

Možnosti preventivních opatření u nosičů mutací genů BRCA1 a BRCA2

Jan Novotný^{1,2}, Martina Zimovjanová¹

¹Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

²Onkologické oddělení Nymburk

Nosičky vrozených mutací genů BRCA1 nebo BRCA2 mají ve srovnání s běžnou populací žen významně zvýšené riziko onemocnět nádory prsu a vaječníků. Proto je jim poskytována specializovaná péče, jejíž součástí je provádění kroků, které snižují riziko onemocnění. Součástí postupů primární prevence jsou intervenční metody (profylaktická mastektomie a adnexektomie), doporučení k úpravě životního stylu a chemoprevence, sekundární prevence pak zahrnuje intenzivní screening. Článek seznamuje se současným stavem vědomostí ve světě a shrnuje též vlastní zkušenosti autorů.

Klíčová slova: BRCA1, BRCA2, karcinom prsu, karcinom ovaria, prevence.

Options of prevention in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers

BRCA1 and BRCA2 mutation carriers have substantial risk of breast and ovarian cancer development. To decrease this risk, various surgical and nonsurgical primary prevention procedures are currently offered at specialized institutions. Among them, prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy are used most frequently. The other include chemoprevention and the modification of life style habits.

Key words: BRCA1, BRCA2, breast cancer, ovaria cancer, prevention.

Onkologie 2011; 5(1): 30–33

Úvod

V roce 2006 bylo v České republice diagnostováno 6 500 případů karcinomu prsu a 1 087 případů karcinomu vaječníků (1). Naprostá většina těchto onemocnění vzniká sporadicky, na základě náhodné souhry více nepříznivých vlivů. U přibližně 5 pacientek s nádory prsu a u 15–20 pacientek s epitelovými nádory ovarii jsme schopni prokázat vrozenou vlohu, která je příčinou jejich onemocnění. Nejčastěji se setkáváme s alteracemi v genech BRCA1 a BRCA2, méně často jsou popisovány změny v genech CHEK2, P53, ATM, STK11 a některých dalších.

Genetická alterace se v postižených rodinách dědí způsobem autozomálně dominantním, tedy pravděpodobnost jejího přenosu z nosiče na potomka je 50 %. Pod pojmem genetická alterace je třeba si představit nejen bodovou mutaci, ale též např. dlouhou delecí celého exonu apod.

Pro správné rozhodování, jaká preventivní opatření u žen provádět, je třeba znát míru penetrace patogeních změn nejdůležitějších genů BRCA1, BRCA2 (2) a CHEK2 (3) (tabulka 1). Ve starších souborech byly publikovány hodnoty vyšší o přibližně 10–15 %, než jak jsou známy dnes. Relativní váhu rizika vzniku karcinomu prsu je třeba posuzovat v kontextu průměrného rizika, které v České republice činí přibližně 8 %. Podrobnější informace, včetně možnosti individuálního výpočtu celoživotního a pětiletého

rizika, lze nalézt na <http://www.koc.cz/pro-lekare/zdravotnicko-vypocty/risiko-vzniku-nadoru-prsu>.

Cílem všech preventivních opatření není jen snížení incidence malignit u sledovaných žen, ale především zlepšení jejich přežívání a zvýšení šance dožít se vysokého věku (4) (tabulka 2). I když tabulka přesvědčivě ukazuje, že kombinace více preventivních přístupů je účinnější než jen jediná intervence, nakonec je to právě klientka genetického centra, která se na základě objektivních informací rozhoduje o tom, jak se bude dále postupovat. Je třeba, aby klientka byla s postupem ztotožněna a aby si byla vědoma nejen výhod určité preventivní metody, ale i eventuálních nevýhod, rizik a možných vedlejších účinků.

Chirurgické možnosti prevence malignit u zdravých nosičů BRCA1/2 mutací

Nosičkám alterací genů BRCA1/2 jsou nabízeny dva typy operací. Tou první je bilaterální profylaktická mastektomie (PM), druhou pak profylaktická bilaterální salpingo-oophorectomie s/bez hysterektomie (PO).

