 2004 ukutočnená rozsiahla štúdia, ktorej cieľom bolo identifikovať rizikové faktory pre vznik karcinómu prsníka v českej populácii a posúdiť využiteľnosť Gailovho modelu pre odhad rizika v českej populácii. Štúdia preukázala, že je potrebné doplniť Gailov model o faktory, ktoré sú pre populáciu v ČR podstatné a v originálnom modeli chýbajú ⁽¹⁰⁾.

Tab. 4. Základné faktory vzniku karcinómu prsníka zohľadnené v novom českom modeli vytvorenom na základe Gailovho modelu ⁽¹⁰⁾

Počet príbuzných prvého stupňa s karcinómom prsníka
Počet príbuzných prvého stupňa a druhého stupňa s akoukoľvek malignitou
Vek
Vek dobe v menarché
Vek v dobe prvého pôrodu
Počet tehotenstiev
Počet biopsií prsníka
Atypická duktálna hyperplázia
BMI
Zápal prsníka

U pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou sú z amerických modelov vhodnejšie Clausov a BRCAPro modely, ktoré zatiaľ neboli prispôbené špeciálne na potreby českej populácie. Clausov model odhaduje riziko karcinómu prsníka u testovaného na základe zhodnotenia veku a rodinnej anamnézy. Model BRCAPro je založený na kombinovanom posúdení rodinnej záťaže karcinómom prsníka a vaječníkov, vrátane karcinómu prsníka u muža, bilaterálnych karcinómov prsníka a synchronných či

metachronných nádorov vyšetrovanej osoby. Berie sa do úvahy zdravotný stav testovaného, jeho vek a vek, kedy bol nádor diagnostikovaný u príbuzných. Model podľa Tyrer-Cuzicka, ktorý bol publikovaný iba nedávno, predpokladá vo výpočtoch aj existenciu ďalšieho génu okrem BRCA1 a BRCA2 spojeného s karcinómom prsníka. Výpočet pravdepodobnosti mutácie je založený na rodinnej anamnéze, zahŕňa však aj gynekologické a hormonálne rizikové faktory v rámci, čo je jeho plusom v porovnaní s predchádzajúcimi. Pokladá sa za najvhodnejší model pre európske ženy ohrozené vysokým rizikom, a teda by mohol byť aj adekvátnym pre nosičky BRCA mutácií v českej populácii⁽⁵⁾.

Tieto matematické modely by tiež mali pomôcť klinickému genetikovi k identifikácii jedinca s vysokým rizikom karcinómu prsníka, či inej malignity.

K genetickému vyšetreniu je odoberaná periférna žilná krv, z bielych krviniek je izolovaná DNA a prípadne aj celková bunečná RNA, ktorú možno po ukončení analýzy zmraziť a uchovávať pre prípad vyšetrovania ďalších génov⁽³⁾. Po ukončení testovania, ktoré trvá niekoľko mesiacov, pozve klinický genetik testovanú osobu k ďalšej konzultácii, kde ju/ho oboznámi s výsledkom testu a prípadne doporučí ďalší postup.

Výsledok genetického testovania má byť interpretovaný v súvislosti s konkrétnym typom mutácie a anamnézou testovaného jedinca. Identifikácia mutácie BRCA génu znamená pozitívny výsledok testu pre testovaného jedinca, a teda zvýšené riziko karcinómu prsníka, vaječníkov, prípadne ďalších už spomenutých malignít. Takáto pacientka by mala byť odoslaná k dispenzarizácii v špecializovaných centrách a zaradená do programu s komplexnou zdravotnou starostlivosťou lekárov viacerých odborov. Genetické testovanie by v tomto prípade malo byť doporučené aj zdravým pokrvným príbuzným starším ako 18 rokov.

Interpretácia negatívneho výsledku je zložitejšia. Nevylučuje dedičný defekt a nie vždy umožňuje uistiť pacienta o tom, že určite nie je nosičom mutácie. Záleží na tom, či je testovaný z rodiny, kde bola už predtým identifikovaná určitá mutácia, alebo je prvým testovaným. V prípade, keď sú v rodine členovia, u ktorých je genetickým testom potvrdená určitá mutácia a pri použití rovnakej testovacej metódy je výsledok práve testovaného jedinca negatívny, môžeme ho uistiť o tom, že jeho výsledok testu je skutočne negatívny a riziko vzniku malígneho ochorenia je pre neho porovnateľné s populačným rizikom.

V prípade, že v minulosti nebola medzi príbuznými identifikovaná žiadna mutácia BRCA-génov, negatívny test sa hodnotí ako neinformatívny. Príčinou tohto hodnotenia je veľká rôznorodosť typov mutácií v rámci genomickej DNA BRCA1 a BRCA2génov. Je možné, že bola použitá iná metóda testovania, ktorá je schopná zachytiť iba určité typy mutácií nezhodujúce sa s typom, ktorý sa nachádza v ohrozenej rodine. Ďalším vysvetlením je, že testovaný jedinec je nosičom mutácie v BRCA génoch, ktoré však nie je možné identifikovať v súčasnosti dostupnými metódami (odhaduje sa, že súčasné metódy sú schopné odhaliť 90% BRCA mutácií). Môže ísť aj o člena rodiny, kde sa nenachádza hereditárne viazaná malignita, ale ide o familiárny výskyt malignít – teda bez presne definovaného spôsobu prenosu, alebo že karcinóm u testovaného jedinca je sporadicky sa vyskytujúci, napriek tomu, že pochádza z rodiny s vysokým rizikom. Nakoľko neexistuje jednotné vysvetlenie výsledku takéhoto výsledku, nemôžeme uistiť testovaného jedinca, že nie je nosičom mutácie génu ⁽¹⁾.

Okrem výhod, ktoré genetické testovanie prináša, je vyšetrenie spojené aj s veľkou psychickou záťažou, a to jednak v dôsledku čakania na výsledok a ďalej následného odhalenia výsledku testu, či už pozitívneho, ktorý jedinca postaví pred mnoho vážnych rozhodnutí týkajúcich sa najmä preventívnych zákrokov, ale aj negatívneho, v prípade, že pochádza z rodiny, kde je viacero členov nosičmi mutácie, či dokonca trpiacich na malignitu s mutáciou spojenú. Z tohto dôvodu by okrem klinika a genetika, mal testovaný jedinec mať príležitosť aj na využitie služieb psychológa. Ten by mal byť súčasťou multidisciplinárneho tímu, ktorý sa stará o nosičov BRCA mutácií a pacientov, ktorí ochorejú karcinómom.

Detekcia mutácií génov BRCA1 a BRCA2 prebieha v súčasnosti v ČR na štyroch pracoviskách, z toho uvádzam nasledujúce tri: v Ústave biochemie a experimentálnej onkológie 1.LF UK v Prahe, v Ústave biológie a lekárskej genetiky 1.LF UK a VFN a v Masarykovom onkologickom ústave v Brne.

3. KAPITOLA

PROGNÓZA PACIENTIEK S MUTÁCIOU BRCA1 A BRCA2 GÉNOV

Prognóza žien, ktoré ochoreli dedičnou formou karcinómu prsníka v porovnaní s pacientkami so sporadickou formou je v súčasnej dobe stále nezodpovedanou otázkou a výsledky štúdií zaoberajúcich sa touto otázkou nepriniesli uspokojivé výsledky.

Napriek nepriaznivejším histologickým známkam nádoru, väčšina štúdií nepotvrdila horšiu prognózu pre ženy s hereditárnou formou. Výsledky týchto štúdií však mohli byť ovplyvnené faktom, že sa ich zúčastnili pacientky, ktoré prežili. Výsledky iných štúdií, vykonané u pacientiek zo židovskej Aškenázskej populácie (populácia s vysokým výskytom mutácii BRCA-génov, až 2% populácie sú nosičmi mutácie), kde bol vzatý do úvahy aj tento faktor, ukázali kratšie prežitie u žien s karcinómom prsníka s mutáciou BRCA-génov ako u žien bez tejto mutácie. Išlo o ženy, ktoré ochoreli karcinómom prsníka na základe mutácie BRCA1, ktorý je z histologického hľadiska menej diferencovaný ⁽¹¹⁾.

