

# PREVENTIVNÍ PÉČE O ŽENY S DĚDIČNÝM SYNDROMEM NÁDORŮ PRSU/OVARIA – VÝSLEDKY DOTAZNÍKOVÉ STUDIE, PREVENCE NA MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU

## PREVENTION CARE OF WOMEN WITH HEREDITARY BREAST/OVARIAN CANCER – THE RESULTS OF QUESTIONNAIRE STUDY, PREVENTION AT THE MASARYK MEMORIAL CANCER INSTITUTE

FORETOVÁ L, NAVRÁTILOVÁ M, VÍTOVÁ H, HANOUSKOVÁ D, DVOŘÁČKOVÁ B, KALÁBOVÁ R, PALÁCOVÁ M, SCHNEIDEROVÁ M, PETRÁKOVÁ K

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

### Souhrn

Prevence u žen s dědičnou dispozicí ke karcinomu prsu a ovaria je komplexní záležitostí. Participují na ní odborníci různých specializací. Riziko onemocnění nádorem prsu desetnásobně převyšuje riziko běžné populace, u nádoru ovaria může být až třicetnásobně. Genetické testování je rutinně prováděno v ČR. Prediktivní testování u zdravých příbuzných může potvrdit nebo vyloučit dědičná rizika onemocnění a směřovat specializovanou prevenci pouze k nosičům mutace.

V dotazníkové studii jsme zjišťovali vliv genetického poradenství a testování na některé psychické a sociální dopady testování, sledovali jsme úroveň preventivní péče a využití profylaktických operací.

Riziková preventivní ambulance v Masarykově onkologickém ústavu sleduje 387 osob s prokázanou nebo předpokládanou hereditární predispozicí k nádorům, z toho 85 pacientek, 206 zdravých žen a 19 mužů testovaných na BRCA mutace. Preventivní sledování se řídí doporučenými standardy preventivní péče i individuálními specifickými znaky jednotlivých rodin. Provedení preventivní adnexektomie po 40 letech u nosiček BRCA mutace bylo akceptováno 12 ze 27 (44,4%) zdravých žen a 14 ze 35 (40%) pacientek s nádorem prsu. Profylaktická mastektomie s rekonstrukcí prsů byla provedena u 10 ze 70 (14,3%) zdravých nosiček BRCA mutace a 12 z 50 (24%) pacientek s nádorem prsu. Magnetická resonance prsů je prováděna každoročně u nosiček mutace od 20 let věku.

**Klíčová slova:** hereditární dispozice k nádorům prsu a ovaria, prevence, preventivní adnexektomie, profylaktická mastektomie

### Summary

Prevention in women with hereditary predisposition to breast and ovarian cancer is a complex process where physicians with different specialization participate. The risk of breast cancer is ten times, the risk of ovarian cancer may be thirty times higher than the risk of general population. Genetic testing of BRCA1/2 predisposition genes is routinely done in the Czech Republic. Predictive testing of healthy relatives may prove or exclude the hereditary risk of the disease and direct the special prevention only to the mutation carriers.

In the questionnaire study we examine the psychosocial influence of genetic counselling and testing, evaluate the level of preventive care and the use of prophylactic surgeries.

The high-risk clinic at Masaryk Memorial Cancer Institute follows 387 individuals with proven or suspected hereditary predisposition to cancer, from those are 85 patients, 206 healthy women and 19 men positively tested for BRCA mutations. Prevention follows the recommendations for standard preventive care in carriers, but is individualized according to the specific features of family history. Preventive adnexectomy after 40 years of age was accepted by 12 of 27 (44,4%) of healthy BRCA carriers, 14 of 35 (40%) of patients with breast cancer. Prophylactic mastectomy was carried out in 10 from 70 (14,3%) healthy BRCA carriers and 12 of 50 (24%) patients with breast cancer. Magnetic resonance imaging of breasts is provided to carriers yearly from 20 years of age.

