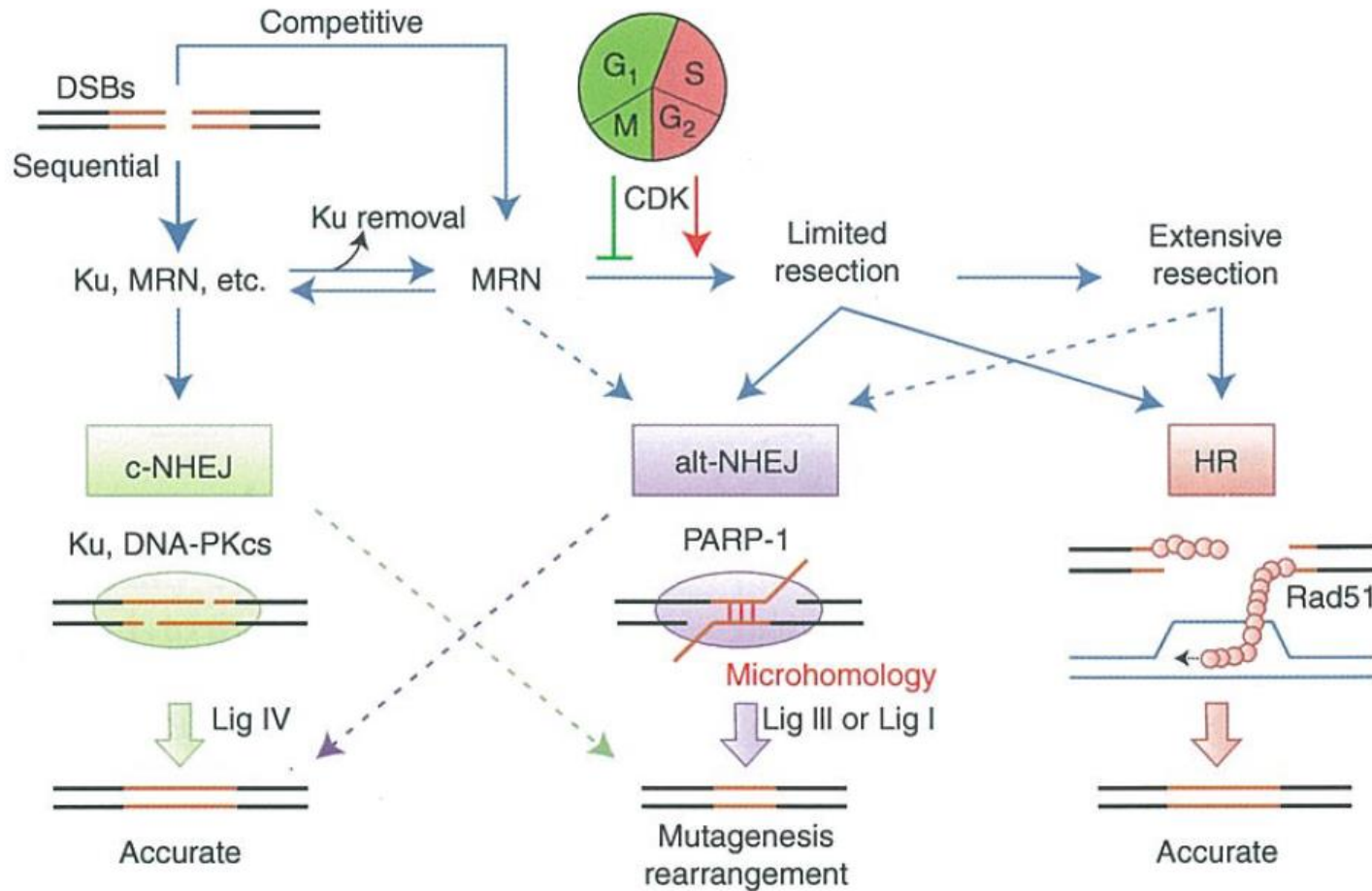


Radiační rizika u žen s genovou mutací BRCA1/BRCA2

Marie Davídková
Ústav jaderné fyziky AV ČR



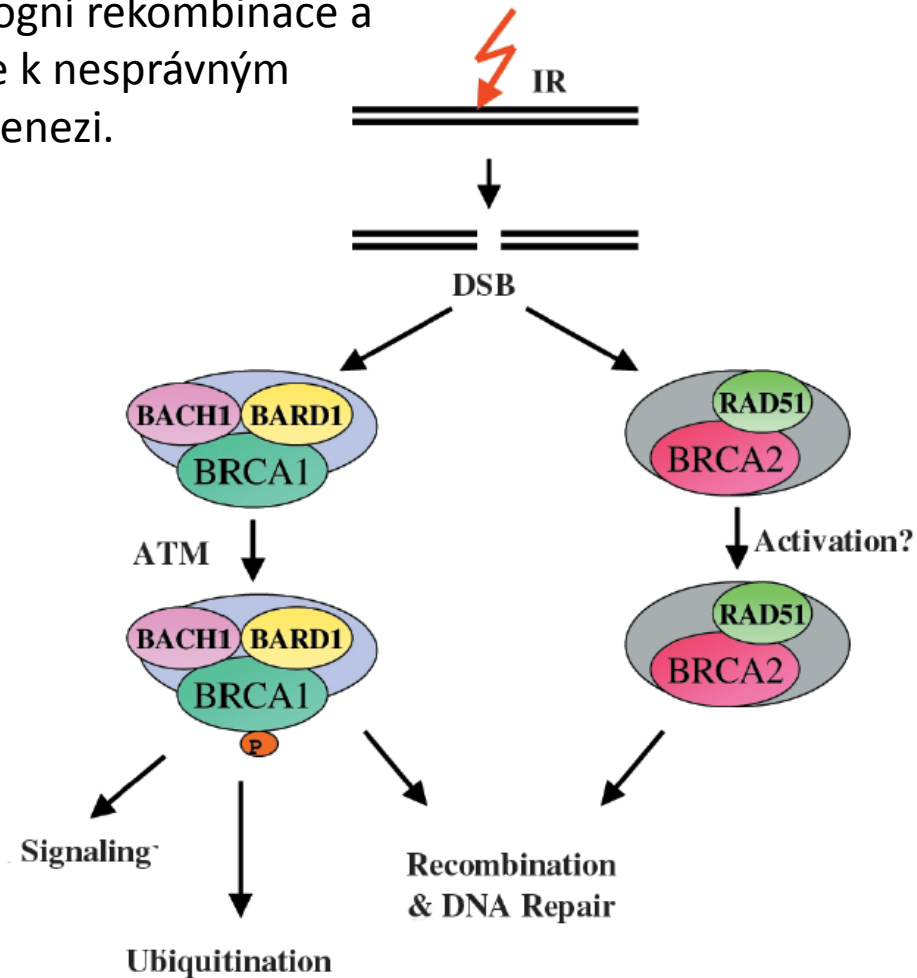
