

ALGORITMUS PREVENTIVNÍCH VYŠETŘENÍ U GENETICKY PODMÍNĚNÝCH MALIGNIT

ALGORITHM OF PREVENTIVE CARE IN GENETICALLY DETERMINED MALIGNANCIES

PETRÁKOVÁ K, PALÁCOVÁ M, FORETOVÁ L, KALÁBOVÁ R.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Souhrn

Algoritmus screeningových vyšetření pacientů s geneticky podmíněným vyšším rizikem malignit se liší od algoritmu vyšetření běžné populace. Největší skupinu takto sledovaných pacientů tvoří pacienti s hereditárním syndromem nádorů prsu a ovária. Profylaktická mastektomie a adnexektomie za účelem minimalizace rizika je řešením pouze pro část pacientek. Zbytku lze nabídnout pravidelné vyšetření v krátkých časových intervalech pomocí mamografie, ultrazvuku, magnetické rezonance a klinického vyšetření. Podobně je tomu u pacientů s dalšími hereditárními syndromy s vyšším rizikem karcinomu prsu jako Cowdenův syndrom a Li-Fraumeni syndrom. U pacientů s hereditárními syndromy s vyšším rizikem kolorektálního karcinomu (Familiární adenomatózní polypóza, Lynchův syndrom) jsou doporučovány v rámci screeningu pravidelná vyšetření zažívacího traktu zpravidla už od mladého věku. V některých případech by mohla být řešením primární prevence, tedy profylaktické operace: profylaktická subkutánní mastektomie, adnexektomie nebo subtotální kolektomie. Ačkoliv profylaktické operace významně redukuje riziko malignit, jsou do určité míry mutilující.

Klíčová slova: Nosičky genetické mutace, screening, profylaktický chirurgický zákrok

Summary

Surveillance recommendations to high risk patients with inherited malignancy syndrome are different from generally recommended screening algorithm.

Among these high risk patients, the largest number are women with breast and ovarian cancer hereditary syndrome (*BRCA1*, 2 mutation carriers). To minimize the risk of developing cancer, a number of these patients undergo prophylactic mastectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. The women who do not desire prophylactic surgery are offered more intensive surveillance programme – clinical examination, mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging at regular intervals.

A similar surveillance regimen is recommended to patients with other hereditary syndromes, who are also at higher risk of developing breast cancer – Cowden syndrome and Li-Fraumeni syndrome.

The surveillance of patients at high risk of colorectal cancer within a recognized inherited cancer syndrome (familial adenomatous polyposis, Lynch syndrome) includes regular GIT examinations, beginning often at early ages. Prophylactic surgery (prophylactic bilateral subcutaneous mastectomy, adnexectomy or subtotal colectomy) appears to be the only primary prevention approach available to date. The lifetime risk of cancer development is significantly reduced in patients undergoing prophylactic surgery. However, there are disadvantages to this solution including serious physical and psychological impairment.

Key words: Genetic mutation carriers, surveillance programme, prophylactic surgery

I. Hereditární syndromy s vyšším rizikem karcinomu prsu

Hereditární syndrom nádorů prsu a ovária

Odhadem 5-10% nádorů prsu nebo ovária 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*, *MLH1*, *MSH2*, *ATM* aj.). Klinicky se mohou mutace v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* projevit jako hereditární syndrom nádorů prsu, nádorů prsu i ovária a pouze nádorů ovária.

Ideální pro ženy s mutací v genu *BRCA1*, 2 je dosáhnout ekvivalentní doby života ve srovnání s běžnou populací. Bohužel v současné době neexistuje léčebná strategie, kterou by bylo riziko onemocnění maligním nádorem prsu či vaječníku anu-

lováno. Ačkoliv provedení profylaktické mastektomie je vysoce efektivní v redukci vzniku karcinomu prsu, přesto není i přes dobré kosmetické efekty akceptovatelná pro každou ženu. Profylaktická oboustranná adnexektomie je výkon s menším počtem komplikací, pro ženy méně traumatizující a lépe akceptovaný. Ženy s mutací v genu *BRCA1* a *BRCA2* mají 85 % celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu. 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*. Vzhledem k vysoké incidenci karcinomu prsu je nutné sledování žen jako alternativa k profylaktické mastektomii s cílem diagnostikovat karcinom prsu v časném stadiu, kdy je mortalita těchto pacientek menší jak 10% (tj.

u pacientek s velikostí tumoru menší jak 1 cm, s negativními axilárními uzlinami – pT1a,bN0M0(1)-2).

