

Výskyt mutací *BRCA1* a *BRCA2* u žen s podezřením na dědičný karcinom prsu nebo ovarií

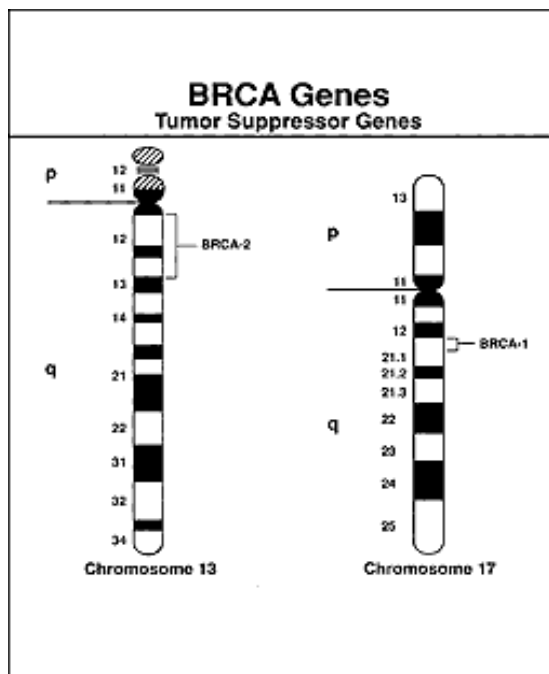
Autor: Markéta Kyselá, **Školitel:** doc. RNDr. Radek Vrtěl, Ph.D., MUDr. Marek Godava, PhD.

Výskyt

Zhruba 7 % případů nádorů prsů a vaječníků je dědičných. Odhadovaný výskyt mutací v populaci je 1 na 300 až 1 na 800. Mutace *BRCA1* a *BRCA2* genů jsou zodpovědné za 70-80 % familiárních nádorů prsu.

Etiologie

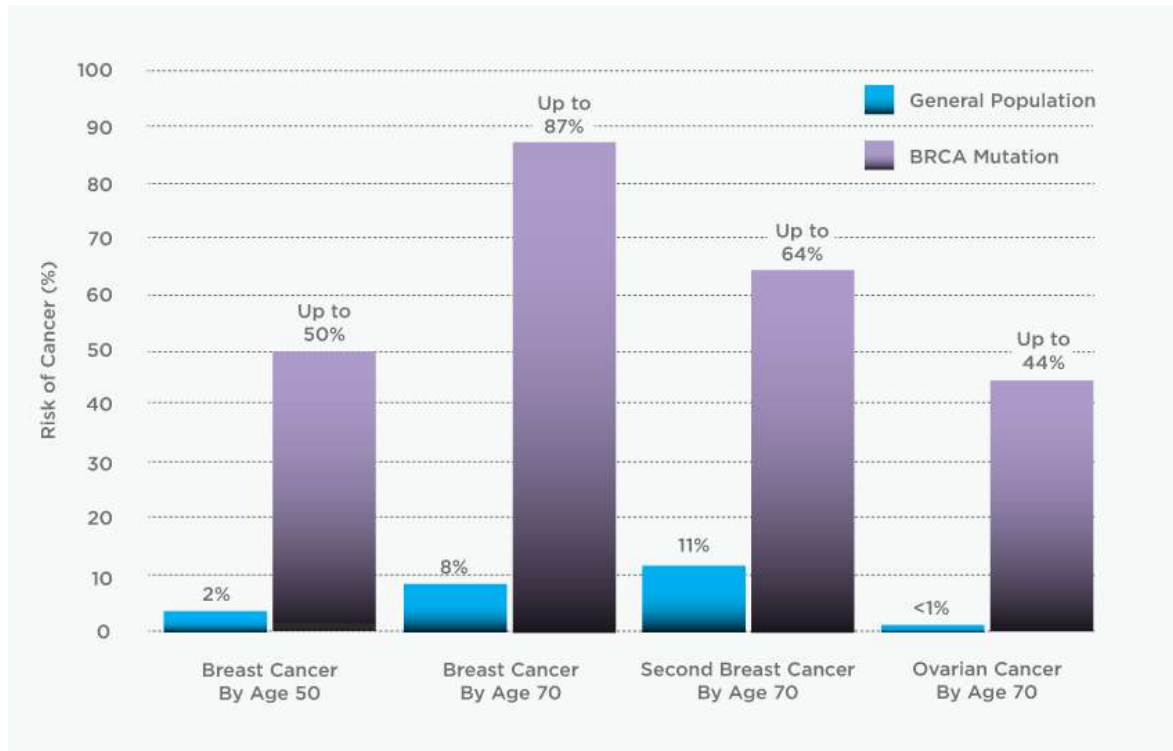
Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění s neúplnou penetrancí (dědí se z generace na generaci bez ohledu na pohlaví jedinců (tedy např. z babičky na otce, z otce na syna) a to s 50% pravděpodobností přenosu mutace na další generaci, ovšem riziko vzniku onemocnění je nižší). Gen *BRCA1* leží na chromozomu 17q21 a má 24 exonů a gen *BRCA2* na chromozomu 13q12-13 a má 27 exonů (část sekvence nukleové kyseliny (DNA či RNA), podle níž se obvykle tvoří v procesu translace bílkovina. Spolu s introny tvoří gen).



