

Hereditárna forma karcinómu prsníka

MUDr. Vladimír Bella, PhD.

Mamologické oddelenie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Karcinóm prsníka je najčastejšie onkologické ochorenie v ženskej populácii. Okrem sporadického výskytu sa vyskytuje aj familiárna a hereditárna forma. Ženy s výskytom pozitívnej rodinnej anamnézy karcinómu prsníka musia byť sledované. V indikovaných prípadoch je potrebné odoslať ženu na genetické vyšetrenie. V prípade, že sa hereditárna forma karcinómu prsníka potvrdí, je potrebné vyšetriť jej rodinných príslušníkov. Ženy s hereditárnou formou karcinómu prsníka sa vyskytujú približne v 5 – 10 % podiele zo všetkých žien s karcinómom prsníka. Viac ako 80 % hereditárnych karcinómov prsníka vzniká na podklade zárodočnej mutácie *BRCA 1* a *BRCA 2*. Osoby s dôkazom mutácie génu je nutné dispensarizovať v centrách.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, hereditárna forma, *BRCA 1*, *BRCA 2*, prevencia.

Hereditary forms of breast cancer

Breast cancer is the most common oncologic disease in the female population. Besides the sporadic occurrence it occurs in the familial and hereditary form. Persons with the occurrence of positive family anamnesis of breast cancer should be actively investigated. In the indicated cases it is necessary to send the woman to genetic examination. In case that the hereditary form of breast cancer is affirmed it is necessary to examine her family relatives. Women with the hereditary form of breast cancer occur in about 5 – 10 % portion from all women diagnosed with breast cancer. Nowadays we already know that 80 % of hereditary breast cancers are due to germ mutations in *BRCA 1* and *BRCA 2* gene. Persons with detected gene mutations must be dispensarized in the centres intended for it.

Key words: breast cancer, hereditary form, *BRCA 1*, *BRCA 2*, prevention.

Onkológia (Bratisl.), 2009, 4(2): 76–79

Úvod

Karcinóm prsníka je najčastejším onkologickým ochorením žien vo svete. Najvyššia incidencia karcinómu prsníka je v USA a západných krajinách Európy. V USA karcinóm prsníka predstavuje približne 30 % podiel zo všetkých onkologických ochorení u žien. Častejšia frekvencia výskytu karcinómu prsníka sa zvyšuje s vekom žien. Vyššia incidencia sa zisťuje u žien s rizikovými faktormi (3). Karcinóm prsníka, vzhľadom na vysokú incidencia, prevalenciu a mortalitu je celospoločenskú a ekonomicky závažné ochorenie.

Príčina ochorenia nie je známa, preto nemôžeme využiť primárnu prevenciu na zníženie incidence karcinómu prsníka. Je to ochorenie, pri ktorom vznikajú poruchy genómu, pri ktorom sa vyskytujú chyby a zmeny, mutácie, delécie, amplifikácie a nedostatočné reparácie získaných génových defektov. Karcinóm sa vyskytuje predovšetkým v staršom veku ako dôsledok expozície rôznych karcinogénov, ale i v dôsledku zmien súvisiacich s procesom starnutia organizmu. Už dlhšiu dobu sa kvôli rodinnému výskytu karcinómu prsníka predpokladá genetická príčina vzniku tohto ochorenia. Formy výskytu karcinómu prsníka: sporadická, familiárna, hereditárna.

Genetická problematika karcinómu prsníka

Sporadická forma karcinómu prsníka u pacientky znamená, že sa v rodine pacient-

ky nevyskytol karcinóm prsníka. Z celkového počtu prípadov karcinómu prsníka sa vyskytuje približne v 75 %. Ochorenie vzniká na podklade spontánnych mutácií v niektorých génoch zodpovedných za kontrolu bunkového rastu.

Familiárna forma – karcinóm prsníka u pacientky, ktorá má v rodinnej anamnéze karcinóm prsníka bez dôkazu genetickej mutácie génu. Vyskytuje sa približne v 20 – 25 % podiele zo všetkých prípadov výskytu karcinómu prsníka. Familiárna forma nie je spôsobená zárodočnou mutáciou jedného určitého génu, ale pravdepodobne má multifaktoriálnu a polygénovú etiológiu (20). Forma genetického prenosu je doposiaľ nejasná.