Počet štúdií zameraných na vplyv nosičstva mutácie v BRCA2 génoch na prognózu je veľmi malý a podľa ich výsledkov nie je rozdiel v prognóze žien nosičiek mutácie, ktoré ochorejú karcinómom prsníka v porovnaní so všeobecnou populáciou.

Podľa dostupných zdrojov však bolo doteraz uskutočnené stále nedostatočné množstvo štúdií, v ktorých by boli vylúčené všetky bias, ktoré ovplyvňujú výsledky. Presnejšie odhady prognózy si vyžadujú prospektívne longitudinálne štúdie s väčším množstvom participujúcich nosičiek BRCA mutácií a tie zatiaľ neboli prevedené. Otázka prognózy ženy, ktorá je nositeľkou mutácie a je u nej diagnostikovaný karcinóm prsníka tak ostáva naďalej otvorená.

4. KAPITOLA

MANAŽMENT ZDRAVOTNÍCKEJ STAROSTLIVOSTI U PACIENTIEK S MUTÁCIOU BRCA 1 A BRCA 2 GÉNOV

Nakoľko sú ženy, ktoré sú nositeľkami mutácie BRCA génov, celý život vystavené 85%-nému riziku vzniku karcinómu prsníka – približne 10-krát vyššiemu ako ženy v bežnej populácii - vyžadujú aj upravený manažment zdravotnej starostlivosti. Tieto úpravy sa týkajú oblasti 1./ prevencie i 2./ terapie.

Dôležitým predpokladom zaručenia efektívnej zdravotnej starostlivosti je vytvorenie erudovaného tímu lekárov a odborníkov, ktorí sa týmto pacientkám vo vysokom riziku venujú a zabezpečujú im najlepšie možnosti na zlepšenie ich stavu. Tento tím by mal pozostávať z ošetrojúceho lekára, gynekológa, onkológa, genetika, psychológa, radiológa a chirurga, ktorí úzko spolupracujú na každom individuálnom prípade. V Českej republike v súčasnosti existuje niekoľko poradenských centier pre ženy, ktoré sú nosičkami BRCA mutácie.

4.1. Možnosti prevencie u nosičiek BRCA mutácie

Preventívne prístupy môžeme rozdeliť na primárne a sekundárne. Skriningové vyšetrenia patria do sekundárnej prevencie. V porovnaní s bežnou populáciou sa u žien, ktoré sú vo vysokom riziku skrining zahajuje už v mladšom veku a je doplnený o ďalšie špecifické vyšetrenia. Nakoľko je však ich efektivita neistá, do popredia sa u tejto skupiny pacientiek dostáva aj možnosť profylaktického chirurgického zákroku a nechirurgické preventívne metódy ako je chemoprevencia a hormonálna terapia, teda primárne preventívne prístupy. Pre nosičky BRCA mutácií je tiež rovnako ako pre ženy ohrozené sporadickou formou karcinómu prsníka dôležité dodržiavanie nešpecifických primárnych preventívnych opatrení týkajúcich sa životného štýlu.

4.1.1. Sekundárne preventívne postupy

Cieľom skriningových vyšetrení je znížiť úmrtnosť žien, ktoré ochoreli karcinómom prsníka. Snažíme sa diagnostikovať neoplastický proces ešte v skorom štádiu, keď je najvyššia pravdepodobnosť jeho úplného odstránenia a vyliečenia pacientky.

Základná skladba skriningových vyšetrení je u BRCA nosičiek podobná bežnej populácii, doporučuje sa s nimi však začať už po dosiahnutí 20. roku a vykonávať ich v

podstatne kratších intervaloch. Pozostávajú z vyšetrenia prsníkov: samovyšetovanie prsníkov, klinické vyšetrenia prsníkov a vyšetrenie s využitím zobrazovacích metód - mamografia, ultrazvukové vyšetrenie (UZ) a magnetická rezonancia (MR). Určitá odlišnosť od skríningu u sporadického karcinómu prsníka je v zobrazovacích metódach. Mammografia i magnetická rezonancia majú porovnateľnú špecifickosť, zatiaľ čo ich senzitivita sa líši v závislosti od denzity prsného parenchýmu. Senzitivita mammografie klesá so stúpajúcou denzitou tkaniva. Vyššia denzita prsného tkaniva je typická pre mladšie ženy, na ktoré je skrínig v prípade BRCA1 a BRCA2 mutácií zameraný, a tak sa za vhodnejšie pokladá využitie magnetickej rezonancie. V prípade, že časté využitie MR nie je možné z ekonomických alebo iných dôvodov, doporučuje sa alternovať tieto dve formy zobrazovacích metód ⁽¹⁾.

K ďalším odporúčaným preventívnym vyšetreniam patria pravidelné vyšetrenia vaječníkov (transvaginálne UZ a nádorový marker Ca 125) a vyšetrenia zamerané na odhalenie malignít iných orgánov, ktoré sú spojené s mutáciami BRCA génov (pravidelné kožné vyšetrenie so zameraním na malígnu melanóm, hemokult a kolonoskopia so zameraním na kolorektálny karcinóm). U mužov sa vyšetrenia dopĺňujú o vyšetrenie prostaty.

Tabuľka číslo 4 súhrnne zobrazuje doporučené preventívne vyšetrenia, vek, kedy by mali byť vykonané i ich frekvenciu.

Tab. 4.: Doporučená dispenzárna schéma pre zdravé ženy - nosičky mutácie génov BRCA1 a BRCA 2 ⁽⁴⁾

Vyšetrenie	Od veku	Frekvencia
samovyšetovanie prsníkov	21	1 x za mesiac
klinické vyšetrenie prsníkov	21	1 x za 6 mesiacov
UZ prsníkov	21	1 x za 6 mesiacov
mamografia	30	1 x ročne
NMR prsníkov	21	1 x ročne
abdominálne a transvaginálne UZ vyšetrenie	21	do veku 35 rokov 1x ročne, potom 1 x za 6 mesiacov
nádorové markery (Ca125, CEA, Ca 15-3)	21	do veku 35 rokov 1x ročne, potom 1 x za 6 mesiacov
kožné vyšetrenie	21	1 x ročne
Hemokult	45	1 x ročne
kolonoskopia	45	1 x za 3 roky

V prípade, že niekto z pokrvných rodinných príslušníkov, ktorí sú nositeľmi mutácie BRCA génu, už karcinómom ochorel, dispenzarizácia zdravých nosičov mutácií

by mala začínať minimálne vo veku o päť rokov nižšom ako je vek v dobe diagnózy karcinómu v rodine ⁽¹²⁾.

Sekundárne preventívne opatrenia však nedokážu zabrániť vzniku karcinómu a dokonca aj veľmi vysoká frekvencia vyšetrení môže byť nedostatočná, pretože pre karcinóm spojený s BRCA mutáciou, obzvlášť ak ide o gén BRCA1, je charakteristická veľmi rýchla proliferácia. Preto by každá pacientka mala byť oboznámená aj s ďalšími možnosťami prevencie, teda chirurgickými zákrokmi a chemopreenciou.

4.1.2. Primárne chirurgické preventívne postupy: profylaktická mastektómia a adnexektómia

Medzi primárne profylaktické zákroky radíme profylaktickú bilaterálnu mastektómiu a premenopauzálnu adnexektómiu. Oba zákroky patria k veľmi efektívnym metódam z pohľadu zníženia genetického rizika.