HR - homologous recombination (homologní rekombinace)

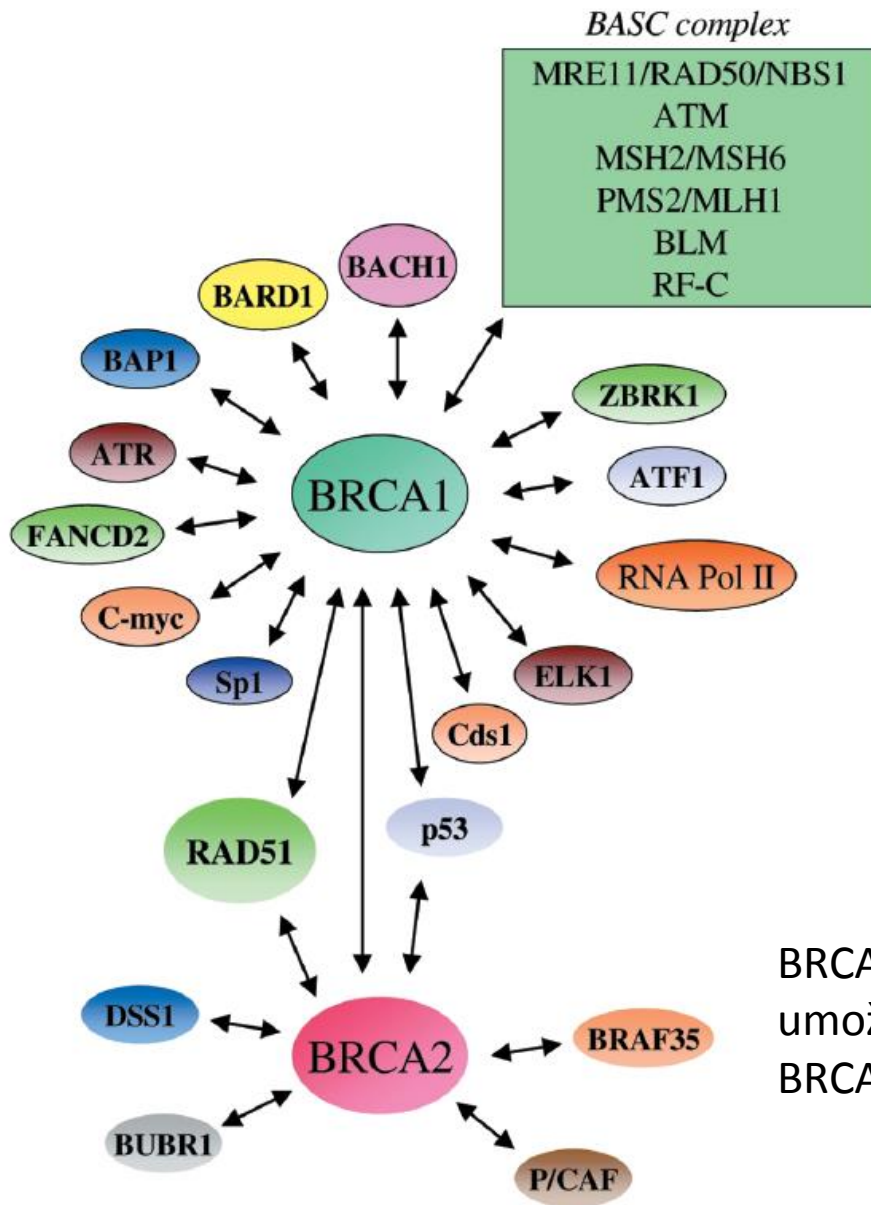
Alt-NHEJ - alternative nonhomologous end joining (alternativní nehomologní spojení konců)

