

Dědičná dispozice k nádorům prsu a vaječníků

Informace pro nosičky mutace
v genu BRCA1 nebo BRCA2

MUDr. Lenka Foretová PhD.
MUDr. Katarína Petráková
MUDr. Markéta Palácová
MUDr. Renata Kalábová PhD.
MUDr. Monika Schneiderová
MUDr. Luboš Dražan PhD.

Masarykův onkologický ústav
Brno, 2006

Obsah:

Úvod	2
Co může být příčinou vyššího rizika nádorů prsu nebo vaječníků?	3
Co způsobují geny BRCA1 a BRCA2?	3
Kdy je potřebné genetické vyšetření?	4
Jak se genetické testování provádí?	6
Jaké jsou možné výsledky genetického testování?	6
Psychologická problematika testování	7
Jaká mohou být rizika vzniku nádorů u nosičů mutace?	7
Jaká jsou rizika u nosiček a nosičů mutace BRCA1 genu?	8
Jaká jsou rizika u nosiček a nosičů mutace BRCA2 genu?	8
Co je možné dělat v primární prevenci nádorů?	8
Jaké jsou doporučené preventivní kontroly?	9
Doporučení lékaře	10
Jaké jsou možnosti předcházení vzniku nádorů pomocí preventivních operací?	12
Preventivní odstranění prsních žláz s rekonstrukcí prsů na plastické chirurgii	12
Preventivní odstranění vejcovodů a vaječníků	15
Používání léků v prevenci nádorů prsu	16
Používání hormonální antikoncepce	16
Používání hormonální substituce v době přechodu	17
Těhotenství a jeho plánování	18
Jak probíhá léčba nádorů u žen nosiček BRCA mutací?	18
Co je možné udělat pro děti, sourozence i další příbuzné?	20
Které lékaře můžete kontaktovat pro další informace?	21
Samovyšetřování prsů	22

Úvod

V této brožuře bychom vám rádi vysvětlili, proč je vyšetření dědičného rizika nádorů prsu a vaječníků důležité ve vaší rodině a jaká preventivní opatření by bylo vhodné dodržovat.

Většina nádorových onemocnění vzniká náhodně a není způsobena dědičnou dispozicí. U asi 5-10 % pacientek s nádory prsu nebo vaječniku by však onemocnění mohlo být zapříčiněno geneticky. Dědičnou dispozici k nádorům můžeme poznat především podle častějšího výskytu určitých typů nádorů v rodině (v linii otce nebo matky), podle výskytu nádorů v mladém věku i podle opakovaného výskytu nádorů u některých členů rodiny.

Poškozený gen zděděný od jednoho z rodičů může způsobit vyšší pravděpodobnost nádorových onemocnění než má ostatní populace. Pravděpodobnost předání tohoto genu do další generace je 50%. Může jej zdědit jak dcera tak syn a dále jej předat svým dětem.

Prevence nádorů je důležitá u všech členů rodiny, kde se prokáže dědičná dispozice. Je nutné začít s prevencí v mnohem mladším věku, než se nabízí ostatním lidem v populaci.

Co může být příčinou vyššího rizika nádorů prsu nebo vaječníků?

Nádorová onemocnění prsu a vaječníků mohou být způsobena mnoha různými faktory. Pravděpodobnost vzniku nádoru roste se stoupajícím věkem. Životní styl a životní prostředí mohou také přispívat ke vzniku nádorů. Mírně zvýšené riziko nádoru prsu mohou mít ženy, které nikdy nerodily nebo které poprvé rodily po 30-35 roce věku, které začaly menstruovat časně před 11 rokem věku a jejichž menopauza, ukončení menstruace, se objevila až po 55 roce. Obezita v menopauze, nedostatek fyzické aktivity, vyšší konzumace alkoholu, předchozí léčba zářením na oblast mezihrudí nebo prsou (používá se u léčby některých zhoubných nemocí krve a mízních tkání) může přinášet také zvýšené riziko vzniku nádoru prsu. Bylo zjištěno, že ženy s vyšší životní úrovní mají vyšší výskyt zhoubného nádoru prsu. S tím souvisí i fakt, že v nejvyspělejších zemích je výskyt nádorů prsu nejvyšší.

Pokud již žena prodělala některá benigní (nezhoubná) nádorová onemocnění prsu, nebo je její prsní žláza změněna, její rizika karcinomu prsu jsou také zvýšena. V některých rodinách může být riziko nádorů prsu mírně zvýšeno díky kombinaci mnoha různých genů, říkáme tomu „polygenní“ dědičnost. Jedná se například o geny, které regulují odstranění toxických látek z těla, metabolismus hormonů, imunitní systém aj. Díky kombinacím změn v mnoha různých genech můžeme mít mírně zvýšená rizika rozličných onemocnění, například cukrovky, aterosklerózy, vysokého tlaku, ale i nádorů.

V některých rodinách však může být riziko nádorů významně zvýšeno díky dědičné dispozici, která je způsobena jedním poškozeným genem. Jedná se o „monogenní“ dědičnost způsobená chybou (mutací) v jednom genu. Tato mutace se přenáší z generace na generaci a riziko onemocnění nádorem bývá mnohonásobně vyšší než u ostatní populace.

Nejčastější příčinou dědičné dispozice k nádorům prsu a vaječníků je chyba v genech BRCA1 a BRCA2. Předpokládá se však, že existují i jiné geny, které mohou zvyšovat rizika těchto nádorů. Na jejich zjištění se stále výzkumně pracuje.

V některých rodinách se vyskytují nádory prsu nebo vaječníků jako součást jiných vzácných dědičných syndromů a většinou je možné podle rodinné anamnézy tyto syndromy rozeznat.

Co způsobují poškozené geny BRCA1 a BRCA2?