Obr.1 BRCA2 a BRCA1 gen - ze dne 26.3.2015 Dostupné z: <http://www.personal.psu.edu/afr3/blogs/siowfa12/2012/10/passing-down-cancer-through-the-generations.html>

Hlavní příznaky

Ženy, které jsou nosičky některé z těchto mutací, mají zhruba 40-80% šanci, že se u nich vyskytne rakovina prsu a 39-65% šanci na vznik rakoviny vaječnicků. U mužů je 50-100x vyšší šance vzniku rakoviny prsu, je u nich také zvýšená šance vzniku rakoviny prostaty.



Obr.2 Riziko rakoviny- ze dne 26.3.2015 Dostupné z: https://www.myriad.com/files/2014/06/myriad_brca-mutation-cancer-risk-graph.jpg

Vyšetření

Genetické testování indikuje klinický genetik po genetickém poradenství a podepsání informovaného souhlasu. Je možné testovat pouze jedince, kteří již dosáhli plnoletosti. Výsledky testů jsou známy za několik měsíců. Délka vyšetření závisí na zvolené metodě a rozsahu vyšetřovaných oblastí. Aby bylo možné pacienta testovat, musí splňovat určité podmínky.

Pokud je zde podezření, že se jedná o familiární výskyt mutace:

- ✓ alespoň 3 příímí příbuzní (včetně testované osoby) s diagnostikovaným nádorem prsu a/nebo vaječnicku
- ✓ 2 příbuzní (včetně testované osoby) prvního stupně (nebo druhého stupně z otcovy strany) s diagnostikovaným nádorem prsu a/nebo vaječnicku, z nichž alespoň jeden byl diagnostikován pod 50 let věku

Pokud je podezření na vznik sporadické formy:

- ✓ pacientka s oboustranným nádorem prsu nebo vaječníků s první diagnózou pod 50 let věku nebo pacientka s nádorem prsu a vaječníku v jakémkoliv věku
- ✓ sporadický výskyt jednostranného nádoru prsu nebo vaječníků ve věku pod 35 let
- ✓ muž s nádorem prsu
- ✓ medulární a atypický medulární karcinom prsu do 50 let, dle laboratoře
- ✓ karcinom prsu s negativitou estrogenových a progesteronových receptorů a HER2 do 50 let věku

Léčba

Velice důležité je preventivní sledování nosičů mutace.

