

Péče o nosičky mutací genů BRCA1 a BRCA2 z hlediska onkogynekologa

Helena Kolářová

Klinika operační onkologie, Oddělení gynekologické onkologie, Masarykův onkologický ústav a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Článek se zabývá problematikou péče o nosičky mutací genů BRCA1 a BRCA2, tedy žen s dědičnou dispozicí ke vzniku karcinomu prsu a vaječníků, z hlediska gynekologa, shrnuje doporučení k dispensarizaci a k provádění preventivních chirurgických zákroků – adnexektomie s hysterektomií. Je zdůrazněn význam péče o nositelky mutací genů BRCA1,2 s ohledem na závažnost zejména ovariálního karcinomu. Článek upozorňuje na skutečnost, že dle indikačních kritérií modifikovaných dle NCCN v roce 2015 a schválených Společností lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP je indikováno genetické testování pro všechny ženy s karcinomem ovarií bez věkové a histologické limitace.

Klíčová slova: syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovaria, mutace BRCA1 genu, mutace BRCA2 genu.

Care for BRCA1 and BRCA2 gene carriers from the gynecologist's point of view

The article deals with the issue of care for BRCA1 and BRCA2 gene carriers, it means women with hereditary disposition for breast and ovarian cancer, from the gynecologist's point of view, and summarizes the recommendations for the dispensarization and the implementation of preventive surgical procedures – adnexectomy with hysterectomy. The importance of caring for BRCA1,2 gene mutations is emphasized with regard to the severity of ovarian carcinoma. The article draws attention to the fact that, according to the NCCN-modified indication criteria from 2015 and approved by the Society of Medical Genetics and Genomics of the ČLS JEP, genetic testing for all women with ovarian carcinoma without age and histological limitation is indicated to provide data for targeted cancer treatment using the inhibitors of PARP-poly (ADP-ribose) polymerase and to increase the detection of mutations in affected families.

Key words: hereditary breast and ovarian cancer syndrome, mutation of BRCA1 gene, mutation of BRCA2 gene.

Úvod

V roce 1994 a 1995 byly objeveny tumor supresorové geny breast cancer antigen 1 (BRCA1) (chromozom 17q21, 24 exonů) a breast cancer antigen 2 (BRCA2) (chromozom 13q12–13, 27 exonů), jejichž mutace mnohonásobně zvyšují celoživotní riziko onemocnění nádory prsu a vaječníků (1, 2). Mutace genů BRCA 1 a 2 zvyšují riziko vzniku i dalších malignit: kolorekta, endometria, tenkého střeva, žaludku, prostaty, slinivky, žlučových cest, melanomu (3). Předpokládaná populační frekvence mutací v genech BRCA1,2 se uvádí asi 1/800–1/1000 pro každý z genů (3). Mutace jsou vysoce penetrant-

ní. Dědičnost syndromu je autozomálně dominantní, kdy vysoké riziko maligních onemocnění je u heterozygotů, přenašečů jedné mutace (4). U homozygotů, nosičů bíalelické mutace v genu BRCA2, se objevuje fenotyp Fanconioho anemie (4). V praxi se vzácně setkáváme se složenými heterozygoty, nosičkami mutací jak v genu BRCA1, tak i BRCA2. Některé ženy mohou být nosičkami mutací ve středně či níže penetrantních genech. Ne všechny mutace jsou však zděděné. V populaci se mohou vzácně objevit i zárodečné mutace vzniklé de novo, a to jak v somatických buňkách, tak v zárodečných buňkách (4).

Základní charakteristiky hereditárního syndromu nádorů prsu a ovarii

Geny BRCA1 a BRCA2 jsou tumor supresorové geny kódující jaderné fosfoproteiny, které se jako součást multiproteinových komplexů podílejí na zprostředkování oprav dvouřetězcových zlomů DNA, především cestou homologní rekombinace, a rovněž se podílejí na regulaci buněčného cyklu a transkripce. Nejčastější patogenní mutací v těchto genech jsou krátké inserce a delece způsobující posun čtecího rámce a předčasné ukončení translace s vy-

tvořením zkráceného, nefunkčního proteinu (4). Celoživotní rizika onemocnění pro nosičky mutace jsou uváděna odlišně v různých studiích a populacích (5–10).

Ve studiích ve Velké Británii je uváděno celoživotní riziko nádorů prsu do 80 let u nosiček BRCA1 mutace do 79,5 %, a nosiček BRCA2 mutace do 88 %, riziko ovariálního karcinomu je uváděno 65 % pro BRCA1 nosičky a 37 % pro nosičky BRCA2 (5). Populační riziko vzniku ovariálního karcinomu v naší populaci je 1,8 %, relativní riziko u nosiček hereditární dispozice tedy dosahuje 10–30násobku rizika populačního (3). Riziko vzniku ovariálního karcinomu začíná u nosiček mutací genu BRCA1 strmě stoupat mezi 35.–40. rokem, u nosiček mutací BRCA2 po 50. roce. Medián věku v době diagnózy ovariálního karcinomu je v ČR 57 let, u nosiček mutace genu BRCA1 je medián věku v době diagnózy o 10 let nižší (3).