Údaje týkající se sledování žen s hereditárním syndromem nádorů prsu a ovária se v literatuře liší. Většina evropských pracovišť stejně jako NCCN se shoduje v samovyšetřování prsou, které by měla žena realizovat 1x měsíčně od 18–20 let. Dále panuje taktéž shoda v klinickém vyšetření (vyšetření lékařem, odbornou sestrou), které by měla žena absolvovat v šestiměsíčních intervalech od 20 let. Není shoda v doporučení zahájení mamografického screeningu. Věk se různí podle pracovišť od 25 do 35 let (3-4). Některá indikují mamografii 5 nebo 10 let před vznikem karcinomu prsu u nejmladší ženy v rodině.

Neexistuje algoritmus pro sledování mužů s prokázanou mutací v těchto genech. Popisované celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu u mužů je uváděno kolem 6% u mutace v genu *BRCA 2*, pro mutaci v genu *BRCA 1* je ještě menší, dostatečné by mělo být samovyšetřování a klinické vyšetření lékařem, popř. doplnění mamografie při palpačním nálezu. Role mamografie u mužů s vysokým rizikem není zatím známá.

Metaanalýza 8 randomizovaných studií týkajících se mamografického screeningu prokázala snížení mortality o 15-20% u žen ve věkové skupině 40-49 let a redukci o 20-25% pro ženy starší 50 let. V několika retrospektivních studiích byla prokázána nižší sensitivita mamografie u žen s mutací v genu *BRCA 1* a *BRCA 2*. Ve studiích asijských žen byl hmatný karcinom prsu diagnostikován pomocí mamografie u 46% žen s mutací v genu *BRCA 1* ve srovnání s 95% pacientkami se sporadickým karcinomem. Podobně u skupiny Ashkenazi žen mladších 50 let s karcinomem prsu menším jak 2 cm bylo pouze 25% karcinomů diagnostikováno na mamografii u žen s mutací ve srovnání se 77% žen se sporadickým výskytem karcinomu prsu. Existuje pravděpodobnost, že opakovaná expozice radiaci v důsledku opakovaných mamografií u mladých žen může zvýšit riziko vzniku karcinomu prsu u žen nosiček. U pacientek s lymfomy bylo prokázáno zvýšené riziko pro vznik karcinomu prsu u těch, kde byla prsní žláza vystavena radiaci (radioterapii) ve věku do 30 let (5). Lze předpokládat, že nosičky mutace v genech *BRCA 1* a *BRCA 2* mají větší riziko vzniku radiací indukované karcinogeneze v jakémkoliv věku vzhledem k roli, kterou hrají oba geny v reparaci DNA zlomů vzniklých radiací (6). Není ale prokázána větší toxicita radioterapie u žen nosiček ve srovnání se ženami se sporadickým karcinomem prsu. Není taktéž prokázáno vyšší riziko vzniku kontralaterálního karcinomu u nosiček v důsledku možnosti rozptýlení radiačního záření ve srovnání se skupinou nosiček, kde byla provedena radikální mastektomie bez následné radioterapie.

Brekemans a spol. informuje o skupině 128 nosiček mutace *BRCA 1* a *BRCA 2*, kde bylo diagnostikováno při mediánu sledování 3 let 9 karcinomů prsu: 5 s postižením axilárních uzlin (56%), 7 tumorů bylo větších jak 1 cm (78%) a 4 (44%) byly zachyceny mimo pravidelné plánované mamografické kontroly (7). Další práce Scheuera a kol. sledovala 164 žen nosiček 2 roky, část žen absolvovala pouze standardní sledování, u části z nich byla provedena i sonografie (UZ) nebo magnetická rezonance (MR); z 10 karcinomů byly 2 (20%) již s postižením axilárních uzlin, 4 (40%) byly větší jak 1 cm a 5 (50%) bylo diagnostikováno mezi pravidelnými mamografickými kontrolami, 4 byly zachyceny při pravidelném samovyšetřování (8).

