

# Diagnostika nádorů prsu ve skupině rizikových žen – vlastní zkušenosti

## Diagnostics of Breast Cancer in High-Risk Women – Our Own Experience

Palácová M.<sup>1</sup>, Krásenská M.<sup>1</sup>, Ondračková A.<sup>1</sup>, Petráková K.<sup>1</sup>, Schneiderová M.<sup>3</sup>, Foretová L.<sup>2</sup>, Navrátilová M.<sup>2</sup>, Hanousková D.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

Preventivní onkologická ambulance MOÚ zajišťuje komplexní preventivní péči pro ženy s vysokým dědičným rizikem nádorů prsu a ovarií způsobeným zárodečnou mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*. Dále sledujeme ženy s mutacemi v jiných genech, kde je také zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů, a ženy se středním a vysokým empirickým rizikem vzniku nádoru prsu stanoveného na základě rodinné anamnézy dle Clausova modelu. Naše ambulance je v provozu od roku 2000 a v současné době má v péči více než 700 žen. Cílem péče o tyto ženy je ekvivalentní doba života ve srovnání s běžnou ženskou populací. Riziko vzniku nádoru prsu nelze anulovat, nicméně jej lze výrazně zredukovat provedením preventivních operací. V současné době je možno těmto ženám s rizikem vzniku nádoru prsu nabízet preventivní operace v rozsahu bilaterální mastektomie a bilaterální salpingo-ooforektomie. Z dalších léčebných variant je to možná chemoprevence tamoxifenem. Největší část žen akceptuje pouze pravidelné sledování, jehož cílem je zachytit nádor prsu v klinickém stadiu I do velikosti 1 cm, kdy je riziko recidivy onemocnění pouze 10 %. Během existence našeho programu se měnil algoritmus sledování a naše diagnostické metody byly rozšířeny o magnetickou rezonanci prsou. Za dobu 11 let jsme doposud diagnostikovali 32 nádorů prsu u 31 žen. V současné době sledujeme ženy s vysokým rizikem a nosičky mutací 2× ročně v intervalu 6 měsíců a využíváme kromě klinického vyšetření mamografii, magnetickou rezonanci a ultrazvuk prsou.

### Klíčová slova

*BRCA1* gen, *BRCA2* gen – diagnostika – preventivní léčba – operace

### Summary

Preventive oncology clinic of MMCI provides complex preventive care for women with high hereditary risk of breast and ovarian cancer due to germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes. Clinical follow-up is also provided to women with mutations in other genes causing a higher risk of different tumors, and also to women with increased lifetime empirical risk of breast cancer due to positive family history. Our clinic was established in 2000 and takes care for about 700 women. The goal of the clinic is to extend the life expectancy of these women to the level of the regular population. The risk of breast cancer can be reduced by prophylactic surgeries. Prophylactic mastectomy and oophorectomy are offered to women at a high risk. Other modality in breast cancer risk reduction is a chemoprevention by Tamoxifen. Most women accept only secondary prevention with the goal of the detection of breast cancer in clinical stage I, where the tumor is smaller than 1 cm and the risk of recurrence is less than 10%. The algorithm of prevention care was changed over the time and our diagnostic methods were improved by magnetic resonance imaging of breasts. During the 11 years of clinical follow-up 32 breast cancers in 31 women were detected. High risk women are examined every 6 month by physical examination, breast ultrasound and MRI plus mammography yearly.

### Key words

*BRCA1* gene – *BRCA2* gene – diagnostics – preventive therapy – surgery

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Markéta Palácová

Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: palacova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 7. 2012

