



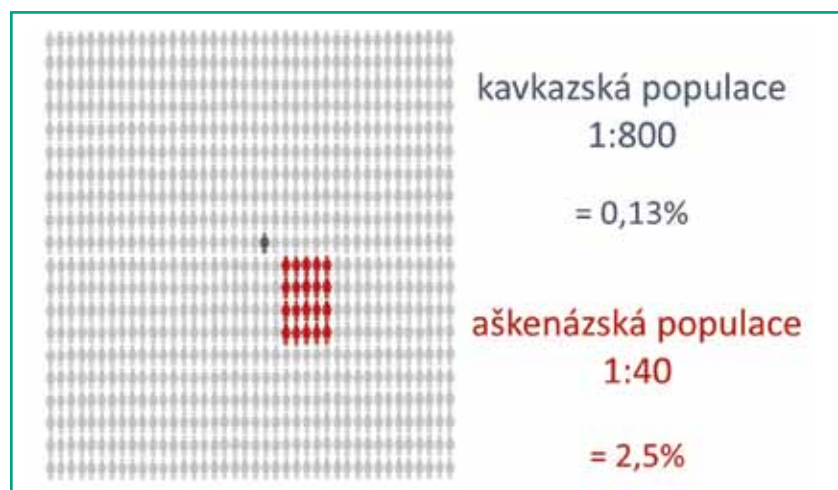
➔ Informační brožura

Souhrnné informace o genetické mutaci BRCA 1 a BRCA 2

➔ Co je to dědičná dispozice a jak je častá?

U většiny zhoubných nádorů nevíme, proč vznikají. Pouze u malé části (u rakoviny prsu je to 5 – 10 %, u rakoviny vaječníků je to 14 – 20 %) je za vznikem zhoubného onemocnění dědičná dispozice. Dědičná dispozice znamená poruchu (defekt) v některém z důležitých genů. Tento defekt je možné zdědit od jednoho z rodičů (a nezáleží na pohlaví).

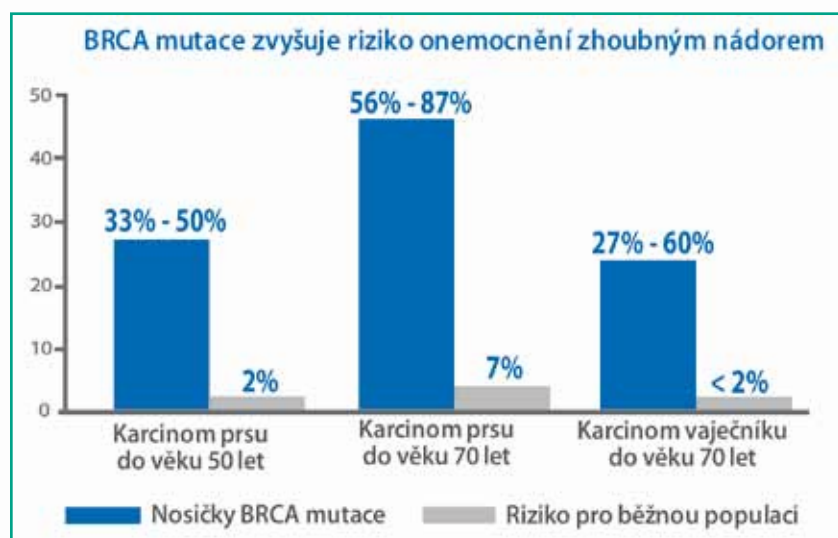
Jednou z nejčastějších dispozic ke vzniku rakoviny prsu a vaječníků je mutace genu BRCA1 nebo genu BRCA2. Takovou mutaci má v Evropě každý 750. člověk. V některých populačních skupinách může být častější, například u aškenázských Židů nese mutaci genu BRCA1 nebo BRCA2 každý 40. člověk.



➔ Co pro mě dědičná dispozice znamená?

Zdědit mutaci genu BRCA1 nebo BRCA2 znamená mít celoživotně významně zvýšené riziko vzniku rakoviny, především prsu (až 10x) a vaječníků (až 30x). Dále nacházíme vyšší riziko rakoviny tlustého střeva, prostaty u mužů, slinivky břišní, melanomu nebo děložní sliznice (zhruba 2x až 5x).