Uvedené výsledky nejsou zcela povzbudivé, proto je potřeba buď zvýšit frekvenci klinického vyšetření po 3 měsících a mamografii 1x za 6 měsíců. Bohužel obě navrhované varianty mají své limity – limitovanou sensitivitu klinického vyšetření u tumorů menších jak 1 cm a zvýšené riziko radiace při provádění MG. Další možností je zvolit alternativní modalitu – ultrazvuk nebo MR. Ultrazvuk je často využívanou metodou k určení abnormalit nalezenných na MG nebo v rámci klinického vyšetření. Výhodou je jeho bezpečnost, nevýhodou menší sensitivita.

Magnetická rezonance (MR) je další možnou modalitou s vysokou sensitivitou (94%) v diagnostice karcinomu prsu (9). Kvalita MR není závislá na denzitě žlázy, jeví se být bezpečnou. Byly publikovány práce, které informují o výsledcích sledo-

vání při jeho rozšíření o MR a UZ. Karcinomy byly detekovány převážně do velikosti 1,5 cm a většinou nebyly postiženy axilární uzliny. Všechny nádory byly detekovány na MR. Ženy s mutací *BRCA 1* mají celoživotní riziko 40% pro vznik karcinomu ovaria narůstající od 30 let věku (10). Pro ženy s mutací *BRCA 2* se celoživotní riziko pro vznik karcinomu ovaria pohybuje kolem 20%, vzácný je výskyt karcinomu ovaria u žen mladších 40 let a nejčastější výskyt je u žen nad 50 let věku. Stejně jako pro karcinom prsu tak i tady je doporučeno sledování žen na základě transvaginální sonografie a odběru Ca 125 2x ročně, zahájení je většinou doporučováno kolem 30-35 let.

Algoritmus sledování žen s hereditárním syndromem nádorů prsu a ovária v MOU.

Vyšetření	Od věku	Frekvence
Samovyšetřování prsů	21	1 × měsíčně
Klinické vyšetření prsů	21	1 × 6 měsíců
Ultrazvuk prsů	21	1 × 6 měsíců
Mamografie	30	1 × rok
MRI prsů	21	1 × rok
UZ břicha + TVUZ	21	1 × 6-12 měsíců (1)
Nádorové markery CA 125, CEA, CA 15.3	21	1 × rok (1)
Hemokult	45	1 × rok
Kolonoskopie	45	1 × 3 roky
Kožní vyšetření	21	1 × rok

1) u žen do 35 let věku a po adnexektomii 1 × ročně, u žen po 35 letech věku bez adnexektomie 1 × 6 měsíců

Další aspekty prevence u pacientek s *BRCA 1* a *BRCA 2* mutací.

Profylaktická adnexektomie redukuje riziko vzniku ovariálního karcinomu u nosiček mutace *BRCA 1* a *BRCA 2* až o 85%. Dalším jejím přínosem je redukce rizika vzniku karcinomu prsu o 68% v důsledku poklesu hladin estradiolu. Následná hormonální substituční léčba nesnižuje benefit adnexektomie. Tamoxifen je jediný lék, který je schválen k chemoprevenci karcinomu prsu. Podle studie NSABP-P-1 redukuje riziko vzniku karcinomu prsu s pozitivními steroidními receptory u pacientek s mutací *BRCA 2* o 62%, ale bez redukce rizika u pacientek s mutací *BRCA 1*. Předpokládaným důvodem je vyšší výskyt karcinomů prsu s negativními steroidními receptory u pacientek s mutací *BRCA 2*. Podle práce publikované v Lancetu 2000 prokázal tamoxifen redukci rizika vzniku karcinomu prsu o 50% u pacientek s mutací *BRCA 1* i mutací *BRCA 2* (1).

Vliv kontraceptiv zůstává nejasný. Některé studie prokázaly jejich protektivní vliv - redukci rizika vzniku ovariálního karcinomu o 50%, jiné prokázaly vyšší riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček, které začaly užívat kontraceptiva před rokem 1975 a před 30 rokem života (RR = 1,3) (12,13).