Hereditárna forma predstavuje výskyt karcinómu prsníka u pacientky s dôkazom genetickej mutácie. Vyskytuje sa približne v 5 – 10 % podiele pacientok s karcinómom prsníka (14).

V poslednom období boli objavené nádorové gény. Predpokladá sa, že približne 5 – 10 % žien (9) s karcinómom prsníka vzniká na podklade zárodočnej mutácie génov *BRCA 1*, *BRCA 2*, *p53*, *CHK2*, *STK11*, *ATM*, *PTEN*, *MMR*.

Predpokladá sa, že v procese rozvoja genetiky sa identifikujú aj iné génové mutácie zodpovedné za vznik karcinómu prsníka, ktoré v súčasnosti ešte nie sme schopní odhaliť. Doposiaľ nie je presne známe, koľko génov zodpovedných za vznik karcinómu prsníka vlastne existuje. Pri dnešnej

identifikácii sa za najčastejšiu mutáciu génu predpokladá *BRCA 1* približne v 52 %, *BRCA 2* v 32 %, zvyšných 16 % prislúcha ostatným génom. Až 80 % hereditárnych foriem karcinómu prsníka vzniká na podklade mutácie v génoch *BRCA 1* a *BRCA 2* (22). *BRCA 1* (chromozóm 17q21) a *BRCA 2* (13q12-13) boli identifikované v rokoch 1994 (12), respektíve 1995 (22). Gén *BRCA 1* je tumor supresorový gén spoluzodpovedný za udržanie genómovej stability. Defektná reparácia DNA je považovaná za kľúčový mechanizmus k „naštartovaniu“ procesu nádorovej transformácie bunky (21). U žien s nosičstvom gémovej mutácie *BRCA 1* sa zvyšuje celoživotné riziko vzniku karcinómu prsníka až na 85 % (5) a riziko vzniku karcinómu vaječníka 40 – 60 % (7).

Ochorenie vzniká na podklade vysokej nádorovej predispozície získanej prenosom zárodočnej mutácie z predchádzajúcej generácie. Pre vznik karcinómu sú nutné mutácie v oboch alelách onkosupresorového génu. Ak sa jedna mutácia zdedila z predchádzajúcej generácie, vyskytuje sa vo všetkých bunkách organizmu. Druhá mutácia rovnakého génu na druhej alele vzniká potom spontánne v cieľovej bunke a vyvolá vznik karcinómu. Prenášač zárodočnej mutácie potrebuje iba jedinú mutačnú zmenu k vzniku karcinómu. Pri sporadickej forme karcinómu prsníka sú nutné dva mutačné kroky.

Podозrenie na genetickú hereditárnu formu karcinómu vzniká predovšetkým pri výskyte karcinómu prsníka a/alebo vaječníka u viacerých

členov rodiny (13), pri výskyte karcinómu prsníka do 30. roku života ženy alebo bilaterálnom výskyte karcinómu prsníka do 50. roku života. Riziko vzniku karcinómu prsníka pri dedičnej forme je mnohonásobne vyššie ako pri sporadickej forme. Postihnutie člena danej rodiny je autozómovo dominantné. Osoba zdedí od predchádzajúcej generácie zárodočnú mutáciu v géne, ktorý je dôležitý kvôli regulácii bunkového cyklu alebo oprave spontánnych chýb v DNA. Organizmus zárodočnú mutáciu nesie od narodenia. Každý potomok má 50 % riziko zdediť mutáciu génu a stať sa jej nositeľom. Hereditárna forma karcinómu súvisí s genetickými i negenetickými faktormi. Pravdepodobnosť ochorenia je vysoká. Frekvencia dominantného génu s vysokou penetranciou v populácii je približne 0,0033 (6). Pri hereditárnej forme je výskyt karcinómu prsníka v mladších vekových kategóriách.