Genetické testování zárodečných BRCA1,2 mutací se provádí dle konsenzuálních kritérií, po genetickém poradenství, na základě písemného souhlasu. Dle indikačních kritérií modifikovaných v roce 2015 dle NCCN, schválených Společností lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP, je indikováno genetické testování pro všechny ženy s karcinomem ovarií bez věkové a histologické limitace (přestože mucinózní karcinom je u nosiček mutací BRCA1,2 vzácný), jehož cílem je zajistit údaje pro nádorovou léčbu (BRCA pozitivní pacientky reagují lépe na alkylační látky), zvýšit záchyt mutací v rodinách s rozšířením preventivních opatření. BRCA pozitivita je prokazována u 25–30 % pacientek s karcinomem ovaria. PARP inhibitory vykazují protinádorovou účinnost (ve významně nižší míře) i u sporadických karcinomů vaječníků (11).

Mutace genů BRCA1,2 jsou spojeny s vyšším rizikem zejména high-grade serózního ovariálního karcinomu, který představuje tři čtvrtiny všech ovariálních karcinomů (12). Ovariální nádory, které nemají epitelální původ, jako např. nádory germinální a nádory z gonadálního mezodermy, nejsou asociovány s mutacemi v genu BRCA1,2 (13). Časným prekurzorem serózního ovariálního karcinomu je tubární intraepiteliální karcinom, který bývá v 5–8 % náhodným nálezem u gynekologických operací nosiček mutací genů BRCA1,2 (13).

Prognóza pacientek s ovariálním karcinomem je nepříznivá. Jde o gynekologický nádor

s nejvyšší mortalitou, protože chybí možnost časné detekce nádoru, senzitivita vyšetřovacích metod je nízká, nádor se vyznačuje minimální symptomatologií časných stadií a agresivním růstem.

Preventivní opatření u nosiček mutací

Nejúčinnějším opatřením v rámci primární prevence je chirurgické odstranění rizikového orgánu, bilaterální adnexektomie. Jako součást profylaktické operace by mělo být doporučeno každé nosičce mutace provedení hysterektomie. U nosiček mutací genů BRCA1,2 redukuje profylaktická adnexektomie riziko karcinomu ovaria o 96 % (zůstává ale riziko vzniku primárního peritoneálního karcinomu) (3, 14, 15). Při zákrocích je nutno odstranit vždy i vejcovod. Časným prekurzorem serózního ovariálního karcinomu je serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC). Incidence okultního karcinomu v preparátech po profylaktické adnexektomii u BRCA1,2 pozitivních žen je až 10 % (13). Načasování profylaktické operace v souladu s doporučením NCCN je mezi 35.–40. rokem života nebo po dokončení reprodukčního plánu (11). Provedení hysterektomie má význam z hlediska redukce rizika vzniku endometriálního karcinomu u nosiček mutací (13, 14), dále z hlediska nutnosti úplného odstranění tuby včetně jejího intramurálního průběhu. Rovněž je nutné uvažovat o eliminaci vlivu Tamoxifenu na endometrium u žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu.

Podle švédské studie analyzující data 200 000 žen (bez znalosti mutačního statusu), které podstoupily operaci na děloze nebo adnexech (hysterektomii, adnexektomii, jednostrannou nebo oboustrannou salpingektomii, sterilizaci) pro benigní onemocnění bylo prokázáno, že bilaterální salpingektomie významně snižuje riziko vzniku ovariálního karcinomu (16).

Z hlediska technického provedení operace preferujeme laparoskopické techniky – totální laparoskopická hysterektomie nebo laparoskopicky asistovaná vaginální hysterektomie s oboustrannou adnexektomií. Pokud pacientka nesouhlasí s odstraněním dělohy, je nutná resekce tuby včetně její intramurální části. Ligamentum suspensorium ovarii má být přerušeno 1–2 cm od okraje ovaria. Nezbytnou součástí operace je laváž dutiny břišní a explorace s eventuálním odebráním biopsií ze suspektních

míst. U pacientek plánovaných k mastektomii rekonstrukcí pomocí transverse rectus abdominus myocutaneous flap techniky (TRAM) nebo deep inferior epigastric perforators techniky (DIEP) je nutno šetřit dolní epigastrickou arterii a perforátory v okruhu 8 cm kolem pupku. V případě nutnosti Phannestielova řezu je vhodné vést incizi co nejnižší. Operační materiál je nezbytně kvalitně histologicky vyšetřit, obě tuby je nutno vyšetřit sériovými řezy po 2–3 mm dle protokolu SEE-FIM (sectioning and extensively examining the fimbria). Děloha a laváž se zpracovává standardním způsobem (17).

Hormonální substituční léčba po provedené profylaktické operaci může být problematická především u pacientek s karcinomem prsu. Systémová hormonální substituce je u většiny pacientek s karcinomem prsu kontraindikována (18). Zdravým nosičkám mutací lze krátkodobě hormonální léčbu podat s vysazením ve věku předpokládané menopauzy (19). Vzhledem k nárůstu rizika osteoporózy je doporučeno stanovení denzity kostní tkáně před profylaktickou operací a v odstupu 1–2 let po operaci. Vzhledem ke kardiovaskulárním rizikům je doporučováno vyšetření rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Sledování po profylaktické operaci je zaměřeno především na riziko vzniku primárního peritoneálního karcinomu a léčbu projevu předčasné menopauzy.