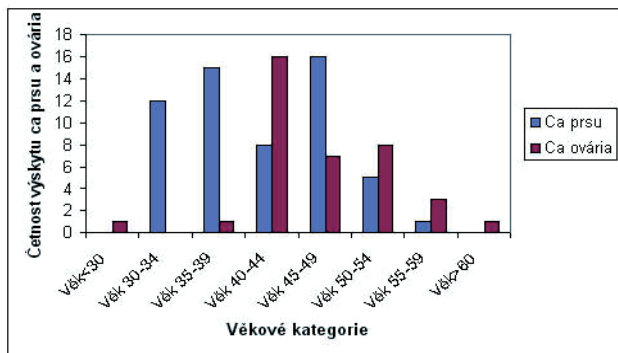
**Key words:** hereditary predisposition to breast and ovarian cancer, prevention, preventive adnexectomy, prophylactic mastectomy

### Úvod

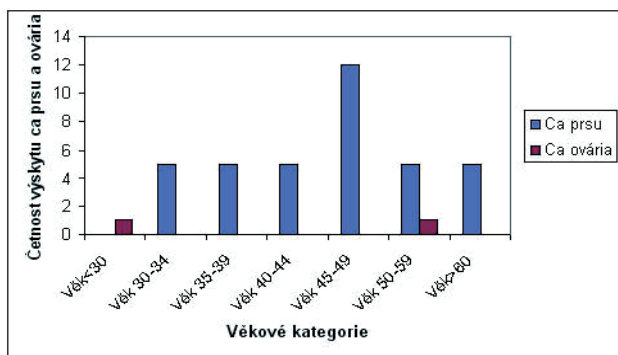
Prevence u žen s dědičnou dispozicí k nádorům prsu a ovaria se významně liší od prevence běžné populace. Začátek preventivního sledování prsů je posunut o 25 let dříve, intervaly kontrol jsou mnohem častější a jsou užívány metody,

kteří se běžně k prevenci nepoužívají (magnetická resonance). Rizika onemocnění u nosiček BRCA1 nebo BRCA2 mutace mnohonásobně převyšují rizika populační a nádorová onemocnění se vyskytují v časnějším věku (v průměru o deset i více let).

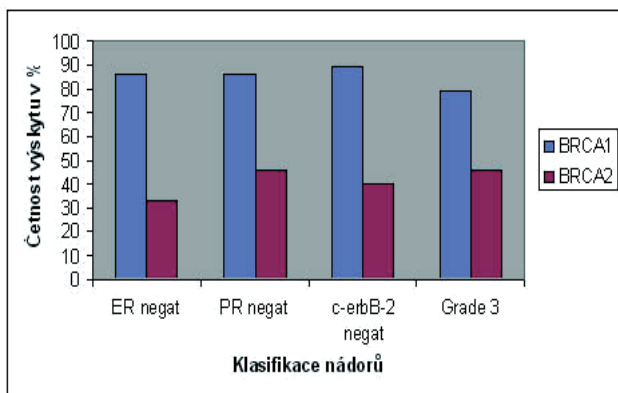
V souboru žen pozitivně testovaných na BRCA1 mutace na Masarykově onkologickém ústavu byl průměrný věk onemocnění karcinomem prsu 41,3 roku (od 32 do 59 let, s mediánem 42 roků, u žen s mutacemi v genu BRCA2 byl průměr i medián 46,5 let (od 30 do 69 let). Karcinom ovaria se u nosiček BRCA1 mutace objevil v průměrném věku 46,1 let (od 29 do 62 let) a polovina žen onemocněla před 46 rokem věku. Nosičky mutace v genu BRCA2 onemocněly nádory ovaria méně často než nosičky BRCA1 genu a jejich průměrný věk byl 41 let. BRCA1 nosičky nejčastěji onemocněly nádorem ovaria mezi 40-44 rokem věku. (Graf 1 a 2). Histologicky se jedná nejčastěji u nosiček BRCA1 i BRCA2 mutace o invazivní duktální nádory prsu, poměrně často se vyskytují lobulární karcinomy především u nosiček BRCA2 mutace (v našem souboru u 31%), naopak u BRCA1 nosiček se ve vysokém procentu objevují medulární karcinomy (20%). Velká část nádorů nosiček BRCA1 mutace má steroidní receptory i c-erbB-2 negativní a vysoký grade. Nosičky BRCA2 mutace mají nádory spíše srovnatelné se sporadickými (Graf 3).