Karcinómy prsníka hereditárneho typu sú často multifokálne, bilaterálne a vznikajú v mladšom veku, približne o 10 – 15 rokov skôr v porovnaní so sporadickým a familiárnym typom (9, 11). Častá je aj koincidencia s inými malignitami, najčastejšie s karcinómom ovárií.

U ženy s negatívnym výsledkom testu po indikácii genetického testu sa nevyklučuje výskyt malignity na hereditárnom podklade. Negatívny test môže znamenať, že: a) žena nemá vrodennú dispozíciu; b) mutácia existuje, ale testom nebola zistená; c) mutácia génu *BRCA 1* a *BRCA 2* nie je, ale existuje mutácia iného génu.

Genetické vyšetrenie

Po zhodnotení rodinnej anamnézy v súvislosti s výskytom karcinómu prsníka a ovária pri podozrení na hereditárny typ nestačí len dispenzarizácia. Ženy musia byť odoslané na genetické vyšetrenie za účelom genetickej konzultácie.

Indikácie na genetické vyšetrenie mutácie zárodočných génov *BRCA 1* a *BRCA 2*:

- výskyt bilaterálnej formy karcinómu prsníka alebo vaječníkov v akomkoľvek veku pacientky,
- karcinóm prsníka a karcinóm vaječníka v rodine alebo u pacientky, pričom karcinóm bol prvýkrát diagnostikovaný vo veku do 40. roku života ženy,
- karcinóm prsníka alebo vaječníka v rodine – dve až tri príbuzné v 1. a 2. stupni v jednej línii, ale aspoň jedna žena diagnostikovaná vo veku do 40 rokov,
- karcinóm prsníka u muža,
- rodinní príslušníci pozitívne testovaných osôb od 18 roku života.

Genetik vypracuje podrobnú genetickú správu s výsledkom a návrhom vykonania testov rodinným príslušníkom. Testovanie v rodine sa začína u osoby s karcinómom. Ak sa identifikuje patogénna mutácia, je nutné testovať aj príbuzných probanda. Ak sa mutácia génu nepotvrdila, dedičnosť nemusí byť jednoznačne vylúčená, ale príbuzní sa nevyšetrujú. Testovanie je možné len s informovaným súhlasom testovanej osoby a testuje sa osoba staršia ako 18 rokov. Ak genetické vyšetrenie nebolo indikované, vykoná sa podrobná genetická správa s určením empirických rizík ochorení.

Dispenzarizácia žien s dôkazom mutácie *BRCA 1* a *BRCA 2*

U probandky s mutáciou génu začína program komplexnej viacodborovej lekárskej starostlivosti, na ktorej sa zúčastňuje – klinický onkológ, chirurg, plastický chirurg, gynekológ, psychológ, rádiodiagnostik, atď., pričom hlavným koordinátorom v starostlivosti je klinický onkológ spolu s klinickým genetikom.

Ženy s genetickou mutáciou musia byť dispenzarizované v mamárnych centrách. V týchto prípadoch je potrebné vypracovať systém starostlivosti o osoby s genetickou záťažou karcinómu prsníka, vypracovať plán zdravotnej starostlivosti. Po podrobnom vysvetlení možno v spolupráci s probandom realizovať dohodnutý plán. Je nevyhnutné vyšetriť okrem prsníkov aj iné orgány.

V odporúčaní dispenzarizácie žien pri dôkaze mutácii *BRCA 1*, *BRCA 2* existujú v rôznych publikáciách mierne odlišnosti. Jedno z možných odporúčaní je:

- samovyšetrenie prsníkov 1x mesačne od 21. roku života,
- klinické vyšetrenie 2x ročne od 21. roku,
- ultrasonografia prsníkov 2x ročne od 21. roku,
- natívna mamografia 1x ročne od 30. roku života,
- magnetická rezonancia prsníkov 1x ročne od 21. roku,
- transvaginálna sonografia maternice a ovárií 1 – 2x ročne od 21. roku,
- vyšetrenie markera Ca 125, CEA, CA 15-3 1x ročne od 21. roku,
- ultrasonografia abdomenu 1 – 2x ročne od 21. roku,
- hemokult 1x ročne od 45. roku,
- kolonoskopia 1x za 3 roky od 45. roku,
- kožné vyšetrenie 1x ročne od 21. roku (1).