Profylaktická bilaterální mastektomie snižuje riziko onemocnět rakovinou prsu o přibližně 85–90 %. Důvodem pro nenulové operační riziko je fakt, že periferní část prsní žlázy nebo žláza v okolí areoly nebývá při operaci odstraněna, a proto v ní může vzniknout

Tabulka 1. Penetrace alterací genů BRCA1, BRCA2 a CHEK2

	Karcinom prsu	Karcinom vaječníků
BRCA1	57 %	40 %
BRCA2	49 %	18 %
CHEK2	37 %	–
Riziko není modifikováno proti populaci bez dané genové alterace		

nádor. V největší nerandomizované studii 139 žen byl popsán výskyt karcinomu prsu s mediánem sledování 3 let ve skupině operované 0 %, ve skupině zařazené pouze do screeningu 13 % ($P = 0,0003$) (5). Podíl pacientek, které si přejí provedení PM, se liší v závislosti na kulturních zvyklostech a kolísá od 17 % ve Francii po 80 % v USA. Preventivní účinek PM je vyšší u nosiček mutace BRCA1 (tabulka 2) než BRCA2. PM je vhodnější nabízet mladším ženám. Provedením PM v 25 letech dosáhneme zvýšení pravděpodobnosti dožití sedmdesáti let o 2–3 % ve srovnání s provedením výkonu ve 40 letech. Otázkou jsou však souvislosti tak časných operací v rovině psychologické, estetické a v souvislosti s těhotenstvím a kojením. Profylaktickou kontralaterální mastektomii je vhodné diskutovat také u žen, které již nádor prsu prodělaly. Bylo totiž zjištěno, že riziko metachronního kontralaterálního karcinomu prsu u žen s BRCA1 alterací je 62,9 %, pokud první nádor vznikl do 40 let věku a 19,6 %, pokud vznikl u žen 50letých a starších (6).

Vlastní chirurgický výkon provádí specializovaná centra plastické chirurgie, která se po dohodě s pacientkou a v závislosti na dalších faktorech (anatomických, předchozí radioterapie apod.) rozhodují o typu výkonu.

Profylaktická salpingo-oophorektomie je velmi účinná nejen proto, že snižuje riziko vzniku karcinomu ovarií, ale též karcinomu prsu (7). Pro karcinom ovarií se operací snižuje riziko o 79 % pro oba sledované geny. Riziko onemocnět nádorem prsu se u nosiček BRCA1 mutace sníží o 53 % (rozmezí 35–64%). Stejně je tomu i v případě nosiček mutace BRCA2, avšak s mírně jinými konfidenčními intervaly (26–84 %) (7). Důležité je, že toto snížení incidence obou malignit vede k výraznému snížení mortality na tyto nádory. Domchek (8) popsal na souboru 666 žen pokles mortality po PO o 90 % na karcinom prsu, o 95 % na gynekologické nádory a o 76 % pokles celkové mortality.

Rozsah operace je předmětem diskuze s pacientkou. Rozsáhlejší operace, kdy je PO doplněna o hysterektomii, vede k výraznější redukci rizika nádorového onemocnění. Je to dáno třemi faktory:

- mutace genů BRCA1/2 znamenají přibližně trojnásobné riziko onemocnět karcinomem těla i hrdla děložního
- odstraněním celého průběhu vejcovodu předejdeme vzniku karcinomu vejcovodu v té části, která by jinak zůstala ponechána *in situ* ve stěně děložní
- hysterektomií eliminujeme riziko vzniku karcinomu endometria, který by byl indukován tamoxifenem, jenž by byl podáván se záměrem chemopreventivním nebo jako terapie již diagnostikovaného nádoru prsu.

Načasování PO musí zohlednit několik faktorů. Jedním okruhem otázek je onkologická prevence. Zdá se, že z tohoto pohledu je nejvhodnější provést PO v období 35–40 let, neboť v tomto věku významně stoupá riziko onemocnět karcinomem ovaria ve skupině žen s alteracemi BRCA1/2 genů. To až do tohoto věku bylo přibližně stejné jako u žen bez těchto poruch. Do 40 let věku onemocní karcinomem ovaria 2–3 % žen s BRCA1 alterací. V kontrastu s tím je třeba posuzovat riziko kardiovaskulárních a dalších vedlejších efektů spojených s předčasnou menopauzou. A konečně nezanedbatelnou proměnnou je otázka, zda již žena má takový počet potomků, které si přeje mít, a pro níž není tato ireverzibilní operace z tohoto hlediska nevhodná.