Od prosince 2014 je schválen lék *olaparib*. Je to biologický lék patřící do skupiny *PARP-1* inhibitorů. *PARP* je zkratka pro *Poly(ADP-ribose) polymerázu*. Je to enzym, který pomáhá opravovat poškozenou DNA. Nádorové buňky mají poškozenou DNA a spoléhají na to, že ji *PARP* opraví. Takže když *olaparib* zabrání *PARP* v opravě poškozené DNA, nádorová buňka umře. Pokud léčba funguje, nádor by měl buď přestat růst a nebo se zmenšit.

Komplikace

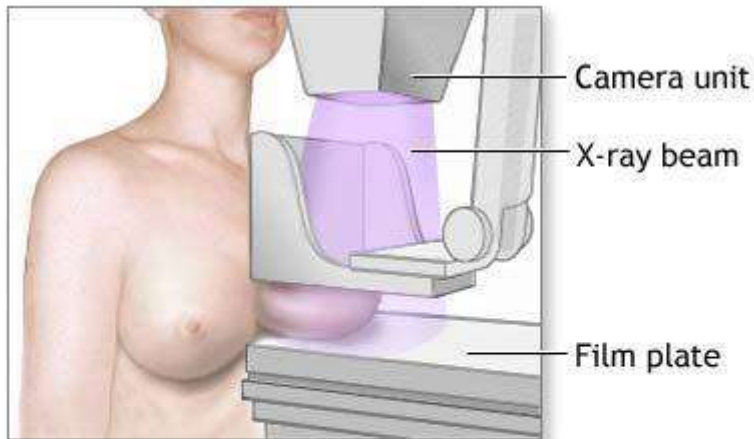
Lidé, kteří mají zjištěnou mutaci v *BRCA1* nebo *BRCA2* genu a již se u nich vyskytnul nádor, mají výrazně zvýšené riziko, že se u nich v budoucnu vyvine nádor další.

Praktické rady pro pacienta

Běžná doporučení pro ženy s mutací *BRCA1* nebo *BRCA2* zahrnují pravidelné sledování a vyšetřování lékařem. Mezi základní opatření patří samovyšetření prsů 1krát měsíčně od 18 let. Dále pak od 25 let každoroční vyšetření prsů ultrazvukem a NMR (nukleární magnetická resonance) prsů. Od 30 let pak 1krát ročně vyšetření mamografem. Gynekologické vyšetření 2krát ročně od 18 let.

Pacientky mají možnost podstoupit také profylaktické chirurgické výkony (profylaxe - soubor činností a praktických opatření, které znamenají ochranu před určitou nemocí. Může se také jednat o soubor činností spojených s předcházením vzniku nových onemocnění).

- Oboustranné profylaktické odstranění vaječnicků, nejlépe ve věku 35-40 let u nosiček mutací nebo ihned, je-li mutace zjištěna ve vyšším věku.
- Profylaktická oboustranná mastektomie (chirurgický zákrok, při kterém se odstraňuje celá mléčná žláza, až na výjimky i s prsním dvorcem a bradavkou) kdykoliv, kdy o to žena požádá a po konzultaci s onkologem a komplexních preventivních vyšetřeních.



In mammography, each breast is compressed horizontally, then obliquely and an x-ray is taken of each position

Obr.3 Mamografie - ze dne 26.3.2015 Dostupné z: http://www.sfatulmedicului.ro/external/uploads/galerii_foto/336/Mamografie.jpg

Seznam použité literatury

Odborné publikace

NUSSBAUM, Robert L., McINNES, Roderick R., WILLARD, Huntington F., *Klinická genetika - Thompson & Thompson*, 1.vyd. Praha: Triton, 2004, 426s. ISBN 80-7254-475-6

PLEVOVÁ, P. a kol., *Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií*, *Klinická Onkologie* 2009;22 (Suppl): S8-S11

Internetové zdroje

MYRIAD: Hereditary Breast Cancer – informace ze dne 26.3.2015 Dostupné z: <https://www.myriad.com/patients-families/disease-info/breast-cancer/>

Cancer research UK: Olaparib – informace ze dne 11.4.2015 Dostupné z: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/cancer-questions/can-you-tell-me-about-olaparib>