Riziko-redukujúce chirurgické zákroky na prsníku v súčasnosti zahŕňajú subkutánnu a totálnu mastektómiu. Pri prvom spomenutom zákroku je incízia vedená v inframammárnom sulku a prsný parenchým je kompletne odstránený až na oblasť bradavky a dvorca. Pri totálnej mastektómii je odstránených 95 – 99% prsného parenchýmu vrátane komplexu dvorec-bradavka, kože, ktorá obklopuje žľazu s alebo bez fascie pektorálneho svalu ⁽¹⁾.

Štúdie prospektívneho i retrospektívneho typu, ktoré porovnávali vznik karcinómu u žien vo vysokom riziku ochorenia, ktoré sa rozhodli podstúpiť preventívnu bilaterálnu mastektómiu so ženami, ktoré absolvovali intenzívny skrínigový program určený pre nosičky BRCA mutácie, potvrdili, že chirurgický zákrok významne znižuje výskyt karcinómu (až o 90 - 95%) v porovnaní so skrínigovým programom ⁽¹³⁾.

Ani jedna z chirurgických techník však neumožňuje úplné odstránenie prsného tkaniva, a to vysvetľuje, prečo ani po takomto radikálnom zákroku nie je riziko vzniku karcinómu prsníka eliminované na nulu. Problémom sú tzv. mikrometastázy v minimálnych zvyškoch tkaniva, ktoré nie je technicky možné odstrániť ani pri totálnej bilaterálnej mastektómii a z týchto mikrometastáz môže neskôr vzniknúť karcinóm. Riziko vzniku karcinómu po zákroku bolo podľa štúdií vyššie v skupinách žien, ktoré sa rozhodli podstúpiť iba subkutánnu mastektómiu, a kde zostal zachovaný komplex bradavky s dvorcem, a teda aj určitá časť prsného parenchýmu nevyhnutná pre vaskularizáciu komplexu, ktorá však obsahuje i časť veľkých retroareolárnych duktov ⁽¹⁾.

V prípade, že sa nosička mutácie rozhodne pre takýto zákrok, malo by to byť po zvážení výhod a nedostatkov sekundárnej prevencie a po tom, čo je svojím lekárom, prípadne onkológom alebo chirurgom oboznámená o všetkých výhodách, ale aj limitoch chirurgického riešenia. Teda aj o fakte, že napriek tomu, že ide o najefektívnejšiu preventívnu metódu, riziko vzniku karcinómu nebude kompletne eliminované a že tento zákrok môže mať aj negatívny efekt na jej budúci život, či seba-nazeranie. Samozrejmosťou by mala byť, rovnako ako už pri genetickom testovaní, možnosť využitia služieb psychológa, ktorý, ako som už spomenula, by mal byť súčasťou tímu, ktorý zabezpečuje zdravotnícku starostlivosť každej onkologickej pacientke.

Ďalším krokom, ktorý by mal nasledovať po chirurgickom zákroku je plastická rekonštrukcia prsníkov, ktorá by kompenzovala zohyzdzenie tela nosičky a mala pozitívny vplyv aj na psychiku ženy.

Mutácie v BRCA génoch sú spojené nielen s vyšším rizikom karcinómu prsníka, ale aj s vyšším rizikom karcinómu ovárií (riziko nosičiek v BRCA1 sa pohybuje v rozmedzí 28 - 44% do veku 70 rokov, u nosičiek BRCA2 mutácie je to 10 – 20%). Profylaktická adnexektómia znižuje riziko karcinómu ovária o 95 - 98% a výrazne znižuje aj riziko vzniku karcinómu prsníka u nosičiek BRCA mutácií, a to o 53%⁽²⁾.

Dôvodom, prečo nie je možné úplne odstrániť riziko karcinómu ovárií je možnosť vzniku malignity z extraovariálneho tkaniva, ktoré má rovnaké charakteristiky ako povrchový epitel vaječníkov, ako je to v prípade primárneho peritoneálneho karcinómu alebo karcinómu z ektopického ovariálneho tkaniva. Keďže bolo zistené aj zvýšené riziko vzniku karcinómu z tkaniva vajcovodov, je dôležité, aby boli aj tieto pri zákroku odstránené. Z dlhodobého hľadiska je tento zákrok spojený s viacerými komplikáciami, ktoré sú dôsledkom predčasnej deplécie estrogénu. Otázka hormone-replacement terapie u nosičiek BRCA génov po adnexektómii sa tiež stala predmetom niekoľkých práve prebiehajúcich štúdií. Ukazuje sa, že krátkodobá substitúcia, od zákroku do doby predpokladanej menopauzy, môže znížiť nepriaznivé dôsledky predčasnej deprivácie estrogénu bez toho, aby sa znížil protektívny efekt zákroku na karcinóm prsníka⁽¹⁴⁾.

Nakoľko profylaktická adnexektómia je zákrok pre ženu menej radikálny v porovnaní s bilaterálnou mastektomiou, väčšina žien sa rozhodne pre tento zákrok, i keď zníženie rizika karcinómu prsníka nie je tak výrazné ako pri mastektómii. Profylaktická adnexektómia je doporučovaná ženám, ktoré už ukončili plánovanie

rodiny, vo veku medzi 35. – 40. rokom, keď riziko vzniku karcinómu prsníka výrazne stúpa, ako môžeme vidieť v tabuľke číslo 1.

Ďalšou profylaktickou možnosťou, ktorá prichádza do úvahy u nosičiek BRCA mutácií je tubálna ligácia. Tento zákrok znižuje incidencia karcinómu vaječníka špecificky u BRCA1 nosičky o 63%, ale efekt na incidencia karcinómu prsníka je zatiaľ neobjasnený⁽⁸⁾.

Chirurgické zákroky sú výrazným zásahom do psychiky, fyziológie i fyziognómie ženy, najmä v prípade profylaktickej mastektomie dochádza k značnej mutilácii ženského tela. Dve observačné štúdie uvádzajú počty žien, ktoré sa rozhodli pre profylaktický chirurgický zákrok po tom, čo u nich bola identifikovaná mutácia v BRCA génoch. V holandskej štúdií sa pre profylaktickú mastektómiu rozhodlo 51% nosičiek, 63% podstúpilo profylaktickú adnexektómiu. V USA boli hodnoty odlišné, pre mastektómiu sa rozhodlo iba 15% a 50% pre adnexektómiu⁽¹⁵⁾. Hoci sa preventívne chirurgické zákroky zdajú pre bežnú populáciu ako veľmi radikálne riešenie, riziko vzniku malignity u nosičiek BRCA génov je veľmi vysoké a keďže tieto zákroky môžu znamenať záchranu života, mnohé ženy sa pre ne rozhodnú.

4.1.3. Primárne nechirurgické preventívne postupy: chemoprevenca

Nechirurgické primárne profylaktické metódy sú v súčasnosti limitované. Ich hlavným princípom je zníženie vplyvu estrogénu na tkanivo prsníka rôznymi mechanizmami, ktoré pôsobia na úrovni vzniku alebo aktivity hormónu.

Najviac štúdií bolo zatiaľ uskutočnených s tamoxifénom. Tamoxifen je blokátor estrogénových receptorov, ktorý sa v súčasnosti bežne používa v adjuvantnej terapii sporadických karcinómov prsníka. Medzi najväčšie štúdie, ktoré sa zaoberali touto metódou využitia tamoxifenu v prevencii patria štúdie NSABP – P1, IBIS – I, britská štúdia Royal Marsden Hospital Trial a talianska štúdia Italian Trial. NSABP – P1 porovnával užívanie tamoxifenu v porovnaní s placebom počas 5 rokov u pacientiek so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu prsníka. Tamoxifen priniesol zníženie incidence karcinómov o 50% s porovnaním s placebom, ale tento efekt bol obmedzený na ER pozitívne karcinómy. Podobne priaznivý účinok tamoxifénu bol zaznamenaný aj v štúdií IBIS-I. Naopak výsledky britskej a talianskej štúdie nepreukázali pozitívny ochranný efekt tamoxifenu u pacientiek zahrnutých do týchto dvoch štúdií⁽¹⁾.