**Graf 1:** Četnost výskytu Ca prsu a ovaria v různých věkových kategoriích u nosiček mutace v BRCA1 genu



**Graf 2:** Četnost výskytu Ca prsu a ovaria v různých věkových kategoriích u nosiček mutace v BRCA2 genu



**Graf 3:** Steroidní receptory, amplifikace c-erbB2 receptoru, grading u nádorů prsu BRCA1/2 pozitivních žen.

Prevence nádorů prsu a ovaria a dalších typů nádorů se opírá o konsensus odborníků publikovaný v Klinické onkologii v roce 2003 (1).

U zdravých nosiček mutace doporučuje sledování prsů od 21 let s ultrazvukem po půl roce a magnetickou resonancí po roce, mamografie se doporučuje ve věku od 30 let ročně, provádí se i kontroly nádorových markerů, gynekologické kontroly včetně transvaginálního ultrazvuku po půl roce, ultrazvuk břišních orgánů a kožní kontroly po roce. Od 45 let se doporučuje začít prevence nádorů kolorekta pomocí Hemokult testu ročně a po 3 letech provadět kolonoskopii. Vzhledem k vysokým rizikům vzniku nádorů prsu (až 85% do věku 75 let) je možné nabídnout ženám profylaktickou mastektomii s rekonstrukcí pomocí implantátů nebo z vlastní tkáň. Po ukončení reprodukce se doporučuje provedení adnexektomie (ve věku 35-40 let) vzhledem k vysokému riziku nádorů tub a ovarií, které je velmi problematické zachytit včas i při půlročních kontrolách.

V naší dotazníkové studii geneticky testovaných osob jsme se zaměřili na sledování některých psychologických a sociálních faktorů, které mohou být ovlivněny genetickým poradenstvím a testováním, a na úroveň preventivních kontrol u rizikových žen.

Většina vysoce rizikových žen s prokázanou nebo suspektivní mutací je preventivně sledována na Masarykově onkologickém ústavu v rizikové onkologické ambulanci, některé ženy jsou však sledovány v místě bydliště.

## Metody

V naší studii jsme se dotazovali žen, které podstoupily genetické poradenství a dále se rozhodly pro genetické testování, na některé údaje o jejich psychickém stavu, sociálním postavení a podpoře, na životní styl a preventivní péči. U části žen jsme měli možnost srovnávat některé údaje před i po testování, u části žen jsme pouze získali údaje po testování. Studie dále probíhá.

Ženy vyplňovaly dotazníky „Deprese, Obava z rakoviny, Sociální podpora, Motivace a postoj k testování, Životní styl, Preventivní péče, Preventivní operace“. Tyto dotazníky byly distribuovány testovaným osobám po telefonické informaci a dohodě.

V první fázi dotazníkové akce bylo osloveno 129 osob před testováním, odpověď jsme získali od 82 osob, tj. 63,57%, po testování bylo dotázáno ze 129 osob 98 s novými dotazníky, dosud jsme dostali zpět 62 dotazníků tj. 63,27%. Pouze po testování bylo osloveno 106 osob, od 52 osob (49%) jsme získali zpět dotazníky.

V Masarykově onkologickém ústavu byla vytvořena ambulance pro vysoce rizikové jedince s prokázanou nebo předpokládanou hereditární dispozicí k různým typům nádorů. V této ambulanci pracují dva onkologové, dále spolupracují gynekolog, gastroenterolog a jiní specialisté. Ambulance využívá i služeb psychologů MOÚ. Organizace kontrol pacientek, stanovování termínů, konzultace s pacienty je prováděna pro tuto ambulanci onkologickou sestrou, která pracuje na oddělení genetiky. Jelikož většina žen ke kontrolám dojíždí, je snaha všem umožnit podstoupit všechna vyšetření v jeden den.