Na základě těchto nejednoznačných informací pacientkám s mutací *BRCA 1* a *BRCA 2* standardně nenabízíme preventivní užívání Tamoxifenu. Užívání antikoncepce ponecháváme na rozhodnutí pacientky. V zásadě nevidíme kontraindikace k jejímu užívání.

II. Další hereditární syndromy s vyšším rizikem karcinomu prsu

Li-Fraumeni syndrom.

Asi u 50–70% rodin se syndromem Li-Fraumeniho mají detekovatelnou mutaci v genu *TP53* (17p13.1). Nejčastěji pozorovanými malignitami jsou sarkomy měkkých tkání, osteosarkomy, leukémie, mozkové nádory, adrenokortikální nádory a karcinom prsu v mladším věku (až 73% před 45 rokem života, z toho 25% žen má bilaterální karcinom). V korelaci s těmito fakty doporučujeme u nosičů mutace pravidelné klinické vyšetření, neurologické vyšetření, krevní obraz, diferenciální krevní obraz jednou ročně od 21 let a došetření všech symptomů. U nosiček mutace navíc pravidelné

vyšetření prsou pomocí ultrazvuku, mamografie a magnetické rezonance. Algoritmus vyšetření individualizujeme v souladu s výskytem malignit v rodině.

Cowdenův syndrom

Zárodečná mutace v genu *PTEN* (10q23.31) způsobuje vzácné autosomálně dominantní dědičné riziko vzniku karcinomu štítné žlázy především folikulárního typu a karcinomu prsu v mladém věku. Současně je u nosičů vyšší výskyt hamartomů oblasti sliznic a kůže, kožních změn jako jsou faciální trichilemomy, papilomatosní papuly a akirální keratózy. Asi u 50% může být přítomna makrocefalie a mentální subnormalita. Vyšší je i riziko nádorů kolorekta, ledvin, ovária, endometria a melanomu. U žen jsou často pozorovány benigní anomálie v prsu charakteru duktální hyperplazie, intraduktálních papilomatoz, adenoz, fibroadenomu a fibrocystických změn. U nosiček mutace proto doporučujeme sebevyšetřování prsou jednou měsíčně od 20 let. Navíc vyšetření pomocí zobrazovacích metod (mamografie, ultrazvuk nebo magnetická rezonance), klinické vyšetření, včetně cytologického vyšetření moče a ultrazvuku štítné žlázy a kožního vyšetření jednou ročně. Od věku 30 let hemokult, gynekologické vyšetření včetně endometriální biopsie u premenopauzálních žen, vaginální ultrazvuk u postmenopauzálních žen a ultrazvuk břicha jednou ročně. Kolonoskopické vyšetření jednou za dva roky.

III. Další syndromy s rizikem vzniku kolorektálního karcinomu

Familiární adenomatózní polypóza

Autosomálně dominantně dědičná dispozice ke střevní mnohočetné polypóze je způsobena ve většině případů mutací v tumor supresorovém genu *APC* (5q21-q22). Zodpovídá asi za 1% kolorektálních karcinomů. Mnohočetné polypy se mohou objevovat již od dětství v distální oblasti tlustého střeva, mohou se však objevit i v žaludku a tenkém střevu. Existují rodiny s velice těžkou formou polypózy, ale i rodiny s atenuovanou formou. Zvýšené riziko je uváděno i pro výskyt nádorů štítnice, sarkomů a nádorů mozku.

U nosičů doporučujeme pravidelné vyšetření zažívacího traktu pomocí sigmoidoskopie v ročních intervalech od 10 let, pokud se objeví první polypy pomocí kolonoskopie, dále je potřebné pravidelné vyšetření žaludku a dvanáctníku, kontroly štítnice a kožní kontroly. Preventivní subtotální kolektomie s ileorektální anastomózou je někdy nezbytným operačním zákrokem.