Pri následnom detailnejšom vyhodnocovaní výsledkov bola prevedená genómová analýza žien, ktoré sa zúčastnili štúdie NSABP – P1 a vznikol u nich karcinóm prsníka, 19 z nich bolo nosičkami mutácií v BRCA génoch. Záver štúdie bol, že tamoxifen znižuje incidenciu karcinómov medzi zdravými nosičkami BRCA2 mutácií, ale tento protektívny efekt nebol dokázaný v prípade BRCA1 mutácie ⁽¹⁾. Tento rozdiel je možné vysvetliť rozdielnymi endokrinologickými charakteristikami karcinómov BRCA1 a BRCA2. Zatiaľ čo karcinómy s mutáciou BRCA2 génov obyčajne exprimujú ER receptory, BRCA1 karcinómy sú vo viac ako 70% ER negatívne. Limitujúcim faktorom záveru NSABP – P1 štúdie je však malý počet identifikovaných nosičiek BRCA mutácií v súbore, ktoré ochoreli karcinómom.

Kanadská štúdia (vedená doktorom Narodom) zameraná na protektívny efekt tamoxifenu práve u nosičiek BRCA1 mutácií i BRCA2 mutácií retrospektívne porovnávala jeho efekt u skupiny pacientiek s bilaterálnym karcinómom a skupiny pacientiek s unilaterálnym karcinómom prsníka. V závere štúdie sa ukázalo, že riziko kontralaterálneho karcinómu prsníka u žien užívajúcich tamoxifen sa znížilo o 50% nezávisle na type mutácie. Tento ochranný efekt sa zvyšoval v prvých 4 rokoch trvania terapie, ale po 10 rokoch pominul ⁽¹⁾.

Uvedené i ďalšie štúdie dokázali, že tamoxifen má význam v prevencii karcinómu prsníka u žien, ktoré sú nositeľkami BRCA2 mutácie, závery týkajúce sa nosičiek mutácie v géne BRCA1 sú síce protirečiacie, vo všeobecnosti sa však pripúšťa, že akékoľvek intervencie, ktoré vedú k zníženiu aktivity endogénneho estrogénu, teda aj pomocou tamoxifenu, znižujú riziko aj u nosičiek BRCA1 mutácií. Fakty, ktoré nepriamo podporujú názor, že zníženie aktivity estrogénu by mohlo znížiť incidenciu karcinómov prsníka nezávisle na exprimovaní ER receptorov, a teda aj u nosičiek mutácie v BRCA1, sú protektívny vplyv profylaktickej ovariectomie u oboch typov mutácií u premenopauzálnych žien a zníženie incidencie karcinómu prsníka v súvislosti s BRCA mutáciami po 50 roku, teda v období, keď prirodzene ustáva hormonálna aktivita vaječníkov ⁽¹⁶⁾.

V menšom rozsahu bol študovaný aj protektívny účinok raloxifenu. Výsledkom bolo zníženie incidencie karcinómu prsníka o 55%, ale iba u ER pozitívnych karcinómov ⁽¹⁾. Testované boli aj retinoidy a fytoestrogény, výsledne bez vplyvu na incidenciu nádoru. V súčasnosti prebieha celosvetovo niekoľko štúdií, ktoré zisťujú

možný profylaktický efekt inhibítorov aromatáz (napr. IBIS-II, Aromasin Prevention Study) a vo Veľkej Británii sa testuje preventívny účinok LHRH analógu goserelínu u mladých žien, ktoré sú nositeľkami mutácií BRCA.

4.1.4. Primárne nechirurgické preventívne postupy: faktory životného štýlu, gynekologické a hormonálne faktory

Zdravý životný štýl znižuje vo všeobecnosti riziko vzniku nádorovej choroby, a preto pri doporučovaní preventívnych opatrení nosičkám BRCA mutácii, nesmieme zabúdať upozorniť pacientku aj na všeobecne známe, menej špecifické rizikové faktory nádorového ochorenia, ktoré sú jednoduchšie ovplyvniteľné ako dedičná záťaž – ide o faktory životného štýlu a gynekologické a hormonálne faktory.

Do prvej skupiny radíme fajčenie, požívanie alkoholu, stravovacie návyky, obezitu a fyzickú aktivitu ⁽¹⁷⁾. Podľa nedávnej kanadskej štúdie, ktorá sa zaoberala spojením medzi životným štýlom a karcinómami prsníka u nosičiek BRCA génov, sú maximálna hmotnosť, ktorú žena dosiahne po 18. roku života a vek, v ktorom žena dosiahne túto hmotnosť, faktory s najväčším dopadom na riziko vzniku karcinómu. Vysoká hmotnosť je spojená s vyšším rizikom ochorenia, viac sú ohrozené ženy, ktoré dosiahnu svoju maximálnu hmotnosť vo vyššom veku. Nízkokalorická diéta a následné zníženie množstva tukového tkaniva súvisiace s potlačením tvorby steroidných hormónov v tukovom tkanive a znížením množstva voľných radikálov, ktoré poškadzujú bunku, vedú k výraznému zníženiu rizika vzniku karcinómu. Samotná pohybová aktivita sa podľa výsledkov tejto štúdie nepokladá za protektívny faktor, ak nie je spojená so znížením BMI. Záverom štúdie je, že kontrola hmotnosti v dospelosti pomocou obmedzenia energetického príjmu je veľmi dôležitým činiteľom pri prevencii BRCA-asociovaného karcinómu prsníka ⁽¹⁸⁾.

Do skupiny gynekologických a hormonálnych faktorov radíme vek menarché a menopauzy, vek pri prvom pôrode, počet donosených tehotenstiev, dĺžku kojenia, gynekologické operácie (ovarietómii) a hormonálnu liečbu. Tieto faktory súvisia s dĺžkou expozície prsného tkaniva steroidným hormónom ⁽¹⁷⁾. Podľa štúdie z roku 2004 zameranej na vzťah kojenia a rizika karcinómu prsníka, majú nosičky mutácie BRCA1, ktoré kojili dohromady dlhšie ako jeden rok signifikantne nižšiu pravdepodobnosť vzniku karcinómu prsníka ⁽⁶⁾. Efekt tehotenstva na riziko vzniku karcinómu u nosičiek BRCA mutácií je jeden z kontroverzných bodov. V niektorých štúdiách bolo preukázané, že

primipary s mutáciou BRCA majú vyššie riziko vzniku karcinómu ako nulipary. Z toho vyplýva, že tehotenstvo zvyšuje pravdepodobnosť vzniku malignity. Iné štúdie však došli k opačnému záveru – vyššiu pravdepodobnosť karcinómu prsníka mali BRCA nosičky, ktoré nikdy nerodili a tie, ktoré porodili prvé dieťa až po tridsiatom roku, podobne, ako je to vo všeobecnej populácii⁽¹⁹⁾. Podávanie orálnej hormonálnej antikoncepcie u žien v bežnej populácii môže znížiť riziko vzniku nádoru vaječníkov, ale zvyšuje riziko vzniku nádoru prsníka. Aj keď štúdie potvrdili protektívny efekt na vaječník aj u hereditárne podmieneného karcinómu, nie je jasné, do akej miery zvyšuje orálna hormonálna antikoncepcia v tejto skupine riziko karcinómu prsníka. Zatiaľ sa nedoporučuje podávanie hormonálnej antikoncepcie u nosičiek BRCA mutácií, i keď v posledných štúdiách sa objavujú názory, že by sa toto stanovisko malo zmeniť⁽¹⁶⁾. V prípade hormonálnej substitúcie po profylaktickej adnexektómii, sa názory tiež rôznia, ale vo všeobecnosti sa pripúšťa podávanie substitúcie aj vysoko rizikovým skupinám pacientiek, približne do obdobia predpokladanej menopauzy, bez toho, aby sme u nich zvyšovali riziko vzniku karcinómu prsníka⁽⁸⁾.