Přijato/Accepted: 27. 7. 2012

## Úvod

Odhadem 5–10 % nádorů prsu nebo ovaria může být dědičného původu. Asi 80 % případů je způsobeno zárodečnou mutací v genech *BRCA1* (17q21) nebo *BRCA2* (13q12–13). V ostatních případech evidentní hereditární dispozice se může jednat o mutace v jiných genech (*TP53*, *PTEN*, *LKB1*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *ATM* aj.). Klinicky se mohou mutace v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* projevit jako hereditární syndrom nádorů prsu, nádorů prsu i ovaria nebo pouze nádorů ovaria. Kumulativní riziko nádoru prsu u nosiček mutace ve věku 70 let je uváděno různě v různých studiích: v metaanalýze z roku 2007 se odhaduje 57 % (95% CI, 47–66 %) pro *BRCA1* nosičky a 49 % (95% CI, 40–57 %) pro *BRCA2* nosičky. Riziko ovariálního karcinomu se uvádí 40 % (95% CI, 35–46 %) pro *BRCA1* a 18 % (95% CI, 13–23 %) pro *BRCA2* nosičky [1]. Největší riziko je pro ženy s mutací v genu *BRCA1* v 5. dekádě, pro ženy s mutací v genu *BRCA2* o něco později – v 6. dekádě. Jejich riziko zůstává signifikantně vyšší ve srovnání s běžnou ženskou populací minimálně do 60 let u žen s mutací *BRCA1*, do 70 let u žen s mutací *BRCA2* [2–4].

Cílem péče o ženy s mutací v genu *BRCA1/2* je dosáhnout ekvivalentní doby života ve srovnání s běžnou populací. V současné době neexistuje léčebná strategie, kterou by bylo možné riziko onemocnění maligním nádorem prsu či vaječniku anulovat. Preventivními operacemi lze dosáhnout výrazné redukce rizika vzniku karcinomu prsu i ovaria. Provedení bilaterální profylaktické mastektomie (RRM) je vysoce efektivní v redukci rizika vzniku karcinomu prsu, riziko klesá na pouhých 1–5 % v případě úplné mastektomie (provedení včetně komplexu areola a mamila), na 8–10 % v případě ponechání dvorce a bradavky [5,6]. Na základě nedávno publikovaného mezinárodního výzkumu bylo zjištěno, že v průměru pouze 18 % žen, zdravých nosiček mutace v genu *BRCA1/2*, podstoupí preventivní oboustrannou mastektomii. Překvapivě jsou velké rozdíly mezi zeměmi – nejčastěji podstoupí RRM ženy v USA (36 %), naopak v Polsku podstoupí tuto operaci pouze 3 % žen. Většina žen (93 %), které nepodstoupí RRM, absol-

vuje pravidelný mamární screening [7]. Oboustranná profylaktická adnexektomie se salpingektomií (RRSO) je výkon s menším počtem komplikací, pro ženy méně traumatizující a je akceptován asi u 50–60 % žen. Tento výkon provedený před 40. rokem ženy redukuje riziko vzniku karcinomu prsu o 50 % [8], celkové snížení rizika nádorů po RRSO je o 80 % [9]. Tamoxifen redukuje riziko vzniku karcinomu prsu u vysoce rizikových žen [10]. Také bylo prokázáno, že redukuje i riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu u žen s mutací v genu *BRCA1/2* [11].

Alternativou k profylaktické mastektomii je pravidelné sledování s cílem diagnostikovat karcinom prsu v časném stadiu, kdy je mortalita těchto pacientek menší než 10 % (tj. u pacientek s velikostí tumoru menší než 1 cm, s negativními axilárními uzlinami – pT1a, b, N0, M0). Původně byly nosičky mutací *BRCA1/2* sledovány pouze mamografií (1× ročně) a klinicky 2× ročně od 25 let. Vzhledem k vysokému procentu intervalových karcinomů (až 50 %), vysokému procentu velkých nádorů a nálezů pozitivních axilárních uzlin byly provedeny změny ve sledovacím algoritmu [12–14]. V současné době jsou nosičky mutace v genu *BRCA1/2* a ženy s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu sledovány v intervalu 6 měsíců. Doporučeno je pravidelně provádět mamografii a magnetickou rezonanci prsou 1× ročně, obě metody tentýž den střídavě s ultrazvukovým vyšetřením prsou [15]. Vždy současně by mělo být provedeno i klinické vyšetření. Sensitivita samotné magnetické rezonance je 70–84 % a zvýší se až na 94 % při kombinaci s mamografií, ve srovnání s 39% sensitivitou samotné mamografie [11].