Ženy, nosičky mutací, které onemocněly rakovinou prsu, mají i vysoké riziko (40 %), že onemocní i rakovinou druhého prsu.

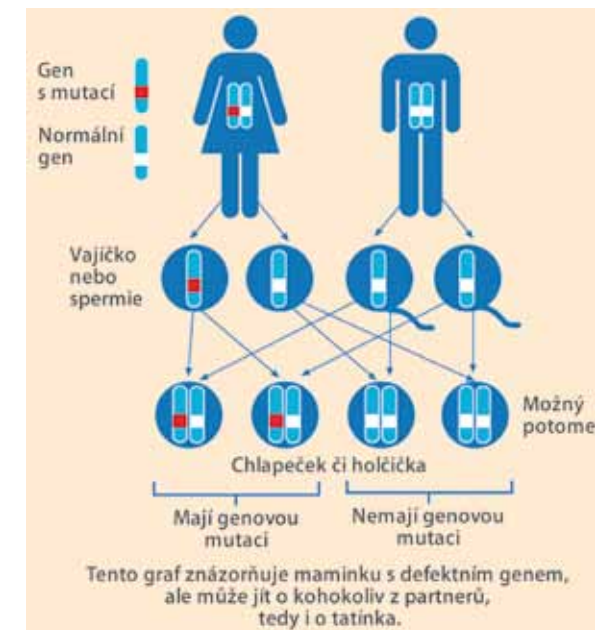


(podle Frank TS et al., JCO, 2002)

➔ Mohu mít dědičnou dispozici?

Genetické vyšetření, které může odhalit dědičnou dispozici, mohou podstoupit jedinci:

- 1) Žena, která onemocněla rakovinou vaječníků v jakémkoliv věku.
- 2) Žena, která onemocněla rakovinou prsu do 45 let věku (event. do 50, pokud nelze dohledat rodinnou historii – např. adoptované ženy).
- 3) Žena, která onemocněla rakovinou prsu, která je tzv. „triple negativní“, do 60 let (triple negativní znamená, že je v nádoru negativní vyšetření na receptory pohlavních hormonů i na protein HER2/neu).
- 4) Žena, která onemocněla rakovinou obou prsů (buď oba nádory před 60. rokem, nebo alespoň první před 50. rokem věku).
- 5) Žena, která onemocněla rakovinou prsu i slinivky břišní.
- 6) Muž, který onemocněl rakovinou prsu v jakémkoliv věku.
- 7) Žena s rakovinou prsu, která nesplňuje podmínky uvedené výše, ale má dvě pokrevní příbuzné s rakovinou prsu bez omezení věku, nebo jednu pokrevní příbuznou s karcinomem prsu diagnostikovaným před 50. rokem (nebo obě ženy diagnostikované před 60. rokem věku).
- 8) Žena s rakovinou prsu do 50 let a jednou přímou příbuznou nebo příbuzným s nádorem typickým pro nosičství mutace genů BRCA1 a BRCA2 (především rakovina slinivky nebo prostaty).



Vždy by měl být k vyšetření odeslán nemocný (pokud se v rodině vyskytuje dědičná dispozice, ne každý v rodině ji musí zdědit – vyšší pravděpodobnost, že dispozici najdeme je u nemocného), zdravé jedince vyšetřujeme výjimečně, pouze pokud nelze vyšetřit v rodině nemocného.

➔ Kdo mě pošle na vyšetření?

Pokud jste onemocněla zhoubným nádorem prsu nebo vaječníků, na genetické vyšetření (splňujete-li některé z kritérií pro vyšetření) Vás odešle ošetřující onkolog nebo onkogynekolog. Ten Vám vystaví žádanku na genetickou konzultaci. Pokud jste zdravá, ale myslíte si, že můžete dědičnou dispozici nést, oslovte svého praktického lékaře nebo gynekologa, kteří Vám také mohou vystavit žádanku a odeslat Vás na genetickou konzultaci.

➔ Co znamená dědičná dispozice pro moji rodinu?