Gynekologické a hormonálne faktory sú samozrejme menej ovplyvniteľné ako životný štýl, ale obe skupiny by mali byť súčasťou informácií, ktoré podávame nosičkám hereditárnych mutácií BRCA génov, nakoľko informácie o možnostiach prevencie by mali byť čo najkomplexnejšie, aby žena, ktorá je vo vysokom riziku ochorenia, mala možnosť sa sama rozhodnúť na základe dostatočného množstva odborných informácií o postupe, ktorý si zvolí.

4.2. Možnosti terapie u pacientiek s karcinómom prsníka vzniknutom na podklade mutácie v BRCA géne

Terapiu môžeme podobne ako u žien ohrozených sporadickou formou karcinómu rozlíšiť na 1./ lokálnu a 2./ systémovú. Lokálnou liečbou rozumieme všetky liečebné zákroky týkajúce sa vlastnej prsnej žľazy a okolitých štruktúr – patria sem chirurgické zákroky a rádioterapia. Systémová liečba zahŕňa chemoterapiu, hormonálnu a cieleňú biologickú terapiu.

U pacientky, ktorá je nosičkou mutácie a ochorenie karcinómom prsníka sa v určitých bodoch terapeutický postup líši.

Prvým krokom v liečbe väčšiny skorých nádorov prsníka je operácia, obvykle nasledovaná rádioterapiou. V prípade nosičiek BRCA mutácií je otázne, aký radikálny

má byť chirurgický zásah pri odstraňovaní primárneho ložiska vzhľadom k možnosti vzniku ipsilaterálneho nádoru. Štúdie, ktoré porovnávali riziko u nosičiek BRCA mutácií a pacientiek so sporadickou formou dospeli k záveru, že použitie konzervatívnej prsník šetriacej terapie (kvadrantektomie nasledovanej rádioterapiou) je spojené s rovnakým rizikom vzniku ipsilaterálneho karcinómu ako u sporadických foriem, a preto nie je u nosičky BRCA mutácie potreba radikálnejšieho zákroku ako v bežnej populácii, ak by toto rozhodnutie malo vychádzať iba z genetickej predispozície⁽²⁰⁾. Rozhodnutie o výkone má vychádzať z histologických charakteristík daného tumoru a jeho štádia v čase diagnózy, tak ako je to u sporadických foriem. Podľa štúdie venovanej práve chirurgickým zákrokom u mladých žien a žien vo vyššom riziku ochorenia je možné znížiť riziko rekurencie po prsník šeriacom zákroku venovaním väčšej pozornosti okrajom resekovaného ložiska a následným ožiarovaním priamo lôžka ložiska po zákroku⁽²¹⁾.

Ďalším faktom, ktorý však má veľký vplyv na radikalitu výkonu u pacientiek s BRCA mutáciou je vysoké riziko vzniku kontralaterálneho karcinómu v porovnaní so sporadickou formou. Predísť kontralaterálnemu karcinómu najefektívnejšie umožňuje bilaterálna mastektómia, pre ktorú sa pacientka môže rozhodnúť už pri primárnej diagnóze. Opäť však musí byť oboznámená, tak ako pri profylaktickom zákroku tým, že ani tento postup neeliminuje riziko na nulové.

Rádioterapia je lokálnou liečbou nádorov prsníka, ktorá má za úlohu zmenšiť pravdepodobnosť opakovaného vzniku nádoru v operovanom prsníku. U žien s mutáciou v génoch BRCA prebieha ožarovanie nádoru rovnako ako u ostatných pacientov. Zaujímavým, ale zatiaľ bližšie nepreskúmaným zistením u nosičiek BRCA mutácií je zvýšená rádiosenzitivita karcinómových buniek, čo môže byť v budúcnosti podkladom pre zefektívnenie terapeutických postupov pre túto skupinu pacientiek⁽¹⁴⁾.

Hormonálna terapia je neoddeliteľnou súčasťou adjuvantnej terapie. Aplikuje sa podľa prítomnosti steroidných receptorov a jej typ podľa menopauzálného stavu pacientky. Hlavným cieľom je znížiť účinok estrogénu na tkanivo prsníka. Zdrojom cirkulujúceho estrogénu sú u premenopauzálnych žien ovária a u žien po menopauze najmä tukové tkanivo. Ako už bolo viackrát uvedené, BRCA2 karcinómy exprimujú ER receptory, zatiaľ čo BRCA1 karcinómy sú vo viac ako 70% ER negatívne. Ale aj napriek

tomuto faktu, niektoré štúdie potvrdili, že zníženie aktivity estrogénu účinkuje aj u BRCA1 nádorov, i keď mechanizmus zatiaľ nie je objasnený.

Ako liek prvej voľby sa v adjuvantnej hormonálnej liečbe v ČR používa tamoxifen, ktorý blokuje steroidné receptory, ale má aj čiastočný agonistický efekt. Používa sa u žien pred menopauzou, i po menopauze. Znižuje riziko rekurencie karcinómu o 47%, riziko úmrtia o 27% a riziko vzniku kontralaterálneho karcinómu o 50% ⁽²²⁾. Jeho použitie je spojené aj s množstvom negatívnych nežiadúcich efektov ako je zvýšené riziko karcinómu endometria a embólie.

Ovariálna ablácia, pri ktorej sa vyradia vaječníky z činnosti, je tiež spôsob ako znížiť koncentráciu plazmatického estrogénu. Táto metóda je vhodná u premenopauzálnych žien a je možné ju doceliť chemicky (analog LHRH goserelín), chirurgicky alebo radiačne. Ovariálna ablácia zvyšuje signifikantne prežitie a znižuje výskyt recidív karcinómu prsníka najmä u pacientok so stredným rizikom ⁽²²⁾.

Nové terapeutické možnosti priniesla tretia generácia inhibítorov aromatázy – letrozol, anastrozol a exemestan. Inhibítory aromatázy blokujú syntézu estrogénu, a tak znižujú jeho plazmatickú koncentráciu v krvi. Táto generácia je vysoko selektívna v porovnaní s predchádzajúcimi (amiglutetimid) a aj účinnejšia ako prvé dve. U postmenopauzálnych žien výrazne redukuje pravdepodobnosť recidívy karcinómu prsníka, pri použití v neoadjuvantnej terapii prinášajú výraznejšiu nádorovú regresiu. Sú účinnou alternatívou tamoxifénu v adjuvantnej terapii, podľa výsledkov niektorých štúdií sú dokonca účinnejšie ^(23, 24). Ich použitie je zatiaľ doporučované postmenopauzálnym ženám a u nádorov s pozitívnymi ER receptormi a tam, kde je tamoxifén kontraindikovaný alebo ako alternatíva k tamoxifénu. Nakoľko podmienkou užívania je pozitívita ER receptorov, sú skôr vhodné pre nosičky mutácie BRCA2 génu, ale keďže v súčasnosti prebiehajú viaceré štúdie hodnotiace širší prínos týchto liekov, je možné, že sa ich indikačná skupina v blízkej dobe rozšíri.

Chemoterapia patrí k systémovým formám terapie. Používa sa niekoľko rozdielnych typov látok – cytostatík, ktoré zasahujú do procesu množenia nádorových buniek a tam ich ničia. Cieľom je redukcia mikrometastáz a zníženie rizika recidívy. Ako adjuvantná terapia je doporučovaná najmä pacientkám s negatívnymi hormonálnymi receptormi, kam spadá aj väčšina pacientok s BRCA mutáciou. V posledných výskumoch bola zistená znížená senzitivita BRCA-asociovaných karcinómových buniek na látky

ako je doxorubicín a taxany a zvýšená senzitivita na látky ako mitomycín C, cisplatina a etoposid, čo je pravdepodobne spojené s ich molekulárnymi charakteristikami a defektnou funkciou mutovaných BRCA génov pri oprave DNA zlomov a regulácií bunkového cyklu. Tieto látky by mohli byť prednostne používané pri chemoterapii BRCA-deficientných karcinómov^(5, 25).