Má byť samozrejmosťou, že pri dôkaze mutácie génu sa geneticky vyšetria aj ostatní rodinní príslušníci, vrátane mužov, nakoľko aj oni

môžu byť prenášačmi nádorovej dispozície na potomkov. Po zistení príslušnej mutácie je v špecializovanom centre zabezpečená komplexná starostlivosť o celú rodinu probandky.

Je nutné uvedomiť si, že pozitívny test vyvolá u vyšetrenej osoby obrovský psychický stres. Často nasleduje síce preventívny chirurgický výkon, ale s mutilujúcim účinkom – profylaktická bilaterálna mastektómia a/alebo bilaterálna adnexektómia.

Prevenia vzniku karcinómu prsníka

Možnosti prevencie u žien s dôkazom mutácie *BRCA 1* a *BRCA 2*: úprava životosprávy; chemoprevenia s možnosťou zníženia incidencie karcinómu prsníka; intenzifikácia dispenzarizácie (preventívne vyšetrenia v mladšom veku probandky a častejšie kontroly ako v bežnej časti populácie); profylaktické chirurgické výkony.

Úprava životosprávy

Na prevenciu vzniku hereditárnej formy karcinómu prsníka má malý vplyv. Aj napriek mnohým štúdiám, ktoré nedokázali významný vplyv na zníženie incidencie karcinómu prsníka, sa odporúča tzv. zdravý životný štýl – pravidelná fyzická aktivita, obmedzenie príjmu potravy bohatej na tuky, zvýšená konzumácia ovocia a zeleniny, eliminácia stresu, obmedzenie príjmu alkoholu a fajčenia. Odhadované riziko pre vznik karcinómu prsníka bolo 2,3x väčšie pre ženy vo veku 50 rokov s mutáciou génu *BRCA*, ktoré fajčili päť a viac rokov v porovnaní so ženami, ktoré nefajčili. Uvádza sa približne 7 % zvýšenie rizika vzniku karcinómu prsníka ročne u žien do 50. rokov s mutáciou *BRCA*, ktoré fajčili oproti ženám – nefajčiarkam (4).

Hormonálna antikoncepcia

Užívanie hormonálnej antikoncepcie u žien s *BRCA* mutáciou je veľmi diskutovanou otázkou. Môže znížiť riziko vzniku karcinómu vaječníka, ale na druhej strane môže zvýšiť riziko vzniku karcinómu prsníka. Niektorí autori odporúčajú podávanie antikoncepcie mladým ženám po dobu menej ako 5 rokov (8, 18).

Chemoprevenia

V rôznych štúdiách sa stále pátra po lieku, ktorý by znížil incidenciu karcinómu prsníka. V prevencii vysoko rizikových žien sa v USA niekedy odporúča liečba tamoxifénom alebo raloxifénom. U žien s hereditárnym karcinómom prsníka sú tieto preparáty skôr účinné u nositeľiek mutácií *BRCA 2*, menej účinné u nositeľiek mutácií *BRCA 1*.

V súčasnosti prebiehajú štúdie aj s liekmi skupiny selektívnych modulátorov estrogénových receptorov (15).

Profylaktické chirurgické výkony

Medzi profylaktické výkony patrí profylaktická obojstranná mastektómia a profylaktická obojstranná adnexektómia.

Profylaktická bilaterálna mastektómia sa vykonáva ako:

- modifikovaná mastektómia (redukcia incidencie o 99 %),
- subkutánna mastektómia (redukcia incidencie o 90 – 95 %),
- subkutánna bradavku šetriaca mastektómia (redukcia incidencie približne 90 %); z hľadiska onkológa nie je dostatočná – môže byť zdrojom vzniku karcinómu.