## Výsledky

### Dotazníková studie

Při posuzování odpovědí na jednotlivé dotazníky je možné v této pilotní studii hodnotit pouze některé faktory, neboť studie dále pokračuje.

Dotazník „Deprese“, který kvantitativně odhaduje úroveň depresivního stavu, byl hodnocen u 44 testovaných pacientek i zdravých žen jak před tak po testování. Z údajů dotazníků vyplývá, že ke zhoršení skóre deprese došlo pouze u jedné pozitivně testované pacientky z 9 (11%), u 3 ze 6 zdravých osob pozitivně testovaných (50%), ale také u 2 z 25 zdravých osob negativně testovaných s vyloučenou dispozicí (8%).

V dotazníku „Obava z rakoviny“ jak pacientky tak zdravé ženy ve většině případů uvádějí, že vyšetření v prevenci nádorových onemocnění je pro ně velmi psychicky zatěžující. Většina však chce být informována, zda nádorové onemocnění má a vidí velký význam včasného zachytu nádoru. Nesouhlasí s tvrzením, že pokud se vyskytne rakovina, je stejně příliš pozdě na jakoukoliv léčbu.

Jako hlavní důvod k testování uvádí pacientky nejčastěji prevenci u rodinných příslušníků, zdravé ženy svou vlastní prevencí. Jak pacientky tak zdravé ženy věří, že genetické testování jim přinese více kontroly nad tím, zda onemocní rakovinou.

Strach z možné diskriminace díky výsledkům genetického testování nemá 52% patientek a 47% zdravých žen.

Při hodnocení životního stylu byly zajímavé odpovědi týkající se kouření. Před testováním bylo ze 71 respondentek 24% kuřaček, 7 patientek pozitivně testovaných, 7 zdravých žen pozitivně testovaných a 3 pacientky negativně testované. Po testování a vysvětlení rizik přestaly kouřit pouze dvě pacientky, další dvě pacientky a jedna zdravá žena pozitivně testované vyjádřily úmysl přestat kouřit.

V žen s vyloučením dědičné dispozice u zdravých nosičů mutace bylo zjištěno, že 76% má kompletní prevenci v MOŮ, 13% má částečnou prevenci v MOŮ (například gynekologické kontroly v místě bydliště) a kompletní prevenci mimo MOŮ má 5,2% odpovídajících.

U žen s vyloučením dědičné dispozice 50% nemá žádnou prevenci, 38% zůstává v částečném nebo kompletním preventivním sledování v MOŮ.

U zdravých nosiček mutace se 5% rozhodlo pro provedení profylaktické mastektomie, profylaktickou adnexectomií podstoupilo 2,6% žen, obě operace také 2,6%.

### Prevence v Masarykově onkologickém ústavu

V MOŮ byla pro účely preventivního sledování vysoce rizikových osob vytvořena riziková ambulance. V této ambulanci je nyní sledováno 387 osob s různou hereditární dispozicí, 50 patientek BRCA pozitivních, 35 patientek BRCA negativních, ale vysoce rizikových, 70 BRCA zdravých nosiček, 136 zdravých žen s vysokým rizikem, ale neprokázanou mutací v rodině, 19 BRCA pozitivně testovaných mužů, 23 žen dosud bez uzavřeného testování a 50 žen netestovaných rizikových.

Preventivní sledování je navrženo podle výše rizika onemocnění. U nosiček mutace jsou ženy sledovány onkologem v půlročních intervalech včetně ultrazvuku prsů, po roce je prováděn mamogram (první mamogram je zkoušen ve 30 letech) a magnetická resonance. Dále jsou půlročně prováděny gynekologické kontroly s transvaginálním ultrazvukem, vyšetření nádorových markerů, ročně ultrazvuk břicha, kožní kontroly, od 40-45 let Hemokult test, od 45 let kolonoskopie po 2-3 letech. Prevence je upravována dle individuálních rizik rodinné anamnézy. Úkolem onkologa i dalších specialistů je také sledovat psychický stav sledované osoby a v případě potřeby navrhnout psychologické vyšetření.