Cílem sekundární prevence je vzniklý nádor odhalit v počátečním stadiu. Možnost časného záchytu ovariálního karcinomu je sporná, neexistuje screeningový postup, který by byl považován ve většinové populaci za efektivní (20). S vědomím skutečnosti, že jediným bezpečným opatřením u žen v hereditárním riziku je profylaktická operace, lze v období před jejím provedením doporučit dispenzarizaci v intervalu 4–6 měsíců s využitím expertního onkogynologického ultrazvuku v kombinaci s odběrem tumormarkeru CA 125 (21).

Doporučená gynekologická dispenzarizace (11, 22)

1. sledování před gynekologickou operací:

- gynekologická fyzikální vyšetření registrovaným gynekologem od zahájení pohlavního života, nejpozději od 25 let věku ročně, včetně screeningu cervikálního karcinomu,

- expertní onkogynologická ultrasonografie v onkogynologickém centru po 4–6 měsících,
- sledovat markery CA125 od 20 let po 4–6 měsících, sledování trendu – onkolog nebo onkogynologické centrum.

2. sledování po gynekologické operaci:

- gynekologické fyzikální vyšetření ročně, standardní screening cervikálního karcinomu při zachování dělohy,
- expertní onkogynologická ultrasonografie v onkogynologickém centru 1x ročně,
- densitometrie před operací a rok po operaci a dále podle doporučení osteologa,

- kontroly krevního tlaku, krevních lipidů se začátkem jeden rok po operaci u praktického lékaře,
- poučení o zdravé životosprávě v prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Dlouhodobě je diskutována otázka možné prevence karcinomu vaječníku u nosiček mutací genů BRCA1,2 vlivem kombinované orální kontracepce. Většina studií se shoduje podobně jako v nezátížené populaci na 40–50% snížení rizika vzniku ovariálního karcinomu, nutno vzít v úvahu vliv kombinované orální kontracepce (COC) na karcinom prsu (23–26). Pokud si nosička mutace přeje užívat COC, je třeba pacientku poučit o možném mírném nárůstu rizika karcinomu prsu.

Nosičkám a nosičům BRCA1,2 mutací lze nabídnout preimplantační genetickou diagnostiku.

Závěr

Testování mutací BRCA1,2 je důležité z hlediska zajištění preventivní péče o rizikové ženy, rovněž je součástí onkologické léčby. Nosičky mutací genů BRCA 1 a 2 mají významně zvýšené riziko výskytu nádorů prsu, vaječníků, vejcovodů a jiných solidních nádorů. Primární a sekundární preventivní péče o zdravé nosičky mutací mají v gesci vyjmenovaná pracoviště (27). Péče o nosičky mutací vyžaduje úzkou spolupráci onkogynekologa, genetika, klinického onkologa a dalších specialistů.

LITERATURA

1. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266(5182): 66–71.
2. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378(6559): 789–792.
3. Zikán M. Hereditární syndromy. In: Cibula D. A kol. Onkogynekologie. Grada. Praha 2009: 69–82.
4. Foretová L, Svoboda M, Slabý O. Molekulární genetika v onkologii. Mladá Fronta. Praha 2014: 184 s.
5. Evans DG, Shenton A, Woodward E, et al. Penetrance estimates for BRCA1 and BRCA2 based on genetic testing in a Clinical cancer genetics service setting: risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer* 2008; 8: 155. doi: 10.1186/1471-2407-8-155.
6. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 676–689.
7. Thompson D, Easton DF. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Nat Cancer Inst* 2002; 94(18): 1358–1365.
8. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1365–1372.
9. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117–1130.
10. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1329–1333.
11. NCCN Guidelines version 2.2015 (online). Hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome. National Comprehensive Cancer Network. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
12. Song H, Cicek MS, Dicks E et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet* 2014; 23(17): 4703–4709.
13. Powell CB, Kenley E, Chen LM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 127–132.
14. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1331–1337.
15. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346(21): 1616–1622.
16. Falconer H, Yin L, Gronberg H, et al. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Nat Cancer Inst* 2015; 107(2): pii: dju410. doi:10.1093/jnci/dju410.
17. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 230–236.
18. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363(9407): 453–455.
19. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(2): 135–146.
20. Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1315–1327.
21. Skates SJ, Mai P, Horick NK, et al. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prev Res* 2011; 4(9): 1401–1408.
22. Zikán M. Gynekologická prevence a gynekologické aspekty péče u nosiček genů BRCA1 a BRCA2. *Klin Onkol* 2016; 26(Suppl.1): S22–30.
23. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(2): 601–610. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0546.
24. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8(1): 26–34.
25. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345(4): 235–240.
26. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(7): 424–428.
27. Seznam onkologických pracovišť a onkologů zajišťujících prevenci pro osoby (i zdravé) s dědičným rizikem nádorů. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 1): S6–S8.