Po bilaterálnej profylaktickej mastektómii nie je zaručené 100 % zníženie rizika vzniku karcinómu prsníka, nakoľko chirurgickým zákrokom sa neodstráni komplexne celá prsná žľaza bohatá na výbežky a nepravidelnosti. Pri vykonaní profylaktických zákrokov je možná rekonštrukcia prsníkov. Vykonáva sa umelou náhradou alebo náhradou z iného vlastného tkaniva.

Kontralaterálna profylaktická mastektómia je metódou voľby u žien po jednostrannej mastektómii ipsilaterálneho karcinómu prsníka a nositeľiek mutácie génov určujúcich vnímavosť voči karcinómu prsníka a ovária, *BRCA 1* alebo *BRCA 2*. Vplyv na celkové prežitie je pravdepodobne v prínose zníženia špecifickej úmrtnosti na malignitu prsníka u žien, ktoré sa podrobili kontralaterálnej profylaktickej mastektómii (19).

Po profylaktickej bilaterálnej salpingo-ooophorektómii sa môžu vyskytnúť fokusy karcinómu ovária na peritoneu, tzv. *ovarian-like* karcinóm (zbytkové riziko pre extraovariálny peritoneálny karcinóm sa udáva v 3 %). Profylaktický výkon znižuje nielen incidenciu karcinómu ovária o 97 – 98 %, ale i incidenciu karcinómu prsníka o 50 %.

Ovariálna ablácia, ožiareníím alebo hormonálna, sa ako profylaktický výkon nevykonáva. Rovnako sa za profylaktický výkon nepovažuje ani ligácia vajcovodov.

Aj napriek medicínskym indukovaným postupom a po podrobnom vysvetlení prognózy u osoby s pozitívnou mutáciou v niektorom z génov *BRCA 1*, *BRCA 2* je dôležité, aby rozhodnutie o ďalšom postupe bolo plne v kompetencii samotnej pacientky. Musí tomu predchádzať jej dostatočné informovanie a genetická konzultácia.

Psychologický prístup

Pri realizácii genetických testov je nevyhnutné brať do úvahy psychologický aspekt týkajúci sa samotnej pacientky, resp. jej rodinných príslušníkov čakajúcich na konečný výsledok testu. Je nutné upozorniť osoby s pozitívnou mutáciou, že ide len o istú pravdepodobnosť vzniku ochorenia. Napriek tomu, že nositeľky mutácie v géne *BRCA 1/BRCA 2* majú riziko ochoriť až 83 %, nie všetky osoby s génovou mutáciou *BRCA* musia ochoriť a naopak, negatívny test nie je zaručená istota neochoriť. U zdravých a chorých osôb s mutáciami v génoch *BRCA 1* a *BRCA 2* sú často nutné psychosociálne intervencie rôznych foriem; dôležitý je individuálny prístup ku každej osobe. Ak sa vykonajú psychosociálne intervencie kompetentne, môže sa dosiahnuť zlepšenie telesného stavu a zlepšenie imunitnej schopnosti organizmu (17).

Netreba zabúdať na mechanizmy stresu chápané ako zásadné faktory vo vzťahu medzi chovaním a imunitnými funkciami organizmu. Stres je reakcia na vplyvy podmienené okolím, ktoré má tendenciu zatažovať jeho funkčnosť (2). Stres nemusí nevyhnutne pochádzať z externých zdrojov, ale môže byť tiež živý materiálom z minulosti, ktorý sa v organizme uložil (2). Aj keď stresové životné udalosti dokázateľne spôsobujú potlačenie imunitných funkcií, je vzťah medzi stresom a rakovinou stále ešte nejasný (16).

Záver

Hereditárna forma karcinómu prsníka sa vyskytuje približne v 5 – 10 %. Najčastejšia forma mutácie je *BRCA 1* a *BRCA 2*. Probandky s dôkazom hereditárneho výskytu karcinómu prsníka vyžadujú veľmi špecifickú multidisciplinárnu onkologickú starostlivosť v centrách. Lekári musia definovať osoby indikované na genetické vyšetrenie pri rodinnom výskyte karcinómu prsníka. Efektívnu spoluprácu klinického onkológa, genetika a samotného probanda je možné zabezpečiť dôsledným dodržiavaním preventívnych opatrení.