Dědí se dispozice ke vzniku nádoru, nikoliv samotný nádor. Dispozici může stejně zdědit muž jako žena, nevybírá si pohlaví. Pravděpodobnost přenosu dědičné dispozice (mutace genu BRCA1 nebo BRCA2) z rodičů na potomky je 50 %. Tato pravděpodobnost ale platí pro každé dítě zvlášť. Má-li pár dvě děti a jedno je BRCA pozitivní (zdědilo mutaci), neznámá to, že druhé dítě bude negativní, ale

že má opět stejnou pravděpodobnost 50 %, že mutaci zdědilo nebo nezdědilo. Dítě může mutaci zdědit od maminky nebo od otce. Ve zcela výjimečných případech může mutace pocházet od obou rodičů. Mutace nemůže přeskočit generaci – kdo mutaci nemá, nemůže ji přenést na potomky, a ty nemá smysl vyšetřovat (např. babička má mutaci, její dcera ji nezdědila. Pak nebudeme vyšetřovat vnučku – dceru dcery – protože ta mutaci mít nemůže).

Najdeme-li u ženy nebo muže mutaci genů BRCA, pak nabídneme vyšetření jejich příbuzným. Postupujeme po jednotlivých generacích, nejprve vyšetříme rodiče, sourozence a děti. Ve vyšetřování dalších generací pokračujeme pouze u žen a mužů, kteří mutaci zdědili, u negativních není třeba potomky vyšetřovat, protože mutaci mít nemohou.

➔ Mohu zabránit přenosu dědičné dispozice na své děti?

Nosičství mutací genů BRCA1/2 je v současné době považováno za vážné genetické onemocnění. Je-li jeden z partnerů přejících si počít miminko nositelem mutace genu BRCA1 nebo 2, může tento pár využít možnosti tzv. preimplantační genetické diagnostiky - PGD - tedy umělého oplodnění s vyšetřením vzniklých embryí. Technicky se jedná o odběr vajíček ženy a spermií partnera, jejich smíšení ve zkumavce (tomu se říká umělé oplodnění) a vyšetření vzniklých zárodků (embryí), zda nesou mutaci. Do dělohy je ženě vloženo pouze embryo, které mutaci nezdědilo. Lze tak zabránit přenosu dědičné dispozice na nenarozené dítě. Oba rodiče jsou skutečnými biologickými rodiči dítě, jde o postup běžně používaný v léčbě neplodnosti, pouze je využito možnosti vyšetřit embryo před vložením do dělohy.

PGD je velmi diskutovaným tématem pro své limity technické i etické. Jedná se o metodu velmi účinnou, která může dát páru jistotu, že jejich dítě mutaci nezdědí. Je třeba si ale uvědomit, že i když zabráníme přenosu mutace, člověk může onemocnět a zemřít na jakýkoliv jiný zhoubný nádor, byť pravděpodobnost takového onemocnění není zvýšena ve srovnání s běžnou populací.

Metoda má svoje výrazné technické limity - můžeme získat třeba jen jedno embryo, a to bude navíc BRCA pozitivní; můžeme získat mnoho embryí, ale žádné se neuchytí v děloze. Metoda má svoje zdravotní rizika - komplikace stimulace vaječníků, mimoděložní těhotenství.

➔ Kdo mě vyšetří?

Vyšetření začíná konzultací u klinického genetika. Ten Vám vysvětlí všechna pro a proti genetického vyšetření a posoudí, zda je u vás genetické vyšetření indikováno. Snažíme se provést genetickou analýzu, pokud je pravděpodobnost alespoň 10 %, že bude nalezena mutace. Seznam klinických genetiků můžete nalézt na stránkách Společnosti lékařské genetiky (www.slg.cz).

Vlastní genetické vyšetření – vyšetření přítomnosti zděděných mutací – zahrnuje pouze odběr krve, veškeré vyšetřování se poté odehrává v laboratoři. Vyšetření trvá zpravidla 4-6 týdnů. V případě nutnosti (např. pokud přítomnost mutace může ovlivnit volbu léčby) je možné získat výsledek i dříve.

➔ Co mohu udělat pro to, abych neonemocněla?