Novou terapeutickou možnosťou u hereditárne viazaných karcinómov by v budúcnosti mohli byť tzv. inhibítory nukleárneho enzýmu PARP (poly-ADP-ribozá-polymerázy). Enzým PARP sa zúčastňuje na jednom z mechanizmov, potrebných na opravu defektov v DNA. Zdravá bunka sa replikuje rozdelením svojej DNA do dvoch reťazcov, ktoré sú následne skopírované. Počas delenia DNA môže dôjsť k rôznym chybám a zlomom. Pred replikáciu sú obyčajne chyby v DNA opravené pomocou proteínu PARP. Ak je PARP inhibovaný, oprava DNA sa vykonáva alternatívnym spôsobom nazývaným rekombinácia, na ktorom sa zúčastňujú proteínové produkty BRCA génov. V bunkách, ktoré majú mutáciu v BRCA, táto cesta opravy nefunguje, a tak sú tieto bunky dependentné na opravnom mechanizme pomocou PARP enzýmu. Nový postup využíva chemickú látku, ktorá inhibuje nukleárny PARP. Ak dôjde k chybe v DNA v bunke dedičného karcinómu prsníka, mutácia v BRCA géne neumožňuje opravu pomocou rekombinácie a PARP enzým je inhibovaný chemickou látkou, bunka s defektnou DNA sa nemôže replikovať, karcinómové bunky sa nemnožia – karcinóm prestane rásť, postupne odumiera. Iba bunkám karcinómu chýbajú BRCA gény, a tak iba tieto bunky sú úplne závislé na PARP enzýme. Zdravé bunky môžu aj po inhibícii nukleárneho enzýmu využívať na opravy cestu rekombinácie pomocou BRCA génov, a tak by inhibítory PARP nemali mať negatívny dopad na ich rast. Hlavné využitie inhibítorov PARP je vo zvýšení senzitivity bunky s defektnou funkciou BRCA génov – teda bunky karcinómu na chemoterapeutiká používané pri liečbe hereditárnych karcinómov prsníka. S ich použitím by na dosiahnutie rovnakého efektu, bolo možné použiť chemoterapeutikum v podstatne nižšej dávke, čo by viedlo k menšiemu množstvu vedľajších nežiadúcich účinkov s chemoterapiou spojených⁽²⁶⁾.

Jediná látka, ktorá je v súčasnosti určená k biologickej liečbe zhubného nádoru prsníka je trastuzumab (Herceptín), táto protilátka sa viaže na HER2/neu receptor. Chýbajú štúdie, ktoré by hodnotili efektivitu biologickej terapie na karcinómové bunky tejto rizikovej podskupiny.

Po ukončení adjuvantnej terapie sú nosičky BRCA mutácií rovnako ako pacientky so sporadickou formou sledované ambulantne v pravidelných intervaloch po celý zvyšok života. Nakoľko však u nosičiek BRCA mutácií hrozí zvýšené riziko nádorov iných tkanív, sú okrem pravidelných gynekologických kontrol naďalej vykonávané aj vyšetrenia zamerané na záchyt iných malignít.

Pre liečebný výkon by sa mala pacientka vždy rozhodnúť sama po tom, čo bola odborne oboznámená so všetkými možnosťami a rizikami jednotlivých postupov.

Záver

Karcinómy prsníka sú najčastejším zhubným ochorením žien v Českej republike, hereditárne viazané karcinómy predstavujú približne 5 – 10% z nich. Za väčšinu týchto karcinómov sú zodpovedné gény BRCA, ktoré boli identifikované následne v rokoch 1994 a 1995. Ide teda najmä o obdobie posledných trinástich rokov, kedy bolo prevedené a následne publikované veľké množstvo štúdií, zaoberajúcich sa špecifikami týchto dedične podmienených foriem karcinómov, otázkou identifikácie žien so zvýšeným rizikom, genetickým testovaním a najmä prevenciou a terapiou.

Od doby identifikácie BRCA génov sa podarilo objasniť základné charakteristiky hereditárnych karcinómov s nimi spojených, ako sú autozomálny prenos z generácie na generáciu, typický výskyt v nižších vekových kategóriách, veľmi vysoké celoživotné riziko vzniku ochorenia pre nosičku mutácie, značné riziko vzniku kontralaterálneho karcinómu a aj malignít iných tkanív. Boli skúmané špecifické znaky týchto karcinómov na histologickej i molekulárnej úrovni. Existuje možnosť genetického testovania a boli vypracované indikačné kritéria pre toto vyšetrenie umožňujúce jedincom, u ktorých sa predpokladá existencia mutácie v BRCA génoch, podstúpiť testovanie, a na základe výsledku sa zaradiť do špeciálneho zintenzívneného skriningového programu. Boli študované možnosti prevencie, ktoré by viedli k zníženiu vysokého rizika a navrhnuté určité modifikácie v terapeutických postupoch.

Aj v posledných rokoch sa pravidelne v gynekologických a onkologických publikáciách objavovali nové informácie na tému hereditárne viazaných karcinómov, ktoré by mohli prispieť k zlepšeniu zdravotnej starostlivosti o ženy – nosičky BRCA mutácie. Najviac nových poznatkov sa týka oblasti prevencie a terapie.

Zdravé ženy – nosičky mutácie, ktoré sú ohrozené 85% celoživotným rizikom vzniku karcinómu by mali byť informované o všetkých možnostiach, ktoré im súčasná medicína ponúka na zníženie tejto dedičnej záťaže. Naďalej platí, že najefektívnejšími metódami ostávajú profylaktické chirurgické zákroky, a to najmä profylaktická bilaterálna mastektómia. V aktuálnych publikáciách sa zdôrazňuje možnosť rekonštrukčných zákrokov, žena by mala o nej byť informovaná. Rekonštrukcia prsníkov znižuje mutilačný efekt chirurgického výkonu, a tak i negatívny vplyv na psychiku žien, ktoré sa rozhodnú ho podstúpiť a ich celkový postoj k tejto možnosti prevencie. Menia sa postoje k hormonálnej substitúcii po profylaktickej adnexektómii u nosičiek BRCA

mutácií. Väčšina štúdií došla k záveru, že substitúcia podávaná od doby preventívneho zákroku do obdobia odhadovaného nástupu menopauzy, neznižuje protektívny efekt adnexektómie na karcinóm prsníka. Napriek efektívite chirurgických postupov stále existuje snaha výskumníkov a klinikov nájsť rovnako účinné postupy na zníženie genetického rizika využitím farmakoterapie. Štúdie v minulosti, ktoré sa zaoberali možnosťou preventívneho používania blokátora estrogénu – tamoxifenu, došli k záverom, že tamoxifén nemôže účinkovať na bunky BRCA karcinómov, pretože sú vo väčšine prípadov ER negatívne, aj tu ale dochádza k zmene. Hoci nie je presne objasnený mechanizmus ako interagujú proteínové produkty BRCA génov a ER receptory, ukázalo sa, že medzi nimi existuje určité spojenie. Viaceré súčasné štúdie potvrdzujú, že tamoxifén môže mať protektívny efekt aj u ER negatívnych karcinómov vzniknutých na podklade BRCA mutácie. Okrem tamoxifenu prebieha v súčasnosti viacero štúdií, ktoré testujú možnosti využitia iných látok v prevencii, ako napr. inhibítorov aromatázy.