Oba geny, BRCA1 a BRCA2, jsou součástí genetického vybavení všech našich buněk. Kontrolují buněčné dělení a opravy chyb v našem genetickém materiálu. Pokud jsme zdělili mutaci v těchto genech od jednoho ze svých rodičů, je přítomna ve všech našich buňkách. Každý gen máme ve dvou kopiích, jednu od otce a jednu od matky. Porucha jedné kopie genu se projeví zvýšenou pravděpodobností vzniku nádoru. Pokud druhá kopie stejného genu zděděná od druhého rodiče je v pořádku, vše funguje normálně. Díky různým vlivům během života však může dojít náhodně k poruše i druhé, zdravé kopie stejného genu v některé buňce (prsu nebo vaječníků). V této buňce dojde k vyřazení celého genu z funkce a díky tomu i k možnému začátku nádorového bujení. Proč zrovna u genů BRCA1 a BRCA2 dochází především ke vzniku nádorů prsu nebo vaječníků, není úplně jasné.

Geny BRCA1 a BRCA2 byly objeveny v roce 1994 a 1995 a od té doby můžeme provádět jejich testování, tj. vyšetřit jejich strukturu a najít chybu, mutaci, která způsobuje dědičné riziko.

Kdy je potřebné genetické vyšetření?

Pokud má lékař podezření, že se v rodině může jednat o dědičnou dispozici k nádorům prsu a ovaria, měl by ženě doporučit genetickou konzultaci. Hlavními příznaky dědičnosti jsou:

- *Nádory prsu v mladém věku (před menopausou)*
- *V některých rodinách i časný výskyt nádorů vaječníků*

- *Výskyt dvou a více nádorů u někoho v rodině, například oboustranný nádor prsu, nebo výskyt nádoru prsu i vaječniku*
- *U mužů se může také vyskytnout nádor prsu*
- *Mohou se objevit i jiné typy nádorů, jako například nádory tlustého střeva, žaludku, žlučových cest, slinivky, melanomy nebo nádory prostaty u muže*

Rozhodnutí, zda podstoupit genetickou konzultaci a testování, je vždy na člověku samotném. Genetická poradna je asi hodinová konzultace s podrobným rozбором jak osobní tak rodinné anamnézy a je dobré si údaje o nemocích v rodině připravit.

Genetik může po podrobném rozboru rodinné anamnézy doporučit genetické testování, tj. vyšetření některých genů. Většinou se indikuje v rodinách, kde se nádor prsu nebo vaječniku objevil alespoň u dvou blízkých příbuzných, v časnějším věku, kde se vyskytl oboustranný nádor prsu, nebo duplicita nádoru prsu a vaječniku, nádor prsu u muže nebo jiná nádorová onemocnění. U žen s velmi časným výskytem nádoru prsu nebo vaječniku (do 40 let) se nabízí testování i bez pozitivní rodinné anamnézy. Vždy je nutné podepsání informovaného souhlasu s genetickým testováním.

Pokud je genetické testování rodině nabídnuto, provádí se vyšetření nejprve u osoby s nádorem prsu nebo vaječniku, pokud je to možné u pacientky s nejčasnějším výskytem onemocnění. U této osoby hledáme mutaci (chybu), která byla příčinou onemocnění. Těchto mutací je mnoho různých druhů v různých oblastech obou genů. Jestliže mutaci najdeme, umožní nám to provádět u příbuzných tzv. prediktivní testování. Toto testování zjistí, zda mají stejnou mutaci jako pacientka a vyloučí nebo potvrdí jim dědičné riziko onemocnění.

Je však hodně rodin, které jsou velice rizikové, ale nikdo z pacientů s nádorovou nemocí nežije. Potom můžeme první testování a hledání mutace provést u zdravých příbuzných s tím omezením, že jestliže je výsledek testování negativní, nelze stoprocentně dědičné riziko vyloučit. Mohlo by se jednat o negativní výsledek z různých důvodů (např. v rodině byl příčinou

nakupení nádorů jiný gen než BRCA1 nebo BRCA2). Dokud u někoho z příbuzných v rodině není patogenní (riziko způsobující) mutace v genech BRCA1 nebo BRCA2 zachycena, dědičné riziko nelze ostatním vyloučit. Celý postup genetického vyšetření je proto složitější.

Jak se genetické testování provádí?

Po podepsání informovaného souhlasu je žena odeslána na odběr krve (10 ml). Genetické testování trvá většinou několik měsíců vzhledem k nutnosti vyšetřit dva dlouhé geny BRCA1 a BRCA2. Testování u první osoby v rodině, kde se chyba v genu hledá, je nejsložitější.

Další testování u příbuzných (prediktivní) je již jednoduché, neboť známe mutaci v rodině a víme, co hledat. Proto trvá mnohem kratší dobu.

Jaké jsou možné výsledky genetického testování?

Pravděpodobnost zachycení mutace v testovaných rodinách se pohybuje většinou od 10 % do 75 % podle závažnosti rodinné anamnézy. Pro potomky nebo sourozence nosičky mutace platí 50 % pravděpodobnost, že také zdědili stejnou mutaci v genu. Výsledky testování pacientky mohou být následující:

- *Pokud se nalezne v rodině patogenní mutace, u dalších členů rodiny lze dědičné riziko buď potvrdit nebo vyloučit pomocí prediktivního testování, tj. hledáním stejné mutace (provádí se od 18 let).*
- *Pokud se však u testované pacientky s nádorem prsu nebo ovaria nenajde žádná chyba v genech BRCA1 nebo BRCA2, nejedná se v žádném případě o vyloučení dědičné dispozice, zvláště u vysoce rizikových rodin. Příčina dědičné kumulace nádorů může být v jiném poškozeném genu. Nelze geneticky testovat příbuzné, je možné jejich rizika onemocnění jen odhadnout.*

Klinický genetik vždy sepíše podrobnou genetickou zprávu pro každou vyšetřenou osobu v rodině a konzultuje výsledky testování a vhodnou preventivní péči. Výsledky testování jsou sdělovány testované osobě, která je může předat svému ošetřujícímu lékaři. Jedná se o důvěrné informace, které by neměly být sdělovány zaměstnavateli a komerčním pojišťovnám (např. při uzavírání životních pojistek) z důvodů možné diskriminace. Genetické testování je rodinná záležitost, proto je důležité, aby pozitivně testovaná osoba předala základní informace o dědičnosti v rodině svým příbuzným, kteří mohou být také testováni a včas preventivně sledováni v případě positivity výsledku.