## Sledování na MOU

V naší preventivní ambulanci sledujeme pacientky s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu již od roku 2000 – v současné době je to více než 700 osob, 397 je nosičů mutace v genu *BRCA1* a *BRCA2* (309 žen a 88 mužů); převažují ženy s mutací v genu *BRCA1*, kterých je 232, žen s mutací v genu *BRCA2* sledujeme 77, 54 mužů s mutací v genu *BRCA1* a 34 mužů s mutací v genu *BRCA2*. Dále

sledujeme 247 žen se středním a vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu. Algoritmus sledování je pro ženy se středním a vysokým rizikem (nad 20 % rizika dle Clausova modelu) a pro ženy-nosičky mutace v genu *BRCA1/2* stejný. Kontroly probíhají s frekvencí 1× za 6 měsíců, kdy klientka absolvuje klinické vyšetření a některou z diagnostických metod – střídají se vyšetření magnetickou rezonancí a mamografií (ve stejný den) s ultrazvukovým vyšetřením.

Za tuto dobu bylo diagnostikováno celkem 32 nádorů prsu u 31 žen. U 20 žen se jednalo o první malignitu, u 11 pacientek se jednalo o druhou malignitu.

U nosiček mutace v genu *BRCA1/2* bylo diagnostikováno 21 nádorů prsu (17 u mutace *BRCA1* a 4 nádory u mutace v genu *BRCA2*). U skupiny žen s vysokým rizikem (bez prokázané mutace) byly diagnostikovány 3 nádory, u žen se středním rizikem 4 nádory a u skupiny žen s nízkým rizikem 3 nádory prsu. Medián věku byl 39 let (28–62). V 72 % (u 22 žen) byl nádor diagnostikován do velikosti 2 cm, bohužel u 12,5 % žen (4 pacientky) byl nalezený nádor větší než 2 cm a u 5 (16 %) žen byl nádor diagnostikován již s metastatickým postižením axilárních uzlin – 4× byla nalezena makrometastáza, 1× byla zachycena mikrometastáza. Intervalový karcinom byl nalezen u 3 pacientek (9,4 %) – 1× u nosičky mutace v genu *BRCA1* a 2× u žen s nízkým rizikem. Magnetická rezonance prsou byla v době diagnózy provedena u 20 žen a téměř ve všech případech byl nádor patrný kromě MR i v jiné diagnostické metodě (mamografii nebo ultrazvuku, v následném doplňujícím vyšetření – „second look“, po pozitivní MR).

V 81 % (26 nádorů) se jednalo o invazivní duktální karcinom, 4× o jiný histologický typ (1× lobulární karcinom, 2× tubulární karcinom, 1× mucinózní karcinom) a 2× DCIS. Převažoval vysoký grade – grade 3 byl nalezen u 19 nádorů, 7× byl popsán grade 2 a 4× grade 1 tumor. Expresí steroidních receptorů byla nalezena u 13 pacientek (42 %), amplifikace HER 2 u 6 žen (19 %). U nosiček mutace v genu *BRCA1*, kde bylo nalezeno největší procento malignit, byl v 96 % nalezen triple negativní imunofe-

notyp nádoru. V současné době všechny pacientky, u kterých jsme diagnostikovali karcinom prsu, žijí a všechny jsou doposud v kompletní remisi.

Preventivní operace si na naší ambulanci, stejně jako v zahraničí, volí menšina sledovaných žen. Preventivní bilaterální mastektomie byla provedena u 23,2 % žen, bilaterální salpingo-ooforektomie byla provedena u 32,3 % žen. Z celkového počtu žen, které absolvovaly preventivní operaci, převažovaly ženy, které již byly pro karcinom prsu léčeny (65 %).