Terapeutické postupy u pacientiek, ktoré ochoreli karcinómom prsníka v súvislosti s mutáciou v BRCA boli doteraz iba minimálne modifikované v porovnaní s postupmi aplikovanými pri liečbe sporadického karcinómu. V otázke operačného odstránenia karcinómového ložiska sa u pacientiek s BRCA mutáciou venovalo veľa pozornosti efektívite prsník-šetriaceho zákroku v porovnaní s totálnou mastektomiou. Posledné štúdie jednoznačne potvrdzujú, že prsník zachovávajúci zákrok, je dostatočným aj pre tieto pacientky a riziko vzniku ipsilaterálneho karcinómu je rovnaké ako v prípade ženy, ktorá ochoreje sporadickou formou karcinómu prsníka. Samozrejme, naďalej platí možnosť rozhodnúť sa už pri prvej diagnóze malígneho ochorenia prsníka pre radikálnejšiu bilaterálnu mastektomiou ako prevenciu pred vznikom kontralaterálneho karcinómu, keďže riziko vzniku nádoru v druhom prsníku je u nosičiek BRCA mutácie oveľa vyššie ako u všeobecnej populácie.

Zaujímavým novým poznatkom v terapii je rozdielna senzitivita karcinómových buniek u nosičiek BRCA mutácie na rádioterapiu a určité chemoterapeutické látky. Tieto zistenia by mohli byť využité na vytvorenie efektívnejších terapeutických postupov špecifických pre túto skupinu pacientiek. Ako veľmi sľubnou sa javí napríklad nová skupina látok – inhibítorov nukleárneho PARP enzýmu. Ide o chemické inhibítory, ktoré dokážu špecificky ničiť bunky karcinómu s defektom v BRCA géne a majú minimálne účinky na zdravé bunky jedinca. Takéto látky umožňujú vytvorenie terapie, ktorá bude

cielená a spojená s menším množstvom nežiadúcich účinkov. Ďalšie príležitosti ponúkajú skupiny liečiv, ktoré sú zatiaľ ako nové preparáty používané v terapii sporadických foriem karcinómov a ich vzťah k podskupine dedične podmienených karcinómov sa stáva predmetom štúdií až v súčasnosti.

Otázka, ktorá ostáva aj po 14 rokoch výskumov bez jasnej odpovede je, aká je prognóza pacientiek, ktoré ochorejú v súvislosti s BRCA karcinómom a aký dopad má toto ochorenie na dĺžku ich prežitia. Štúdie, ktoré skúmali prognózu nosičiek BRCA mutácie v minulosti i v súčasnosti priniesli rozdielne závery.

Hlavným predpokladom pre zefektívnenie zdravotníckej starostlivosti o ženy – nosičky BRCA mutácie a následne i pacientky je podľa väčšiny publikácií vytvorenie skupiny odborníkov, ktorí by ako tím úzko spolupracovali na prípadoch dedične podmienených karcinómov prsníka. Takýto tím by mal pozostávať z ošetrojúceho lekára postihnutej ženy, onkológa, genetika, chirurga a psychológa, ktorí by boli schopní poskytnúť žene s mutáciou v BRCA génoch komplexné informácie týkajúce sa jej stavu, a tak jej umožnili rozhodnúť sa pre určitý preventívny či terapeutický postup na základe erudovaných vedomostí a poznatkov.

Cieľom mojej diplomovej práce bolo podať prehľad aktuálnych informácií týkajúcich sa hereditárne viazaných karcinómov, ktoré vznikajú na podklade mutácií v BRCA1 a BRCA2 génoch. Najviac nových poznatkov bolo v posledných rokoch zhromaždených v oblasti prevencie a terapie. Zistilo sa, že niektoré bežne používané látky majú vlastnosti, ktoré ich robia vhodnejšími na ovplyvnenie genetického rizika, či terapiu karcinómov spojených s BRCA mutáciami. Objavujú sa tiež úplne nové látky a prehodnocujú sa chirurgické prístupy. Celosvetovo i v Českej republike prevláda snaha sústrediť nosičky a pacientky s mutáciami BRCA a ďalších génov do špecializovaných centier, kde by im mohla byť poskytnutá komplexná zdravotnícka starostlivosť. Aj moja diplomová práca dokazuje, že ide o oblasť plnú neustále sa objavujúcich nových poznatkov, ktoré by mohli viesť ku zvýšeniu kvality života žien, ktoré sú nosičkami mutácií BRCA génov alebo ochoreli karcinómom podmieneným touto genetickou predispozíciou.

Súhrn

Cieľom mojej diplomovej práce bolo získanie a zhrnutie nových poznatkov na základe aktuálnych publikácií s tematikou hereditárne viazaných karcinómov.. Výsledkom je prehľad informácií o špecifikách tejto podskupiny nádorového ochorenia, genetickom testovaní, prognózy nosičiek mutácií a možnostiach súčasných preventívnych a terapeutických postupov.

Hereditárne viazané karcinómy prsníka predstavujú približne 5 – 10% všetkých nádorov prsníka. Vo viac ako polovici prípadov sú podmienené mutáciami v génoch BRCA, na ktoré sa moja práca zameriava. Od doby, kedy boli tieto gény identifikované uplynulo 13 rokov, počas ktorých bolo vo svete uskutočnených viacero štúdií zaoberajúcich sa touto tematikou.

Najviac nových poznatkov sa v aktuálnych publikáciách objavuje v kapitolách prevencie a terapeutických postupov u nosičiek BRCA mutácií. Chirurgické profylaktické zákroky sú jedinou možnosťou, pomocou ktorej je zatiaľ naozaj možné výrazne znížiť celoživotné riziko vzniku ochorenia. Práve prebiehajúce štúdie sa snažia o využitie farmakoterapeutických látok, ktoré by nahradili tieto radikálne riešenia.

Napriek odlišným patologickým a endokrinologickým charakteristikám, súčasné terapeutické postupy sa iba málo odlišujú od postupov aplikovaných u sporadických foriem. Objavujú sa však poznatky o špecifickej senzitivite karcinómových buniek s mutáciou v BRCA génoch na rádioterapiu a na niektoré chemoterapeutiká, ktoré vychádzajú z molekulárnych vlastností karcinómových buniek a mohli by byť základom pre cieleň terapeutický postup tejto podskupiny nádorových ochorení

V súčasnosti je hlavným cieľom odborníkov, ktorí pracujú v tejto oblasti, objavenie nových preventívnych možností a vytvorenie efektívnych terapeutických postupov, ktoré budú zohľadňovať špecifické vlastnosti karcinómových buniek s BRCA mutáciou. Jedným z prostriedkov na dosiahnutie tohto cieľa je vytvorenie multidisciplinárnych tímov odborníkov, ktorí budú zabezpečovať optimálnu zdravotnícku starostlivosť skupine pacientiek s hereditárne viazanými karcinómami.

Napriek veľkému množstvu výskumov, ktoré boli v posledných rokoch uskutočnené v oblasti hereditárne viazaných karcinómov, ostáva veľa otázok neobjasnených, a je potreba ďalších rozsiahlejších prospektívnych klinických štúdií.

Summary

The objective of my thesis was to collect and summarize the actual information about hereditary breast cancer. The result is the review of currently available data about specific characteristics of this subgroup, about genetic testing, prognosis and possibilities of prophylactic and therapeutic strategies.

Hereditary breast cancer represents approximately 5-10% of all malignant breast diseases. More than half of them are ascribable to mutations in BRCA genes, which are the subject of my thesis. Thirteen years have passed since the time when these genes were identified. During this period many clinical studies and researches have been carried out in this field.

The biggest number of new information published in current oncological and gynecological journals comes from chapters focused on prevention and therapeutic strategies. Surgical prophylactic treatments are the only options which have proved to be really effective when diminishing the genetic risk of the origin of the cancer disease. Currently ongoing studies are trying to find adequate pharmacotherapeutic substances, which would replace these relatively radical treatments.