Menopauzální symptomy jsou v různém rozsahu pravidelným steskem po PO. Přístup k je-

Tabulka 2. Pravděpodobnost dožití se 70 let u nosiček alterací BRCA1/2 v závislosti na preventivní strategii, kterou si zvolí¹⁾

	BRCA1	BRCA2
Žádná intervence	53 %	71 %
Screening	59 %	75 %
Profylaktická adnexektomie ²⁾	68 %	77 %
Profylaktická mastektomie a screening	64 %	78 %
Profylaktická mastektomie a screening a adnexektomie	77 %	82 %

1)

2)

1)

2)

1) uvedené údaje jsou odvozeny z dat populace žen žijících v USA; žena žijící v USA má pravděpodobnost dožit se 70 let 84 %. Odpovídající údaje pro jiné populace nebyly dosud publikovány

2) výkon provedený ve 40 letech věku

jich léčbě se u zdravých nosičů alterací BRCA1/2 neliší od terapie stejných symptomů v běžné populaci. Podávání hormonální substituční léčby (HST) po dobu nejdéle pěti let se zdá bezpečné a účinné. Vyskytne-li se některý problém samostatně (osteoporóza, návaly horka, suchost poševní sliznice a další), je vhodné řešit cíleně pro ten který příznak a nepoužívat systémovou HST jako jediný univerzální lék. Osteoporózu lze korigovat bisfosfonáty, kalcem, režimovými opatřeními, vitaminem D; návaly horka dobře reagují na vitamin E, venlafaxin nebo Cavinton; suchost poševní sliznice lze ovlivnit topickým podáním estrogenů.

Nechirurgické možnosti prevence malignit u zdravých nosičů BRCA1/2 mutací

Nechirurgické postupy primární prevence, které mohou snižovat riziko vzniku nádorů, zahrnují modifikaci životního stylu a chemoprevenci. K sekundární prevenci patří screening.

Modifikace životního stylu je velkou neznámou a veškerá doporučení směřují pouze k obecným formulacím zdravého životního stylu tak, jak je známe z obecné prevence nádorů. Zvláštní pozornost by si jistě zasloužily otázky užívání hormonální antikoncepce, ovšem publikovaná data jsou protichůdná, což zneumožňuje všem velkým onkologickým profesním organizacím definovat kategorické doporučení (NCCN, ESMO, ASCO). Z pohledu onkologa je samozřejmě vhodnější, aby ženy otěhotněly v nižším věku, protože pak snadněji přistoupí na navrhovanou PO, která se jeví jako nejúčinnější profylaktická metoda v genetickém poradenství žen s mutacemi BRCA1/2.

Chemoprevence rozumíme využití dlouhodobého, mnohaletého podávání dobře tolerovaných léků nebo potravinových doplňků, které různými mechanismy narušují proces kancerogeneze. Dosud se ve větší míře uplatňuje pouze v prevenci karcinomu prsu. Dobře designovanými randomizovanými studiemi

RMH, IBIS, ITPS, STAR, NSABP P01 a NSABP P02 bylo prokázáno, že v populaci žen, které mají zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu, lze snížit incidenci karcinomu prsu o několik desítek procent v závislosti na podaném léku. Preventivní účinnost je prokázána pro tamoxifen, raloxifen a anastrozol (9, 10). Bohužel, vstupní kritérium „ženy se zvýšeným rizikem“ se mezi studiemi lišilo a geny BRCA1/2 nebyly vůbec vyšetřeny před vstupem do studie. Proto definovat úlohu chemoprevence v naší cílové populaci můžeme pouze na základě retrospektivní analýzy žen zařazených do studie NSABP P01. V průběhu této studie bylo zaznamenáno 288 karcinomů prsu, z nich některé vznikly na podkladě mutací genů BRCA1/2. Zatímco snížení incidence rakoviny prsu nebylo u nosiček mutace BRCA1 prokázáno, u nosiček mutace BRCA2 vedl tamoxifen ke snížení rizika o 62 % (11). V tuto chvíli postrádáme informace:

- o chemopreventivní účinnosti raloxifenu u žen s mutacemi BRCA1/2
- o chemopreventivní účinnosti inhibitorů aromatáz u žen s mutacemi BRCA1/2
- o efektu tamoxifenu nebo jiných hormonálních léků u zdravých žen po profylaktické salpingo-oophorektomii (aneb jak modifikují příznivý efekt PO?)
- o efektu tamoxifenu v prevenci metachronních malignit, pakliže první tumor byl hormonálně independentní
- o optimální délce podávání tamoxifenu ženám s BRCA2 mutacemi
- o účinnosti dalších potenciálně vhodných chemopreventivních léčiv (genistein, sulindac, celecoxib).