Ženám nosičkám BRCA mutace jsou vysvětleny možnosti primární prevence. Profylaktickou mastektomií a rekonstrukcí prsů na plastické chirurgii dosud z našeho souboru podstoupilo 10 ze 70 (14,3%) zdravých žen nosiček BRCA mutace a 12 z 50 (24%) patientek nosiček mutace. Zájem o tuto operaci projevují především ženy s úmrtím příbuzného prvního stupně v mladém věku, kdy je motivace k tomuto preventivnímu zákroku největší.

Preventivní adnexectomie je navrhována nosičkám mutace mezi 35 a 40 rokem věku. Pro tuto operaci se rozhodlo 14 ze 35 (40%) patientek a 12 z 27 (44,4%) zdravých žen starších 40 let. Ženy, které opakovaně odmítají tuto prevenci ve věku nad 40 let, jsou v gynekologické ambulanci požádány o podepsání negativního reversu.

### Diskuse

Z pilotního hodnocení dotazníků vyplývá, že informace o průkazu dědičné dispozice u zdravých žen může zhoršit psychický stav a že je vhodné v dalším sledování onkologem nebo gynekologem věnovat psychice pozornost. Ženy jsou o možnosti konzultace s psychologem informovány včetně kontaktního telefonu.

Ženy jsou většinou přesvědčeny, že je možné předcházet nádorům a časná prevence má velký význam, nicméně 15% zdravých žen a 25% onkologicky nemocných by raději o onemocnění rakovinou nechtělo vědět. Pro 60% nemocných a 70% zdravých je preventivní vyšetření stresující záležitostí.

Genetické testování odhaluje lidem nepříznivou prognózu spojenou s několikanásobně vyšší pravděpodobností onemocnění nádory. Každý člověk má individuální schopnost se s tímto rizikem vyrovnat. Je důležité, aby byli jak genetik, onkolog i další specialisté schopni diskutovat psychické a sociální problémy a pomoci je ženám řešit. V tom může být velmi nápomocná i genetická nebo onkologická sestra, která může lékaře na mnohé skutečnosti upozornit.

Hlavní motivace k testování jsou různé, ale ve většině případů se jedná o osobní prevenci (převážně u zdravých žen) nebo o testování nejbližších příbuzných (u patientek). Je potřebné informovat probandku, která se pro testování rozhoduje, jak je důležité předání informací o genetickém výsledku co největšímu počtu příbuzných. Setkali jsme se v naší praxi i s velmi negativním přístupem vůči sdílení informací v rodině daným jednak poruchou komunikace, ale i neschopností sdílet zdravotní informace tohoto typu. Je nutné základní předávání informací přenechat na probandovi, a poučit jej tak, aby mohl jednoduchým způsobem informovat i vzdálenější příbuzné. V naší ambulanci máme k dispozici anonymní informační dopis pro příbuzné s upozorněním na rizika a s postupem objednání na naše genetické pracoviště.

Riziko možné diskriminace na základě genetické informace ze strany zaměstnavatele si zatím uvědomuje pouze 12% zdravých žen. Primární prevence nádorových onemocnění je komplexní záležitost. Všichni testovaní v genetické zprávě dostávají i písemné informace o zdravém životním stylu a riziku kouření. Z naší pilotní studie však vyplývá, že velké procento žen (24%) bylo kuřaček před testováním, přestože věděly, že jejich rodinná anamnéza jim může riziko vzniku nádorů významně zvyšovat. Po ukončení testování a po konzultaci o potřebných preventivních opatřeních včetně rizikového kouření však pouze dvě ženy ze 17 kouření ukončily. Je to alarmující zjištění, které připomíná nutnost dalšího vzdělávání žen i v rámci pravidelných kontrol v rizikové ambulanci.