In spite of the different pathological and endocrinological features of the hereditary tumors, the therapeutic procedures applied to these cases differ only little from those used when treating sporadic forms of breast cancers. However, the new facts about specific sensitivity of hereditary breast carcinoma cells towards radiotherapeutic and chemotherapeutic regimes are coming up. These could be particularly beneficial in the treatment of the subgroup of hereditary breast cancer.

The main aim of clinicians and experts working in the area is to discover new possibilities of prevention and creation of effective therapeutic strategies, which would be based on the specific characteristics of cancer cells with BRCA-genes mutations. One of the means how to achieve this aim is building up multidisciplinary teams of experts who would provide the optimal treatment for the carriers of BRCA mutations and patients with hereditary breast carcinoma.

There has been a great number of researches done in the last years. However, there is still need of larger prospective clinical trials which would help to create the most optimal clinical management for the women who are at high risk of hereditary breast cancer.

Zoznam použitej literatúry

1. PALMA, M. et al.: *BRCA1 and BRCA2: The genetic testing and the current management options for mutation carriers*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2006, vol. 57, p. 1 – 23.
2. ZIKÁN, M. a kol.: *Hereditárni dispozice ke vzniku karcinomu prsu a ovaria*. Časopis lékaře českých, 2004, 143, s. 26 – 30.
3. KONEČNÝ, M., VIZVARYOVÁ, M., WEISMANOVÁ, E.: *Máme v rodine rakovinu prsníka. Mohla som ju zdediť ?*, Liga proti rakovine SR, 2005. 25s. ISBN 80-89201-14-8.
4. BARTOŇKOVÁ, H. a kol.: *Doporučené zásady péče o nemocné s nádormi prsu a vaječníku a zdravé osoby se zárodečnými mutacemi genu BRCA1 nebo BRCA2*. Klinická onkologie, 2003, roč. 16, č. 1., s. 28 – 33.
5. LUX, MP., FASCHING, PA., BECKMANN, MW.: *Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives*. Journal of Molecular Medicine, 2006, vol. 84, p. 16 – 28.
6. PETRUCCELLI, N. et al.: *BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast/Ovarian Cancer*. [on-line]. Gene Reviews, 2005. University of Washington, Seattle. [cit. 3.10.2007]. Dostupnosť z www: <http://www.genetests.org/query?dz=brca1>.
7. GROEP, P. et al.: Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinopathological data. *Journal of Clinical Pathology*, 2006, vol. 59, p. 611 – 617.
8. ZIKÁN, M.: *Prevenca karcinomu prsu*. Klimakterická medicína 2007, roč.1, č.12, s.18 – 21.
9. PETRUŽELKA, L., KONOPÁSEK, B.: *Klinická onkológie*. Karolinum 2003. 257s. ISBN 80-246-0395-0.
10. NOVOTNÝ, J., PECEN, L., PETRUŽELKA, L.: *Identifikácia žen se zvýšeným rizikom vzniku karcinomu prsu*. Moderní gynekologie a porodnictví 2004, 13, s. 439 – 443.
11. ROBSON, ME.: *Clinical considerations in the Management of Individuals at Risk for Hereditary Breast and Ovarian Cancer*. Cancer Control, 2002, vol.9, p. 457 – 465.

12. JANČÁRKOVÁ, N. a kol.: *Detekce výskytu mutací genu BRCA1 u pacientek s karcinomem prsu a ovaria*. Česká gynekologie, 2003, č.1, s.11-16.
13. ZAKRIA, S., DEGNIM, AC.: *Prophylactic Mastectomy*. Surgical clinics of North America, 2007, vol. 87, p. 317 -331.
14. LIEBENS, FP. et al.: *Management of BRCA 1/2 associated breast cancer : A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006*. European Journal of Cancer, 2007, vol. 43, p. 238 – 257.
15. SAMUEL, JC., OLLILA, DW.: *Prophylaxis and Screening options: Recommendation for Young Women with BRCA Mutations*. Breast disease, 2005, 2006, vol. 23, p. 31-35.
16. BRAMLEY, M. et al.: *Effects of eostrogenesns and anti-oestrogens on normal breast tissue from women bearing BRCA1 and BRCA2 mutations*. British Journal of Cancer, 2006, vol. 94, p. 1021 – 1028.
17. BENDO VÁ, M.: *Manažment diagnostiky karcinomu prsu*. Sanquis, 2004, vyd. 33, s.25-29.
18. NKONDJOCK, A. et al.: *Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians*. Breast Cancer Research and Treatment, 2006, vol.98, p. 285 – 294.
19. NORUZIA, M., COUPIER, I., PUJOL, P.: *Is BRCA1/BRCA2-Related Breast Carcinogenesis Estrogen Dependent?* Cancer, 2005, p. 1567 – 74.
20. ROBSON, M. et al.: *Appropriateness of Breast-Conserving Treatment of Breast Carcinoma in Women with Germline Mutations in BRCA1 or BRCA2*. Cancer 2005, vol. 103, p. 44-51.
21. BLACK, D., SMITH, BL.: *Surgical Treatment Options in Young Women with Breast Cancer*. Breast Disease 2005, 2006, vol.23, p.37 – 45.
22. PETRÁKOVÁ, K.: *Komplexní léčba časných stádií karcinómu prsu*. Onkologická péče, 2005, č.2, s. 5 – 6.
23. VYZULA, R.: *Inhibitory aromatázy a maligní onemocnění prsu*. Prloha trendy ve farmakologii, 2002, č.3., s.12-14.
24. MITWALLY, FM., CASPER, RF.: *Inhibitory aromatázy a prevence karcinomu prsu*. Gynekologie po promoci, 2004, č.2, s. 7 – 11.

25. TRESZEZAMSKY, AD. et al.: *BRCA-1 and BRCA-2 Deficient Cells Are Sensitive to Etoposide-Induced DNA Double-Strand Breaks via Topoisomerase II*. Cancer Research, 2007, vol.67, p. 7078 – 7081.
26. RATMAN, K., LOW, JA.: *Current Development of Clinical Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Oncology*. Clinical Cancer Research 2007, vol.13, p. 1383 – 1387.
27. MORRISON, PJ., HODGSON, SV., HAITES, NE.: *Familial Breast and Ovarian Cancer. Genetics, Screening and Management*. Cambridge University Press 2002. 401p. ISBN 0 521 80373 X.
28. FORETOVÁ, L., GOETZ, P., ŽALOUĐÍK, J.: *Návrh spolupráce klinických genetiku a onkologu v oblasti detekce a vyšetřování hereditárních forem nádoru*. Klinická onkologie, 2002, č.6., s.235 – 236.
29. NAVRÁTILOVÁ, M., HRUBÁ, M., FORETOVÁ, L.: *Dedičná forma nádoru vaječníku a prsu. Úloha genu BRCA1 a 2 a jejich klinické testování*. Gynekolog, 2003, roč.12, č.2, s. 61-63.
30. PETRUŽELKA, L.: *Současné postavení a perspektivy inhibitoru aromatáz v léčbě a prevenci karcinomu prsu*. Trendy v medicíne, 2002, roč.4, č.2, s.16-22.
31. KIROVA, YM. et al.: *Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy*. European Journal of Cancer, 2005, vol.41, p.2304-2311.
32. STUMACHER, M., DOMCHEK, SM.: *Update on chemoprevention in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers* [on-line]. Breast Cancer Online, 2005. Cambridge University Press. [cit. 10.10.2007]. Dostupnosť z [www: http://www.journals.cambridge.org/production/action/cjoGetFulltext?fulltextid=350040](http://www.journals.cambridge.org/production/action/cjoGetFulltext?fulltextid=350040)
33. Zdravotnícka ročenka 2005. ÚZIS ČR, 2006. 262s. ISBN 80-7280-652-1.