Screeningový program zahrnuje pravidelné půlroční kontroly nosiček mutací genů BRCA1/2, jejichž náplní je nalézt eventuální nádor v časném stadiu. Vzhledem ke skutečnosti, že hereditární formy nádorů se vyskytují již ve věku 19–24 let a že 50 % žen onemocní do 40 let věku, je třeba, aby intenzita screeningu byla vysoká,

neboť malignita je obvykle během krátké doby diagnostikována. Pozornost je třeba věnovat nikoliv jen prsům a ovariím, ale též dalším orgánům, u nichž byla pozorována asociace mutací s nádory v těchto lokalizacích (tabulka 3).

Prevence sekundárních malignit u nemocných s mutacemi BRCA1/2

Dispenzární postupy se poté, co byl první nádor řádně залéчен, neliší od systému péče o zdravé ženy s genetickými alteracemi. Otázkou je, zda je to tak správné a zda by neměl být sledovací algoritmus upraven. K uvedeným pochybnostem o současném standardu péče nás navádí analýza vlastních výsledků sledování, kterou publikujeme dále v tomto článku. Z ní je totiž dobře patrné, že nalézt stejným postupem metachronní nádory prsu je v časném stadiu onemocnění mnohem méně pravděpodobné.

Výsledky činnosti specializované ambulance při Onkologické klinice VFN a 1. LF UK

Specializovaná ambulance Onkologické kliniky VFN a 1. LF UK pro hereditární nádorové syndromy byla vytvořena v roce 2004. Poskytuje komplexní poradenství a zajišťuje koordinaci péče pro zdravé i nemocné nosiče alterací, které predisponují k hereditárním nádorům. V průběhu její existence byla genetická alterace v genu BRCA1 prokázána u 168 žen, BRCA2 u 60 žen, CHEK2 u 5 žen, ATM u 5 žen a P53 u 4 žen. S klientkami je široce diskutována otázka preventivních opatření životního stylu a chirurgické i medikamentózní intervence.

Vzhledem k nízkému průměrnému věku našich klientek a také z důvodů osobních – ženy si obvykle operaci prsu nepřejí – byla profylaktická mastektomie provedena pouze u 8% žen. Medián věku v době operace činil 43 let (rozmezí: 36–62 let, průměr 39 let). S mediánem sledování 44 měsíců nebyl v této skupině žen zaznamenán karcinom prsu.

Mnohem častěji ženy souhlasily s provedením PO, ve většině případů též s hysterektomií. Tato operace byla uskutečněna u 28% žen. Medián i průměrný věk při operaci činil 38 let (rozmezí: 28–52 let). U žen po PO nebyl diagnostikován s mediánem sledování 63 měsíců žádný karcinom vaječníků, ovšem ve dvou případech došlo k diagnóze karcinomu prsu.

Do konce listopadu 2010 bylo v kohortě námi sledovaných zdravých žen s BRCA1/2 alterací nalezeno při screeningových procedurách devět případů nádorů prsu (tabulka 4), v kohortě žen dispenzarizovaných po léčbě karcinomu prsu bylo

Tabulka 3. Screeningové schéma používané na specializované ambulanci Onkologické kliniky VFN a 1. LF UK

Vyšetřovací metoda	Frekvence vyšetření	Věk v době zahájení sceeningu
UZ prsů	6 měsíců	20 let
mamografie	12 měsíců	25 let
MRI prsů	12 měsíců	20 let
UZ břicha	12 měsíců	25 let
markery	6 měsíců	20 let
kožní vyšetření	12 měsíců	20 let
gynekologické vyšetření včetně transvaginálního ultrazvuku	6 měsíců	20 let
kolonoskopie	36 měsíců	40 let
hemokult	12 měsíců	20 let

Tabulka 4. Charakteristika primárních nádorů karcinomu prsu zachycených při screeningu žen s hereditární vlohou pro vznik karcinomu

Pacient č.	Čas od první návštěvy do dg. (měsíce)	První abnormální test	Stadium dle TNM	Histopatologický typ
1	35	MMG	I	ER-, PR-, HER2-, G3
2	29	UZ prsů	I	ER-, PR-, HER2-, G3
3	19	MRI prsů	I	ER-, PR-, HER2-, G3
4	69	MRI prsů	I	ER-, PR-, HER2-, G3
5	54	CA 19–9	I	ER-, PR-, HER2-, G3
6	42	MRI prsů	I	ER-, PR-, HER2-, G3
7	5	CA 19–9	0	ER+, PR+, HER2-, G1
8 ¹⁾	14	CA 19–9	II	ER+, PR+, HER2-, G2
9	13	MRI prsů	I	ER-, PR-, HER2-, G3