Psychologická problematika testování

Většina žen je schopna se po určité době vyrovnat s pozitivním výsledkem testu a vyšším rizikem nádorových onemocnění. U nosičů mutace se může jednat o pocity nespravedlnosti, zloby, nicméně i u těch, kdo mutaci nezdědili, se mohou objevit různé změny. Pokud se objeví známky deprese (nechutenství, únava, úbytek na váze, špatná výkonnost, plačtivost) nebo jiné déle trvající psychické poruchy, je vhodné navštívit psychologa. Klinický genetik nebo jiný ošetřující lékař vám také může pomoci.

Někdy může testování vyvolat rozpory v rodině, vzájemné nepochopení, obviňování. Je vhodné tyto problémy konzultovat s genetikem, vaším lékařem, někdy i s psychologem, kteří mohou vysvětlit genetickou podstatu dědičnosti a naprostou nemožnost přenos dědičné vlohy ovlivňovat. Mohou přispět k uklidnění situace v rodině. 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.

Jaká mohou být rizika vzniku nádorů u nosičů mutace?

Rizika nádorových onemocnění vyjadřujeme jako celoživotní (kumulativní) rizika, tj. jako pravděpodobnost, že se onemocnění objeví do věku 80-85 let. Tak, jak pokračují studie genů, upřesňují se i rizika možného onemocnění.

Riziko nádorů prsu ani vaječníků není pro nosičky mutací stoprocentní. Je možné, že některé ženy během svého života nikdy neonemocní, i když mají poškozený gen. Stejně tak je možné, že žena bez poškozeného genu nádorem prsu onemocní. Rozdíl je jen ve výši rizika.

Jaká jsou rizika u nosiček a nosičů mutace BRCA1 genu?

Riziko nádorů prsu se zvyšuje až 10x, nádoru vaječníků až 30x oproti ostatní populaci. Tyto nádory se mohou objevit v mladším věku než u ostatní populace. Dále může být 4x zvýšené riziko nádorů tlustého střeva u obou pohlaví a 3x zvýšené riziko nádorů prostaty u mužů.

Pro nositele mutace v genu BRCA1 je možné onemocnět více než jedním nádorem. U žen, které již nádor prsu měly, je riziko druhostranného nádoru prsu až 60 %.

Jaká jsou rizika u nosiček a nosičů mutace BRCA2 genu?

Riziko nádorů prsu je zvýšené stejně jako u nosiček BRCA1 mutace, riziko nádoru vaječníků je zvýšené až 10x oproti ostatní populaci. Stejně jako u BRCA1 nosiček i zde se nádory mohou objevit v mladším věku než u ostatní populace. Mírně zvýšená rizika platí i pro ostatní orgány: může být 4x zvýšené riziko nádorů tlustého střeva u obou pohlaví, 5x riziko nádorů žlučníku a žlučových cest, 3,5x slinivky, 2,5x žaludku, 2,5x melanomu a 4,5x zvýšené riziko nádorů prostaty u mužů. Vyšší je i riziko vzniku nádorů prsu u muže.

I pro nositele mutace v genu BRCA2 je možné onemocnět více než jedním nádorem, riziko druhostranného nádoru prsu je až 60 %.

Co je možné dělat v primární prevenci nádorů?

Chránit se před vznikem nádoru je potřebné i úpravou životního stylu, což je obzvláště důležité pro nosiče mutace. Každý by měl dodržovat určité zásady vhodné životosprávy:

- *Vyloučit kouření, i pasivní kouření je velmi nebezpečné*
- *Zaměřit se na co nejzdravější stravu – dostatek ovoce a zeleniny (několik dávek denně), omezit tučná jídla, spotřebu uzenin a tmavého masa, zaměřit se spíše na drůbež a ryby*
- *Alkohol omezeně, vyloučit tvrdý alkohol, pivo a víno jen maximálně skleničku denně*
- *Fyzická aktivita denně – chůze, rekreační sport, cvičení*
- *Omezení stresu, udělat si čas na sebe a relaxaci*
- *Ochrana před slunečním zářením, nespálit pokožku, vyhýbat se polednímu slunci, používat ochranné krémy*

Jaké jsou doporučené preventivní kontroly?

Sekundární prevencí jsou míněna všechna vyšetření, která mají sloužit k co nejčasnějšímu záchytu nádoru. K odhalení nádorů prsu slouží **ultrazvuk**, který lze použít v jakémkoliv věku, je možné vyšetření i v těhotenství. Další metodou je **mamografie**, která používá rentgenové záření. U mladších žen se mamografie nepoužívá, rentgenový obraz mladého prsu je špatně čitelný, používá se proto až u žen nad 45 let. U nosiček mutací v genech BRCA se provede mamografické vyšetření již ve 30 letech a radiodiagnostik určí, zda je možné jej používat, nebo je vhodné ještě počkat.

Metoda **magnetické resonance** je vyšetření nepoužívající rentgenové záření, je sice nákladnější, delší a složitější než mamografie, ale má významně vyšší citlivost a je schopno zachytit velmi časná stadia nádoru prsu již u mladých žen. Nosičky mutace by měly být tímto přístrojem sledovány každoročně.