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom, Lynchův syndrom

Dalším častým dědičným syndromem s monogenní dědičností je vrozená dispozice ke kolorektálnímu karcinomu. Hlavní příčinou jsou zárodečné mutace v DNA reparačních genech, pře-

devším v *MLH1* (3p21) a *MSH2* (2p16) genu. Klinicky se projevuje až 75% rizikem nádorů kolorekta, mnohdy metachronních nebo synchronních, 40% rizikem nádorů dělohy, vyšším rizikem i dalších nádorů, jako například nádorů ovária, žaludku, tenkého střeva, močového a hepatobiliárního ústrojí. S primární a sekundární prevencí je nutné začít již kolem 20 let věku.

Zásady sekundární prevence:

Kolonoskopické vyšetření po 1-2 letých intervalech od 20-25 let a odstranění všech polypů nebo adenomů
Každoročně Hemokult test
Gastroduodenoskopie od 30 let v 1-2 letých intervalech
Gynekologické vyšetření včetně vaginálního ultrazvuku nebo endometriální biopsie každoročně od 25 let
Další vhodná vyšetření: mamologické včetně UZ, později mamogramu, UZ vyšetření břišních orgánů, kožní kontroly, kontroly moče, neurologické kontroly

V primární prevenci je vhodné zdůraznit zákaz kouření, alkoholu, strava s omezením tuků, kořeněných jídel, omezení spotřeby masa, vyřadit tmavé maso a uzeniny, dostatek vlákniny ve stravě, 4-5 dávek ovoce a zeleniny denně. Je nutné upravit životosprávu a omezit stres, zvýšit fyzickou aktivitu, omezit expozici slunečnímu záření.

Peutz-Jeghersův syndrom

Je charakterizován mnohočetným výskytem hamartozních polypů v zažívacím traktu a mukokutánních melaninových depozitů buklální sliznici, rtech a prstech. Celoživotní riziko gastrointestinálních a extraintestinálních malignit ve věku 65 let je 93%. K nejčastěji pozorovaným gastrointestinálním malignitám patří kolorektální karcinom (celoživotní riziko 40%), karcinom pankreatu (celoživotní riziko 35%) a karcinom žaludku (celoživotní riziko 30%). K nejčastějším extraintestinálním malignitám patří karcinom prsu (celoživotní riziko 40%) a ovariální karcinom (celoživotní riziko 20%).

U nosičů doporučujeme pravidelné vyšetření gastrointestinálního traktu (gastrofibroskopie, hemokult, kolonoskopie, ultrazvuk epigastria), klinické vyšetření, screenigové vyšetření prsou pomocí mamografie, ultrazvuku a magnetické rezonance, ultrazvukové vyšetření břicha a gynekologické vyšetření včetně vaginálního ultrazvuku (14).

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR 8270-3/2005, NR 8022-3 a MZO 00209805

Literatura:

- Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al: Factors influencing prognosis in node-negative carcinomas: Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow up. J Clin Oncol 11: 2090-2100,1993
- Leitner SP, Swern AS, Weingerber D, et al: Predictors of recurrence for patients with small(one centimeter or less) localized breast cancer(T1a,bN0M0). Cancer 26:2266-2274,1995
- Burke W, Daly M, Garber J, et al: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: II. BRCA1 and BRCA2. J Am Med Assoc 277: 997-1003,1997
- Eisinger F, Alby N, Bremond A, et al: Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer Ann Oncol 9:939-950,1998
- Goss G, Sierra S: Current perspectives on radiation-induced breast cancer. J Clin Oncol 16:338-347,1998
- Chen J-J, Silver D, Cantor S, et al: BRCA1, BRCA 2 and Rad 51 operate in a common DNA damage response pathway. Cancer Res 59:1756s,1999(supl)
- Brekelnans CT, Seynaeve C, Bartels CC, et al: Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. J Clin Oncol 19:924-930,2001
- 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 20:1260-1268,2002
- Stoutjeskijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al: magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 93:1095-1102,2001
- Narod SA, Boyd J, et al: Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 14:19-65,2002
- Pichert G, Bolliger B, Buser K. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. Annals of Oncology 14: 9-19, 2003.
- Rosenberg I, Palmer JR, Zauber A, et al. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer Am J Epidemiol 1994;139: 654-661.
- Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA 1and BRCA 2 mutation carriers.
- Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne K. Diseases of the breast