Literatúra

1. Bartoňková H, Foretová L, Helmichová E et al. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsů a veječníku a zdravé osoby se zárodočnými mutacemi genů *BRCA 1* nebo *BRCA 2*. Klinická onkologie 2003; 16(1): 28–33.
2. Biondi M, Kotzalis GD. Psychoneuroimmunology today: current concepts and relevance to human disease. In: The Psychoimmunology of cancer. Mind and Body in the fight for survival. Lewis, C.E., O'Sullivan, C, Barraclough J. Oxford. Oxford University Press 1994: 3–54.
3. Bella V. Rizikové faktory. In Bella V. Karcinóm prsníka. Vyd. prvé. Banská Bystrica: Advert s. r. o. 2005: 21–28.

4. Breast cancer family registry: Smoking and risk of breast cancer in carriers of mutations in *BRCA 1* alebo *BRCA 2* aged less than 50 years. Breast Cancer Treat. 2008; 109(1): 67–75.

5. Feng Z, Kachnic L, Zhang J et al. DNA damage induces p53-dependent *BRCA 1* nuclear export. J Biol Chem 2004; 279: 28574–28584.

6. Foulkes WD, Narod SA. Hereditary breast and ovarian cancer: Epidemiology, genetics, screening and predictive testing. Clin. Invest. Med. 1995; 18(6): 473–483.

7. Futreal A, Liu Q, Shattuck-Eidens D. *BRCA 1* mutations in primary breast and ovarian carcinomas. Science 1994; 266: 120–122.

8. Grabick DM, Hartmann LC, Gerhan JR et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with family history of breast cancer. JAMA 2000; 284: 1791–1798.

9. Hughes KS, Papa MZ, Whitney T et al. Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma. Cancer 1999; 86: 2502–2516.

10. Lynch HT, Lynch JF. Breast cancer genetics in an oncology clinic: 328 consecutive patients. Cancer Genet Cytogenet. 1986; 22: 369–371.

11. Modugno F. Ovarian Cancer and High – risk Women Symposium Presenters. Ovarian cancer and high-risk women – implications for prevention, screening and early detection. Gynecol Oncol 2003; 91: 15–31.

12. Miki Y, Swensen J, Shattuck – Eidens D. et al. A strong candidate for breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA 1*. Science 1994; 266: 66–71.

13. Narod SA. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q-12q23. Lancet 1991; 338: 82–83.

14. Rebbeck TR. Inherited genetic predisposition in breast cancer. A population-based perspective. Cancer 1999; 86: 2493–2501.

15. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on *BRCA 1/BRCA 2* mutations status and administration of adjuvant treatment. Breast Cancer Res 2003; 6: 8–15.

16. Schulz KH, Schultz H. Effekte psychologischer Interventionen auf Immunofunktionen. In: Psychoneuroimmunologie. Schedlowski, M., Tewes, U. Bern Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag. 1996; 477–500.

17. Tschuschke V. Psychonkologie. Schattauer GmbH. 2002: 215 s.

18. Ursin G, Henderson BE, Haile WR et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with *BRCA 1/BRCA 2* mutations more than in other women? Cancer Res 1997; 57: 3367–3681.

19. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MK et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in *BRCA 1* or *BRCA 2* mutation carriers. Br J Cancer 2005; 93: 287–292.

20. Verhoog LC, Berns EMJ, Brekelmans CTM et al. Prognostic significance of germline *BRCA 2* mutations in hereditary breast cancer patients. J of Clin Oncol 2000; 18: 119–124.

21. Welsch PL, King MC. *BRCA 1* and *BRCA 2* and the genetics of breast and ovarian cancer. HUM Mol Genet 2001; 10: 705–713.

22. Wooster E, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA 2*. Nature 1995; 378: 789–792.

MUDr. Vladimír Bella, PhD.

Mamologické oddelenie,
Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 821 50 Bratislava
vbella@ousa.sk