Používání vyšetření nádorových markerů v krvi je sice u nosiček mutací v BRCA genech doporučováno, ale může být mnohdy falešně pozitivní nebo negativní a nelze se na něj nijak spolehnout. Může na nádorové onemocnění někdy upozornit.

Pro zdravé nosičky (nebo zdravé nosiče) mutace, doporučujeme:

- *Samovyšetření prsů každý měsíc, po skončení menstruace*
- *U mužů je také vhodné si prsa pravidelně kontrolovat, především u nosičů BRCA2 mutace*
- *Celkovou prohlídku lékařem, onkologem, po půl roce včetně prohlídky prsů pohmatem a kožní prohlídky*
- *Ultrazvuk prsů od 21 let po půl roce, magnetická resonance prsů po roce*
- *Mamografie prsů od 30 let každoročně (kvalitu obrazu a možnost použití posoudí lékař, radiodiagnostik, někdy je možné použití mamografie až v pozdějším věku)*
- *V jakémkoliv věku je možné ke snížení rizika onemocnění provést preventivní odstranění prsních žláz (mastektomii) a rekonstrukci prsů na plastické chirurgii*
- *Gynekologické vyšetření včetně transvaginálního ultrazvuku po půl roce*
- *Od 35 do 40 let je vhodné provedení preventivní gynekologické operace s odstraněním vaječníků a vejcovodů (rozsah doporučí gynekolog)*
- *Vyšetření nádorových markerů CEA, CA 15.3, CA 125 (u žen od 21 let), u mužů CEA a PSA (od 40 let)*
- *Ultrazvuk všech břišních orgánů každoročně*
- *Hemokult test ke zjištění krve ve stolici od 40 let každoročně*
- *Kolonoskopie (vyšetření tlustého střeva optickým přístrojem) od 40-45 let po 2-3 letech*
- *U nosičů mutace v genu BRCA2 gastroskopie po 3 letech od 45 let*
- *U mužů od 45 let prohlídka prostaty urologem každoročně*

Pro ženy, které se již s nádorem prsu nebo ovaria léčily a jsou nosičkami mutace, doporučujeme:

U žen po operaci nádoru prsu:

- *Pravidelné celkové kontroly onkologem, včetně kožní kontroly*
- *Kontroly prsů po půl roce včetně ultrazvuku*
- *Mamografie prsů po roce*
- *Vhodné je použití magnetické resonance v prevenci karcinomu prsu každoročně*
- *Je možná preventivní mastektomie i druhého prsu a rekonstrukce obou prsů na plastické chirurgii (zda je tento zákrok vhodný určí onkolog dle celkového stavu)*
- *Kontroly nádorových markerů dle určení onkologa a gynekologa*
- *Gynekologické kontroly včetně vaginálního ultrazvuku po půl roce*
- *Po 35 roce vhodné provedení preventivní gynekologické operace, odstranění vaječníků a vejcovodů (rozsah preventivní operace určí gynekolog)*
- *Hemokult test od 40 let každoročně*
- *Kolonoskopie od 40-45 let po 2-3 letech*
- *U nosičů mutace v genu BRCA2 gastroskopie (vyšetření žaludku optickým přístrojem) po 3 letech od 45 let*

U žen po operaci nádoru vaječníků:

- *Pravidelné celkové kontroly gynekologem, včetně kožních kontrol*
- *Kontroly prsů onkologem po půl roce včetně ultrazvuku*
- *Mamografie prsů po roce*
- *Vhodné je použití magnetické resonance v prevenci karcinomu prsu každoročně*
- *Je možná preventivní mastektomie prsů a rekonstrukce na plastické chirurgii (zda je tento zákrok vhodný určí gynekolog a onkolog dle celkového stavu)*
- *Kontroly nádorových markerů dle určení onkologa a gynekologa*
- *Hemokult test od 40 let každoročně*
- *Kolonoskopie od 40-45 let po 2-3 letech*
- *U nosičů mutace v genu BRCA2 gastroskopie po 3 letech od 45 let*

Jaké jsou možnosti předcházení vzniku nádorů pomocí preventivních operací?

Chirurgické zákroky mohou účinně předcházet vzniku nádorů. U žen, které jsou nosičkami BRCA mutace, je možné o takovéto prevenci uvažovat. Vždy záleží na celkovém stavu, předchozích onemocněních i věku, zda je takováto prevence vhodná nebo nikoliv. Rozhodnutí, zda podstoupit preventivní operaci, by mělo být provedeno po podrobné diskusi s onkologem, chirurgem a s gynekologem.

Preventivní odstranění prsních žláz s rekonstrukcí prsů na plastické chirurgii

Preventivní odstranění prsní žlázy se nazývá profylaktická mastektomie. Operaci lze provést v jakémkoliv věku, důležitý je celkový stav ženy. Pokud je provedena před plánovaným těhotenstvím, není samozřejmě možné dítě kojít. Operaci je vhodné naplánovat po pečlivém uvážení a konzultaci zdravotního stavu s onkologem, gynekologem, internistou a plastickým chirurgem specializovaným na tyto výkony. Způsob preventivní operace a rekonstrukce může být různý u různých žen a plastický chirurg by měl navrhnout vhodné možnosti.

Před operací má žena proveden odběr krve k pooperační autotransfusi. Operace trvá několik hodin. Nejprve je velmi pečlivě odstraněna celá prsní žláza většinou včetně dvorce a bradavky. Následně je prso rekonstruováno, existují různé možnosti rekonstrukce.