V našem souboru bylo diagnostikováno 72 % nádorů menších jak 2 cm, ale pouze u 34,5 % žen byl nádor menší než 10 mm (horší data ve srovnání se zahraničím). Srovnatelná jsou data ve výskytu pozitivních axilárních uzlin, u 19 % v MOÚ, u 12,5–21,4 % v zahraničí. Vyšší procento tumorů diagnostikovaných nad 1 cm lze vysvětlit tím, že MR byla zařazena do vyšetřovacího algoritmu až od roku 2007. V současné době jsou u nás nosičky mutace v genu *BRCA1/2* a ženy s empirickým rizikem nad 20 % sledovány v šestiměsíčních intervalech. Sledování zahajujeme ve věku 25 let, popř. o 10 let dříve než byl věk onemocnění nejmladší nemocné v rodině. Provádíme v jeden den mamografii a magnetickou rezonanci, tyto 2 vyšetřovací metody střídáme s ultrazvukovým vyšetřením. I přesto, že se opakovaně prokazuje vysoká senzitivita magnetické rezonance, nadále zůstává součástí vyšetření také pravidelné provádění mamografie – dle doporučení ESMO a NCCN. Nově se nedávno

objevila práce, kde není prokázán přínos mammografie a ultrazvukového vyšetření prsou ve srovnání s pravidelně každoročně prováděnou magnetickou rezonancí [16]. V této publikaci německých autorů bylo sledováno 687 asymptomatických žen s vyšším rizikem pro vznik karcinomu prsu než 20 %. Ženy byly sledovány pomocí fyzikálního vyšetření, MG, MR a UZ v různých sledovacích kombinacích. Medián sledování byl 29 měsíců. Zachytil 27 nádorů prsu – 11 DCIS (41 %) a 16 invazivních karcinomů (59 %). U 3 žen z 27 (11 %) byl nádor diagnostikován s postižením axilárních uzlin. Nebyl nalezen intervalový karcinom a žádný nádor nebyl diagnostikován při půlročním UZ vyšetření. Přínos mammografie (6,0 z 1 000) byl stejný jako přínos UZ (5,4 z 1 000), v případě jejich kombinace nebyl signifikantně vyšší (7,7 z 1 000). Přínos MR samotné (14,9 z 1 000) byl signifikantně vyšší, ale nezvýšil se kombinací MR a UZ (14,9 z 1 000), ani kombinací MR a MG (16,0 z 1 000). Pozitivní prediktivní hodnota byla popisována u MR 48 %, u mamografie 39 % a u ultrazvuku 36 %.

### Závěr

MR prsou by měla být standardní vyšetřovací metodou pro ženy s mutací v genu *BRCA 1/2* a pro ženy s rizikem vzniku nádoru prsu nad 20 % (vyšší senzitivita než MG, UZ). Mamografie dle současných zahraničních a našich doporučení zůstává součástí screeningových metod. Sledování rizikových žen by mělo být vedeno specialistou se zázemím výborné mamární diagnostiky.

### Literatura

1. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 15(11): 1329–1333.
2. Macháčková E, Plevová P, Lukešová M et al. Genetická predispozice ke vzniku maligního nádoru prsu. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 48–54.
3. Foretová L, Petráková K, Palácová M et al. Genetic Testing and Prevention of Hereditary Cancer at MMCI – Over 10 Years of Experience. *Klin Onkol* 2010; 22(6): 388–400.
4. Plevová P, Novotný J, Petráková K et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S6–S11.
5. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(21): 1633–1637.
6. Dražan L. Profylaktická mastektomie a její indikace u rizikových žen. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 97–100.
7. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2011; 104(9): 1384–1392.
8. Eisen A, Lubinski J, Klijn J et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7491–7496.
9. Finch A, Beiner M, Lubinski J et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* 2006; 296: 185–192.
10. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1652–1662.
11. Warner E, Messersmith H, Causer P et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(9): 671–679.
12. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351(5): 427–437.
13. Scheuer L, Kauff N, Robson M et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1260–1268.
14. Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41(4): 549–554.
15. Schneiderová M, Bartoňková H. Úloha magnetické rezonance v mammologické prevenci u žen s dědičným rizikem nádoru prsu. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 91–96.
16. Kuhl C, Weigel S, Schrading S et al. Prospective Multi-center Cohort Study to Refine Management Recommendations for Women at Elevated Familial Risk of Breast Cancer: The EVA Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1450–1457.