1) alterace BRCA2, ostatní BRCA1

Tabulka 5. Charakteristika metachronních nádorů karcinomu prsu zachycených při dispenzarizaci žen s hereditární formou karcinomu prsu

Pacient č.	alterace	První abnormální test	Stadium dle TNM	Histopatologický typ první nádor – druhý nádor
1	BRCA1	Fyz. vyš.	II	ER+, PR?, HER2- ER-, PR-, HER2-
2	BRCA2	¹⁾	0	ER+, PR?, HER2- ER?, PR?, HER2-
3	BRCA1	Fyz. vyš.	I	ER+, PR?, HER2+ ER-, PR-, HER2-
4	BRCA2	CA 19–9	IV	ER+, PR?, HER2- ER-, PR-, HER2-
5	BRCA2	CA 15–3	III	karcinosarkom ER+, PR?, HER2-
6	BRCA1	CA 19–9	I	ER+, PR?, HER2- ER-, PR-, HER2-

1) náhodný nále z během profylaktické operace

identifikováno 6 metachronních nádorů prsu (tabulka 5). Porovnáním výskytu stadií v době diagnózy v tabulce čtyři a pět vyplývá, že screening dokáže odhalit první nádory prsu velmi efektivně v časných stadiích, nádory metachronní jsou však diagnostikovány i přes intezivní vyšetřování u 50% žen až v pokročilém stadiu s omezenou šancí na trvalé vyléčení. Ve shodě se zahraničními publikacemi jsme prokázali, že senzitivita MRI prsů je v této skupině žen mnohem vyšší než senzitivita mamografie. Nová překvapující je skutečnost, že tři z devíti prvních a tři ze šesti druhých nádorů se manifestovaly nejprve elevací markeru, a to

až na výjimku takového, který je obvykle využíván pro monitorování léčby karcinomu slinivky břišní, ovaria, kolorekta nebo plic – markeru CA 19–9. V tomto kontextu je tedy zcela zřejmá správnost konceptu sledování žen s alteracemi genů BRCA1/2 ve specializovaných centrech a ne v běžných mamocentrech, kde pacientky nedostanou odpovídající péči v důsledku:

- neprovedení MRI prsů,
- nestanovení nádorových markerů,
- opomenutí komplexního přístupu bez ordinace gynekologických preventivních vyšetření.

Závěr

Nosičky alterací v genech BRCA1/2 jsou ohroženy velmi vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu a ovarii. Toto riziko může být prokazatelně a výrazně sníženo provedením profylaktických chirurgických výkonů, kterými jsou bilaterální profylaktická mastektomie a/nebo profylaktická bilaterální salpingo-oophorektomie s/bez hysterektomie. Účinnost screeningu pomocí zobrazovacích metod je dobře zdokumentována, jeho přínos však není tak velký, jako je tomu v případě operací. Naproti tomu preventivní opatření s využitím chemopreventivních léků a hormonální antikoncepce jsou v literatuře zdokumentována nedostatečně a s rozporupnými výsledky, což neumožňuje vydat doporučený postup k jejich začlenění do celkové péče o postižené ženy.

Literatura

1. Novotný 2007, ÚZIS ČR, NOR ČR 2010, ISSN 1210 857X, ISBN 978-80-7280-849-6.
2. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1329–1333.
3. Weischer M, Bojensen SE, Ellervik C, et al. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk. Meta-analyses of 26000 patient cases and 27000 controls. *J Clin Oncol* 2008; 26: 542–548.
4. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival Analysis of Cancer Risk Reduction Strategies for BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 222–231.
5. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 159–164.
6. Graeser MK, Engel Ch, Rhiem K, et al. Contralateral Breast Cancer risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5887–5892.
7. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of Risk Reduction estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2. *J Natl Canc Inst* 2009; 101: 80–87.

8. Domchek SM, Friebe T, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 223–229.
9. Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol* 2007; 7: 702–707.
10. Roukos DH, Briasolis E. Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. *Nature Clinical Practice* 2007; 4: 578–590.
11. King MC, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1/2 carriers: NSABP P01 trial. *JAMA* 2001; 286: 2251–2256.

Poděkování

Práce byla podpořena VZ MŠMT MSM0021620808.

MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2
onkologie@seznam.cz