Jednou z možností rekonstrukce prsů je *náhrada prsní žlázy z vlastní tkáně*, většinou z břišní oblasti (Obrázek 1a,b). Typy tzv. břišních laloků, které se používají k rekonstrukci, jsou různé. Oboustranná operace je v tomto případě delší (8-9 hodin), nicméně pokud se vše dobře zhojí, jedná se o trvalé řešení, bez nutnosti reoperace v budoucnosti. Doba hospitalizace při této operaci bývá do 14 dní, pokud nejsou komplikace. Celková rekonstrukce potom pokračuje ještě menšími zákroky, tj. modelací nové bradavky a tetovází dvorce, někdy i úpravou tvaru prsů a jejich symetrie. Většinou je vše postupně dokončeno do jednoho roku od prvního

zákroku. Pracovní neschopnost při první operaci bývá 2-3 měsíce, u dalších zákroků je 2-3 týdny, někdy i bez neschopnosti.

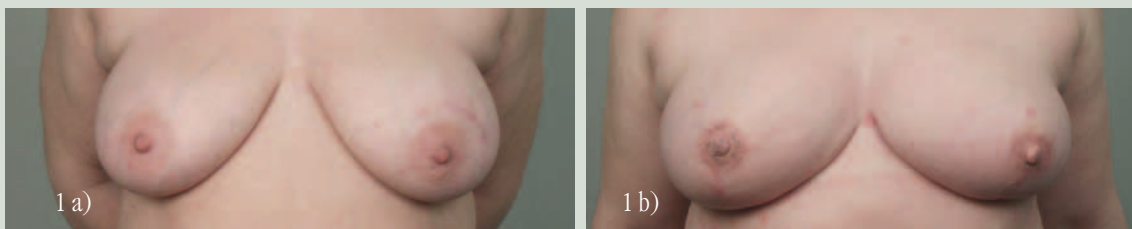
Dále je možné, aby po odstranění prsů bylo použito *implantátů* z různých materiálů. Tento postup je nabídnut ženám, které jsou velmi štíhlé a nelze užít k rekonstrukci prsů tkáň z břicha (Obrázek 2 a,b). V tomto případě je operace kratší, 3-4 hodiny. Prsy rekonstruované pomocí implantátů je někdy nutné po určité době znovu operovat, protože může dojít ke změně tvaru díky tvorbě vazivové kapsy okolo implantátu. Oba typy operace jsou hrazeny pojišťovnou, u implantátů bývá někdy určitá čekací doba.

Preventivní operace prsů může snížit celoživotní riziko vzniku karcinomu z původních 85 % na 1-5 %. Před operací je nutné velice dobře vyšetřit oba prsy a celkový stav, nejlépe provedení všech kontrolních vyšetření, jaké jsou uvedeny v přehledu pravidelných kontrol. Je nutné, aby nebylo přehlédnuto žádné možné již existující ložisko v prsu nebo jinde, což by následně mohlo zkomplikovat další průběh plastické operace a léčbu. Po operaci jsou prsa dále kontrolována pomocí pravidelných ultrazvuků.

Ženy, které se již s nádorem prsu léčily, se také mohou rozhodnout pro plastickou chirurgii s rekonstrukcí jak po léčebné mastektomii tak po preventivní mastektomii druhého prsu. U nich se řídí rozhodování o operaci celkovým stavem a stadiem jejich choroby. Mělo by být diskutováno jak s onkologem, tak gynekologem, možná i s dalšími odborníky. Je nutné vědět, že rekonstrukce prsu po mastektomii a druhostranná preventivní mastektomie s rekonstrukcí je nutno provádět ve stejnou dobu, neboť břišní lalok je možné použít jen jednou. Proto je důležité, aby ženy měly výsledek genetického testování při rozhodování o rekonstrukci a bylo jasné, zda je druhostranná preventivní mastektomie potřebná.

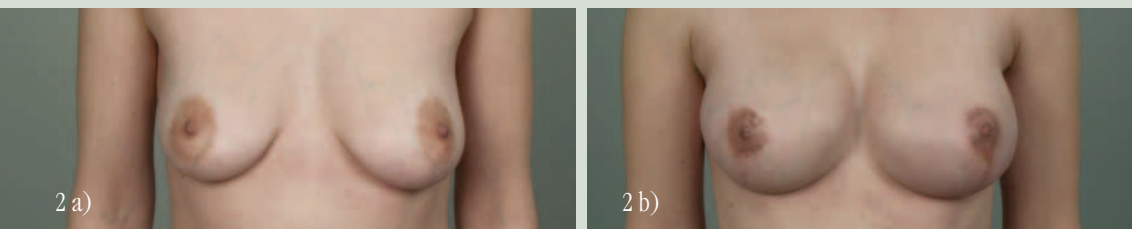
Obrázek 1.

- 1 a) Zdravá nosička mutace BRCA 1
- 1 b) Po oboustranné preventivní mastektomii a okamžité rekonstrukci laloky z břicha
Rekonstrukce bradavek místními otočnými lalůčkami a dvorců tetovází.



Obrázek 2.

- 2 a) Zdravá nosička mutace BRCA 1.
- 2 b) Po oboustranné preventivní mastektomii s okamžitou rekonstrukcí implantáty.
Odložená rekonstrukce bradavek otočnými lalůčkami a dvorce tetovází



Preventivní odstranění vejcovodů a vaječnicků

Preventivní odstranění vejcovodů a vaječnicků se nazývá profylaktická adnexectomie. Tímto zákrokem klesá celoživotní riziko vzniku nádoru vaječnicků z původních 60 % u nosiček BRCA1 mutace nebo 20 % u nosiček BRCA2 mutace na 1-5 %. Kromě snížení rizika nádoru vaječnicků a vejcovodů má tento zákrok i druhotně vliv na snížení rizika nádoru prsu, neboť snižuje hladinu estrogenů v krvi.