Sekundární prevence je u většiny dotázaných zdravých nosiček mutace zajištěna na MOŮ jako komplexní péče v rámci specializovaných ambulancí.

V nynější době jsou všechny vysoce rizikové ženy vyšetřovány s použitím jak ultrazvuku, tak i magnetické resonance již od 20 let věku, od 30 let (dle typu prsní žlázy) se přidává i mamografie. Podle nejnovějších publikací (2,3) je užití magnetické resonance významnou pomocí v časné detekci nádorů prsu u nosiček BRCA mutace. Sensitivita magnetické resonance je 79% ve srovnání s 33% u mamografie (4).

Profylaktické operace jsou efektivní primární prevencí u žen s dědičnou dispozicí. Podle studií rizikových žen může být riziko karcinomu prsu po profylaktické mastektomii sníženo o 90% (5,6). Tato operace může zlepšit i kvalitu života žen v riziku (7). Profylaktická adnexectomie může redukovat riziko nádoru ovaria o 90% (8), může však také snížit riziko nádoru prsu o 50% (9).

V našem souboru sledovaných žen na MOŮ se 14% zdravých nosiček BRCA mutace a 24% patientek rozhodlo pro profylaktickou mastektomii s rekonstrukcí na plastické chirurgii, což svědčí pro poměrně vysokou přijatelnost tohoto zákroku. Tyto ženy jsou preventivně sledovány nadále v MOŮ a výsledky pětiletého období budou vyhodnoceny.

Přestože je preventivní adnexektomie jedinou efektivní prevencí karcinomu tub a ovarií, 56% zdravých žen nosiček BRCA mutace starších 40 let se zákrokem z různých důvodů nesouhlasí. Je samozřejmě nutné jejich rozhodnutí respektovat, ale z důvodů právní ochrany gynekologa jsou žádány o podepsání negativního reversu. Prevence pomocí transvaginálního ultrazvuku nemá dostatečnou sensitivitu (10). Jedním z důvodů odmítnutí operace je strach ze zhoršení kvality života. Pokud jsou ženám nabídnuty mírné dávky hormonální substituce po operaci, je možné zachovat kvalitu života ze cenu menšího snížení rizika nádoru prsu (2).

#### **Závěr:**

Genetické vyšetření by mělo být rutinně indikováno u žen se suspektivní dědičnou etiologií nádorů prsu nebo ovarií. Testování může zhoršit psychický stav u pozitivně testovaných žen a je vhodné zařadit kontrolu psychického stavu pravidelně do následné prevence. Přes edukaci o škodlivosti kouření se pouze malé procento žen rozhodne pro ukončení kouření po genetickém testování. Stále více rizikových žen využívá v prevenci profylaktických operací, přesto však více jak 50% zdravých nosiček BRCA mutace odmítá profylaktickou adnexectomii ve věku nad 40 let. Preventivní sledování je vhodné směřovat do center, kde je dostupné i magnetická rezonance pro prevenci nádorů prsu.

**Práce byla podpořena grantem IGA MZČR NR 8022-3**

#### **Literatura**

1. Bartoňková H, Bartoňková H, Foretová L et al. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječníků a zdravé osoby se zárodečnými mutacemi genů BRCA1 nebo BRCA2. *Klinická onkologie* 2003; 16:28-34.
2. Narod AS, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005. 23; 1656-1663.
3. Vasen HFA, Tesfay E, Boonstra H et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *European Journal of Cancer* 2005. 41; 549-554
4. Kriege M, Brekelmans CTM, Boeters C et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *NEJM* 2004. 351; 427-437
5. Fackenthal JD, Olopade OI. Inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *Advances in Oncology* 2000. 16; 10-18
6. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999. 340; 77-84
7. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000. 284; 319-324
8. Weber BL, Punzalan C, Eisen A et al. Ovarian cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2000. 67 (4, suppl 2); 59
9. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999. 91; 1475-1479
10. NIH Consensus development panel on ovarian cancer - screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 1995. 273; 491-497