Ženám, které zdědily dispozici ke vzniku zhoubných nádorů nabízíme tři typy opatření:

1) systém pečlivého sledování – každých šest měsíců vyšetření prsů pomocí ultrazvuku, mamografie nebo magnetické rezonance, a vyšetření pánve pomocí ultrazvuku. Dále je prováděno vyšetření kožní a oční pro vyšší riziko vzniku maligního melanomu kůže nebo sítnice a vyšetření tlustého střeva pro vyšší riziko vzniku tohoto nádoru. Ženy s mutacemi genů BRCA1 a BRCA2 nemají vyšší riziko

vzniku rakoviny děložního čípku, ale ani u nich bychom neměli zapomínat na pravidelnou prevenci tohoto onemocnění. Pravidelné sledování nezabrání vzniku nádoru, ale má za cíl najít jej včas. Velmi dobře to jde u prsů, sledování však selhává v oblasti vaječníků – tam je jedinou spolehlivou metodou preventivní operace.

2) preventivní (profylaktické) operace – pokud odstraníme rizikový orgán, nádor nemá prakticky kde vzniknout. Operace se může týkat prsů – odstranění obou mléčných žláz (včetně dvorců nebo bez dvorců) nebo vaječníků a vejcovodů. Preventivní operace je dosud jediným způsobem, jak vzniku nádoru zabránit.

Nejvhodnější věk pro operaci prsů není stanoven – riziko však začíná stoupat již kolem 25. roku života. Prsní žlázy je možné odstranit včetně dvorce a bradavek, nebo dvorec a bradavky ponechat – záleží na velikosti a tvaru prsu. Prsy mohou být rekonstruovány implantátem nebo vlastní tkání (např. jedním ze zádočných svalů). Operace probíhá v rukou plastického chirurga. Po operaci není riziko onemocnění rakovinou prsu nulové. Nelze totiž vyloučit, že ponechání malé části žlázy nebo přítomnost tzv. přídavných mléčných žláz mimo prs. Z celoživotního rizika 60 - 87 % však klesne na 4 - 5 %. Při ponechání dvorce a bradavek může být riziko o 1 - 2 % vyšší.

Nejlepší věk pro odstranění vaječníků a vejcovodů je u nosiček mutací genu BRCA1 mezi 35. a 40. rokem věku, u BRCA2 kolem 45. roku. Operace je prováděna laparoskopicky, tedy z malých vpichů v pupku a podbřišku. Děloha může být ponechána nebo odstraněna. Tento zákrok snižuje riziko vzniku zhoubného nádoru na úroveň 3 - 4 % (nádor může po odstranění vaječníků a vejcovodů vzniknout i z pobřišnice, blány vystylající celou břišní dutinu, kterou nelze odstranit).

Odstranění vaječníků s sebou může nést vznik předčasného přechodu. Mezi přechodové (menopauzální) příznaky patří návaly horka, změny nálad, suchost sliznic, zhoršení soustředění a paměti, snížení libida, změny hladin krevních tuků, osteoporóza. BRCA pozitivní žena však může užívat chybějící hormony např. v tabletách nebo gelu a tyto příznaky tak potlačit.

3) preimplantační genetická diagnostika – představuje způsob, jak zabránit přenosu dědičné dispozice na potomky. Jedná se o využití procedur umělého oplodnění s vyšetřením vzniklých embryí. Nosičství mutací genů BRCA1/2 je v současné době považováno za vážné genetické onemocnění a jakkoliv jsou s preimplantační genetickou diagnostikou spojeny určité etické kontroverze, může být tato možnost BRCA pozitivním ženám a mužům nabízena.

Dilemata s PGD spojená mohou být:

- u BRCA pozitivních rodin nejde o přenos nemoci, ale dispozice k nemoci, tzn. že jedinec nesoucí mutaci nemusí v průběhu života vůbec onemocnět
- rizika se netýkají dětského věku, ale začínají stoupat až mezi 20. a 25. rokem života
- máme prostředky, jak vzniku nádoru zabránit, především preventivní operace
- máme prostředky jak nádor, pokud vznikne, vyléčit
- zabráníme narození člověka, který může prožít pro něj kvalitní život, i když třeba s omezeními výše uvedenými
- i když zabráníme přenosu mutace, člověk může onemocnět a zemřít na jakákoliv jiný zhoubný nádor, byť pravděpodobnost takového onemocnění není zvýšena ve srovnání s běžnou populací
- metoda má svoje výrazné technické limity - můžeme získat třeba jen jedno embryo, a to bude navíc BRCA pozitivní; můžeme získat mnoho embryí, ale žádné se neuchytí v děloze
- metoda má svoje zdravotní rizika - komplikace stimulace vaječníků, mimoděložní těhotenství.