Preventivní operace se nabízí všem ženám nosičkám mutace v genech BRCA mezi 35-40 rokem věku. Proto je dobré plánovat rodičovství do 35 let. Po operaci se objeví známky předčasné menopausy. Pokud jsou velmi intenzivní, je možné se s gynekologem domluvit na mírné dávce substituční (náhradní) hormonální léčby, alespoň na určitou dobu. Nepředpokládá se, že by mírná substituce mohla zásadně zvýšit riziko nádoru prsu, neboť hormonální hladiny v těle po odstranění vaječnicků nedosahují takové výše, jako před operací.

Preventivní odstranění vaječnicků je velmi důležité u nosiček BRCA mutace, neboť časný záchyt těchto nádorů může být problematický. Je známo, že i při půlročních kontrolách ultrazvukem není možné někdy najít karcinom vaječnicků dostatečně brzy, aby léčba mohla být úspěšná. Proto je u žen s vysokým rizikem onemocnění vhodné raději tuto preventivní operaci provést. Po operaci je nutné další sledování ženy vzhledem k tomu, že ve vyjíměčných případech se může objevit nádor z buněk okolo odstraněného vaječnicku (peritoneální karcinom).

Každá preventivní operace by měla být dobře prodiskutována s odborníky, kteří rozumí problematice dědičnosti nádorů prsu a vaječnicků. Pro některé ženy je preventivní operace nejlepším řešením, pro jiné nikoliv. Jedná se o osobní rozhodnutí. Preventivní gynekologická operace je lékaři velmi doporučována.

Používání léků v prevenci nádorů prsu

Tamoxifen je lék, který blokuje hormonální receptory (molekuly na povrchu nádorových buněk, pomocí kterých hormony účinkují) a snižuje riziko vzniku nádoru prsu. U pacientek s nádorem prsu, který měl pozitivní hormonální receptory, se používá jako hormonální terapie ke zlepšení přežití, snížení rizika vzniku dalšího ložiska nebo metastáz.

V prevenci nádorů prsu je možné jej použít u zdravých žen s dědičným rizikem, především u nosiček mutace v genu BRCA2, kde spíše vznikají nádory prsu s pozitivními hormonálními receptory. U nosiček mutace v genu BRCA1 bývají nádory častěji bez pozitivních hormonálních receptorů a preventivní účinek Tamoxifenu se neočekává tak velký. Nevýhodou používání Tamoxifenu jsou jeho možné negativní účinky, například mírné zvýšení rizika vzniku nádorů dělohy. U žen po preventivní gynekologické operaci dělohy to není problémem, u ostatních žen se musí děloha velmi dobře kontrolovat. Může také mírně zvýšit riziko trombózy. Riziko nádorů prsu může při používání Tamoxifenu klesnout o 50 %. 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 nezvyšuje riziko nádorů dělohy a snižuje riziko osteoporózy.

Používání hormonální antikoncepce

Preparáty používané v dnešní době pro hormonální antikoncepci jsou různého typu. Většina nízkodávkovaných preparátů by neměla zvyšovat riziko nádorů prsu nijak podstatně. V běžné populaci se ví, že hormonální antikoncepce snižuje riziko nádorů vaječnicků až o 20 %. Není zatím jasné, zda toto snížení rizika je stejné i pro nosičky mutace.

V současné době by ženy nosičky mutace měly se svým gynekologem konzultovat nutnost užívání antikoncepce, nevhodnější typ, možná rizika a snažit se o co nejlepší prevenci nádorů.

Názor většiny gynekologů u nosiček mutace je ten, že riziko dnešní moderní antikoncepce pro vznik nádoru prsu není závažné. Používání antikoncepce není odmítáno, nicméně musí být používána s maximální opatrností, s pravidelnými kontrolami gynekologickými a kontrolami prsů. Riziko karcinomu prsu je u nosiček mutace velké, používání antikoncepce jej zvýší minimálně. Na druhou stranu by mohlo mírně snížit riziko karcinomu ovaria do doby, než je možné u ženy provést preventivní gynekologickou operaci (po ukončení všech plánovaných gravidit mezi 35-40 rokem).

Používání hormonální substitute v době přechodu

Hormonální substitute (používání ženských pohlavních hormonů za účelem snížení přechodových potíží) může zvýšit riziko nádorů prsu, v nedávno ukončené studii se uvádí až o 20 % v běžné populaci. Její místo by mělo být vyhrazeno pro ženy s předčasnou menopauzou, většinou po operaci, kde je žena ohrožena časným řídnutím kostí, zvýšením rizika cévních a srdečních chorob, návaly tepla, pocením, suchostí poševní sliznice.

Podávání hormonální substitute u žen nosiček mutace při přirozeném přechodu kolem 45-50 let je nevhodné a rizikové pro vznik karcinomu prsu. Podávání hormonální substitute u žen nosiček mutace po preventivním odstranění vaječnicků po 35 roce je možné, ale s velkou opatrností. Pokud žena nevládá příznaky přechodu po operaci vaječnicků a její problémy jsou značné, je možné na kratší dobu nabídnout hormonální substituci k tomu vhodnými preparáty.

Je také potřebné upravit životní styl a stravu. Každodenní pohyb, cvičení a dostatek vápníku ve stravě pomohou ženám předcházet řídnutí kostí. Pokud by k osteoporóze mělo dojít, je možné léčit bisfosfonáty, kalcitoninem a jinými léky. Návaly je možné korigovat pomocí antidepressiv, klonidinem, vitamínem E. Snížení tuků ve stravě, dostatek ovoce a zeleniny a cvičení je dobrou prevencí srdečních a cévních komplikací.