➔ Kdo mě bude sledovat?

Sledování zdravých žen s mutacemi genů BRCA1 a BRCA2 by mělo probíhat ve specializovaných poradnách při tzv. Komplexních onkologických centrech a Onkogynekologických centrech. Jejich seznam můžete najít na stránkách www.onkogyn.cz. O již nemocné ženy s mutací se stará jejich ošetřující onkolog nebo onkogynekolog.

➔ Kde najdu další informace?

www.onkogyn.cz

www.pacientska-organizace.cz



Pacientská organizace Veronica sdružuje pacientky s karcinomem endometria, vulvy, vaječníků, děložního hrdla a pacientky s genetickou mutací BRCA1 a BRCA2.

Na webových stránkách v sekci Prevence naleznete edukační videa, kde je podrobně vysvětlena problematika genetické mutace BRCA1 a BRCA2.

www.pacientska-organizace.cz/prevence/

Veronica, z.ú., je zapsána pod spisovou značkou U 710 u Městského soudu v Praze. Pacientská organizace Veronica je hrdým členem skupiny ENGAGe, která sdružuje Evropské pacientské organizace.

Veškerá rozhodnutí spojená s nosičstvím mutace genu BRCA1/2 jsou velmi obtížná. Neexistuje rozhodnutí dobré nebo špatné - vždy jsou ženy nebo muži nuceni vybírat ne tu nejlepší, ale tu (pro ně subjektivně) nejméně špatnou variantu. Úkolem lékařů není vybírat za ně, ale poskytnout jim dostatek informací, na základě nichž mohou své rozhodnutí učinit.

➔ Co když už jsem nemocná?

Pokud jste onemocněla rakovinou prsu nebo vaječníků, může být na základě nosičství mutace genu BRCA1 nebo BRCA2 upravena Vaše léčba. V současné době je k dispozici pro některé pacientky také cílená (biologická) léčba rakoviny vaječníků s prokázaným výrazným účinkem právě u BRCA pozitivních žen.

prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.



Narodil se v roce 1976. Po absolvování Akademického gymnázia v Praze vystudoval 1. lékařskou fakultu Univerzity Karlovy. Již během studia se podílel na výzkumných projektech spojených s analýzou dědičné dispozice ke vzniku karcinomu prsu a vaječníků.

V tomto tématu pokračoval i po ukončení studia medicíny, kdy začal v roce 2001 pracovat na Gynekologicko-porodnické klinice 1. LF UK a VFN v jejím onkogynekologickém týmu, a zároveň byl postgraduálním studentem a učitelem na Ústavu biochemie a experimentální onkologie.

V roce 2004 obhájil disertační práci a získal titul Ph.D. Ve stejném roce začal na Gynekologicko-porodnické klinice pracovat na plný úvazek a po získání atestace (specializované způsobilosti) z gynekologie a porodnictví se již věnuje pouze onkogynekologii, z níž atestoval v roce 2009. Habilitoval v roce 2012.

Na podzim 2017 se stal přednostou Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce. V prosinci 2018 byl jmenován profesorem pro obor gynekologie a porodnictví.

Je autorem nebo spoluautorem více než 100 prací v impaktovaných časopisech, které byly více než 1600krát citovány.

Ve výzkumné práci se nyní věnuje především epigenetickým charakteristikám gynekologických nádorů a jejich vztahu k časně diagnostice a terapeutické predikci, komplexní péči o pacientky s gynekologickými zhoubnými nádory, včetně podpůrné a paliativní péče, a onkogynekologickému ultrazvuku.

➔ Kontakty

Poradna pro ženy s dědičnou dispozicí ke vzniku zhoubných nádorů
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2, Praha 8, tel.: 266 083 230

Centrum pro jedince s dědičnou dispozicí ke vzniku zhoubných nádorů
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice
Karlovo náměstí 32, Praha 2, tel.: 224 966 624

Ambulance pro dědičná onemocnění v onkologii
Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 923/80, Plzeň, tel.: 377 105 219



Děkujeme společnosti Astra Zeneca za finanční podporu tisku této brožury. Firma žádným způsobem nezasahovala do jejího obsahu.