Těhotenství a jeho plánování

Mít dítě je přáním každé ženy. Zjištění dědičného rizika nádorů prsu a vaječníků není důvodem k tomu nemít děti. Je však vhodné mít rodinu co nejdříve, do 30-35 let. Těhotenství by mohlo riziko nádorů prsu zvýšit, proto je nutné velmi dobré vyšetření prsů (ultrazvukem, magnetickou resonancí) před plánovanou graviditou a kontroly prsou ultrazvukem po půl roce i během gravidity a v době laktace. Gynekologické kontroly jsou samozřejmě také nutné včetně ultrazvuku po půl roce.

Děti mohou mutaci zdědit s pravděpodobností 50 %. Jelikož se jedná o rizika onemocnění v dospělém věku, není považováno nosičství v genu BRCA1 nebo BRCA2 za indikaci k amniocentéze (genetické vyšetření buněk plodu z odebrané plodové vody) a k možnosti ukončení gravidity.

Umělé oplodnění je dnes rutinní záležitostí. Pokud by byl muž nosičem mutace, je možné umělé oplodnění vajíčka dárcem ve zkumavce. Pokud je nosičkou žena, bylo by možné dárčovství vajíčka. Pro ženu je metoda oplodnění ve zkumavce a implantace zatěžující záležitostí s nutností hormonální stimulace, což by mohlo zvýšit rizika onemocnění. Metody vyšetření časného stadia vývoje zárodku ještě před implantací s výběrem embrya bez mutace se provádějí, nicméně dosud ne rutinně. Během několika let lze však očekávat možnost rutinního použití. Vždy však tyto metody budou spojeny s nutností hormonální stimulace ženy, což v případě nosičky mutace nemusí být vhodné.

Jak probíhá léčba nádorů u žen nosiček BRCA mutací?

Léčba nádorů prsu nebo ovaria u nosiček mutace v genech BRCA1 nebo BRCA2 je stejná jako u žen s nedědičnou formou nádoru.

Pokud se provádí operace prsu, je vhodnější dát přednost celkové mastektomii, odstranění celého prsu, před částečnými operacemi, které zachovávají část prsu. 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 (nikoliv metastáz), je i preventivní odstranění druhostranné prsní žlázy a plastická rekonstrukce obou prsů.

Ozařování je prováděno tak jako u ostatních žen s nádorem prsu. Chemoterapie se aplikuje stejná jak u nosiček mutace, tak i u žen s nedědičnou formou nádoru prsu. Je však pravděpodobné, že na základě probíhajících klinických studií bude v budoucnu možné navrhnout ženám s mutací v genech BRCA 1 nebo 2 jiné nebo upravené režimy chemoterapie než ostatním pacientkám.

Hormonální terapie se opírá o zjištění, zda nádorová tkáň měla pozitivní hormonální receptory nebo nikoliv. Pokud ano, je její využití vhodné. Používají se různé léky, například Tamoxifen, nebo Aromasin aj. Mají zabránit vlivu estrogenních hormonů na růst nádorových buněk.

Další možností jsou snížení hladiny estrogenů v těle pomocí vyřazení činnosti vaječníků buď léky, zářením nebo operací. U žen s mutacemi v genech BRCA je nejvhodnější metodou preventivní odstranění vaječníků. Většina nádorů prsu u nosiček BRCA1 mutace nemá pozitivní receptory v nádoru a použití hormonální léčby nemá velký přínos. Naopak u nosiček BRCA2 mutací jsou nádory prsu ve velké většině s pozitivními receptory. Užívání Tamoxifenu má pro ně význam jak v prevenci metastáz, tak v prevenci nových nádorových ložisek.

Po ukončení nádorové léčby je vhodné zabezpečit další sledování a prevenci s použitím jiných schémat než u žen bez mutace.

Co je možné udělat pro děti, sourozence i další příbuzné?

Pokud máte zjištěno, že jste nositelem nebo nositelkou poškozeného genu BRCA, vaše děti mají 50 % možnost také tento poškozený gen zdědit, ať se jedná o syna nebo dceru. Pouze rizika onemocnění a typy možných onemocnění se budou lišit dle pohlaví. Stejně 50 % riziko mají vaši sourozenci.

Jestliže zdědí poškozený gen dcera, její riziko nádorů prsu a vaječníků bude zvýšené v dospělosti, tak jako u vás. Jelikož se jedná o možnost onemocnění dospělého věku, genetické testování se provádí od 18 let po konzultaci s genetikem a po podepsání informovaného souhlasu. Testujeme jak muže tak ženy. Jak váš syn tak vaše dcera, pokud zdědí poškozený gen BRCA, mohou jej opět předat další generaci s pravděpodobností 50 %.

V dětském věku se objevují nádorová onemocnění naprosto vyjímečně, je však vhodné dbát důsledně na zdraví dětí, vhodná je pravidelná fyzická aktivita bez přílišného vyčerpávání, doléčit vždy všechna onemocnění, dbát na dostatek spánku, snažit se o zdravé stravování (viz výše), dostatek vitamínů, denně ovoce a zelenina, chodit pravidelně na preventivní prohlídky k dětskému lékaři a informovat jej o všech změnách zdravotního stavu (dlouhodobější bolesti hlavy, poruchy spánku, úbytek na váze, únavnost aj.).

I vaši vzdálenější příbuzní mohou mít velkou pravděpodobnost, že mají stejně poškozený gen. Proto je potřebné informovat rodinu o této záležitosti a doporučit jim genetické testování. Můžete jim pomoci včasné prevenci.

Které lékaře a jiné pracovníky můžete kontaktovat pro další informace?

Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53, Brno

Oddělení epidemiologie a lékařské genetiky MOÚ:

MUDr. Lenka Foretová PhD., tel. 54313 6900, 6907, e-mail foretova@mou.cz

MUDr. Marie Navrátilová, tel. 54313 6901, e-mail mnavrati@mou.cz

Sestry: Dita Hanousková, tel. 54313 6911,

e-mail hanouskova@mou.cz

Blanka Dvořáčková, tel. 54313 6911,

e-mail bdvorack@mou.cz

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ:

MUDr. Katarína Petráková, tel. 54313 4000,

e-mail petrakova@mou.cz

MUDr. Markéta Palácová, tel. 54313 4002,

e-mail palacova@mou.cz

Radiodiagnostik: MUDr. Monika Schneiderová,

tel.: 54313 6009,

e-mail schneiderova@mou.cz

Gynekolog MOÚ: MUDr. Renata Kalábová PhD.,

tel. 54313 2413, e-mail kalabova@mou.cz

Chirurgické oddělení MOÚ:

MUDr. Vojtěch Chrenko CSc., tel. 54313 2401,

e-mail chrenko@mou.cz

Psycholog: Mgr. Marta Romaňáková

tel. 54313 5802

e-mail romanakova@mou.cz,

Mgr. Martina Nečesalová,

tel.: 54313 6218, e-mail necosalova@mou.cz

Sociální pracovnice: Marie Tomšíková,

Jana Zemanová, tel.: 54313 2421

e-mail tomsikova@mou.cz,

zemanova@mou.cz

Plastický chirurg, MUDr. Luboš Dražan PhD.,

Klinika plastické a rekonstrukční chirurgie FN,

Berkova 34/38, Brno, Královo Pole,

tel. 541 582 168, 111

Jak se objednat ke genetickému vyšetření?

Tel. 543 13 6900, 6901, 6907

Jak se objednat do preventivní rizikové ambulance MOÚ ke sledování?

Tel: 543 13 6911

Jak se objednat ke konzultaci u plastického chirurga?

Tel: 541 582 168 nebo 111

Odkazy na webové stránky:

www.mou.cz

www.prevenenadoru.cz

www.1lf.cuni.cz

www.cancer.org

www.natlbcc.org

www.familycancer.org

www.cancernet.nci.nih.gov

www.cancersafe.com

Odkazy na další specializovaná genetická pracoviště:

Ústav biologie a lékařské genetiky, VFN Praha.

Tel.: 224 967 171-2

Ústav biologie a lékařské genetiky, FN Motol.

Tel.: 224 433 564

FN Brno. Tel: 545 122 489

FN Olomouc. Tel: 585 854 454

FN Ostrava-Poruba. Tel: 596 982 212

FN Plzeň. Tel: 377 490 534

FN Hradec Králové. Tel.: 495 832 553

Nemocnice České Budějovice. Tel: 387 873 000

Masarykova nemocnice Ústí nad Labem.

Tel: 475 682 473

Preventivní onkologická centra:

Onkologická oddělení fakulturních nemocnic

a krajských nemocnic

Samovyšetřování prsů

Samovyšetření prsů je potřebné provádět pravidelně každý měsíc. U menstrujících žen je nejlepší vyšetřovat prsy druhý nebo třetí den po skončení menstruace. U žen, které nemenstruují, je dobré si vybrat jakýkoliv den v měsíci, který si snadno zapamatují.

Nejčastějším projevem nádorového onemocnění je (většinou) nebolestivé zduření nebo bulka s nepravidelnými okraji kdekoliv v prsu, zarudnutí (tzv. pomerančová kůže), důlkovatení, mokrání, otok kůže, nehojící se vřidek, vtahování kůže nebo bradavky nebo výtok z bradavky. Vždy je nutné hned navštívit lékaře.

Postup při samovyšetřování:

Obrázek 3: Postup



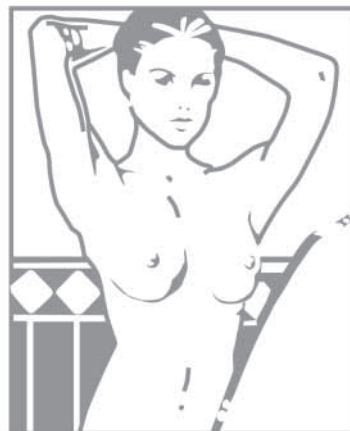
Přiložíme ruku a třemi prostředními prsty vyšetřujeme krouživými pohyby oba prsy. Začínáme na vnější straně od klíční kosti a krouživými pohyby postupujeme směrem k bradavce. Tato vyšetření provádíme dvakrát na každém prsu, poprvé lehkým tlakem, podruhé silněji. Vyšetření provádějte vždy ve stejný den, tj. 7 až 10 dnů po menstruaci.

Obrázek 4: Ve sprše



Namydlete jemně každý prs. Se zdviženou paží vyšetřete každý prs a oblast podpaží druhou rukou. Zjistěte, zda nenahmatáte bulku či jiné nepravidelnosti odlišné od minulého vyšetření.

Obrázek 5: Před zrcadlem



Podívejte se, zda nevidíte změny na vašich prsou v následujících pozicích:

- *paže podél těla*
- *paže nad hlavou*
- *sepnuté ruce pod bradou*
- *při předklonu vpřed s prsy visícími*

Obrázek 6: Vleže



Podložte záda pod vyšetřovaným prsem malým polštářkem nebo složeným ručníkem. Natřete prsa pleťovým mlékem a metodou popsanou v úvodu vyšetřete bříšky prstů levý prs pravou rukou a pravý prs levou rukou. Jakékoliv změny prokonzultujte s vaším lékařem.

Dědičná dispozice k nádorům prsu a vaječníků

Informace pro nosiče a nosičky mutace v genu BRCA1 nebo BRCA2

Vydáno pomocí prostředků Interní grantové agentury MZd ČR, grant NR 8022-3

Kolektiv autorů: MUDr. Lenka Foretová PhD.
MUDr. Katarína Petráková
MUDr. Markéta Palácová
MUDr. Renata Kalábová PhD.
MUDr. Monika Schneiderová
MUDr. Luboš Dražan PhD.