NHEJ - nonhomologous end joining (nehomologní spojení konců)

Geny BRCA1 a BRCA2

Komplexy tvořené proteiny BRCA1 a BRCA2 jsou zapojeny do řady buněčných procesů, jako je buněčná signalizace, degradace proteinů a přímý i nepřímý vliv na mechanismy homologní rekombinace a oprav DNA. Nefunkčnost těchto procesů vede k nesprávným opravám DNA, nestabilitě genomu a karcinogenezi.





BRCA1 soupeří o interakci s DNA v místech DSB s proteinem p53. P53 inhibuje HR během G0/G1 fáze, zatímco BRCA1 v S/G2 vytěsňuje p53 a umožňuje vazbu dalším proteinům v procesu HR.

BRCA2 interaguje s proteinem RAD51 a umožňuje opravy DSB cestou HR. Nefunkčnost BRCA2 způsobuje výrazné zkracování telomerů.

Informace pro pacienty s mutací BRCA1 /BRCA2

<http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-verejnost--geneticka-zatez>

<http://www.mamo.cz/res/file/dokumenty/dedicna-dispozice-k-nadorum-prsu-a-vajecniku-mou-2006.pdf>

Dědičná dispozice k nádorům prsu a vaječníků

Informace pro nosičky mutace
v genu BRCA1 nebo BRCA2

MUDr. Lenka Foretová PhD.
MUDr. Katarína Petraková
MUDr. Markéta Palácová
MUDr. Renata Kalábová PhD.
MUDr. Monika Schneiderová
MUDr. Luboš Dražan PhD.

Masarykův onkologický ústav
Brno, 2006

Obsah:

Úvod	2
Co může být příčinou vyššího rizika nádorů prsu nebo vaječníků?	3
Co způsobují geny BRCA1 a BRCA2?	3
Kdy je potřebné genetické vyšetření?	4
Jak se genetické testování provádí?	6
Jaké jsou možné výsledky genetického testování?	6
Psychologická problematika testování	7
Jaká mohou být rizika vzniku nádorů u nosičů mutace?	7
Jaká jsou rizika u nosiček a nosičů mutace BRCA1 genu?	8
Jaká jsou rizika u nosiček a nosičů mutace BRCA2 genu?	8
Co je možné dělat v primární prevenci nádorů?	8
Jaké jsou doporučené preventivní kontroly?	9
Doporučení lékaře	10
Jaké jsou možnosti předcházení vzniku nádorů pomocí preventivních operací?	12
Preventivní odstranění prsních žláz s rekonstrukcí prsů na plastické chirurgii	12
Preventivní odstranění vejcovodů a vaječníků	15
Používání léků v prevenci nádorů prsu	16
Používání hormonální antikoncepce	16
Používání hormonální substituce v době přechodu	17
Těhotenství a jeho plánování	18
Jak probíhá léčba nádorů u žen nosiček BRCA mutací?	18
Co je možné udělat pro děti, sourozence i další příbuzné?	20
Které lékaře můžete kontaktovat pro další informace?	21
Samovyšetřování prsů	22

Riziko nádorů prsu ani vaječníků není pro nosičky mutací stoprocentní. Je možné, že některé ženy během svého života nikdy ne onemocní, i když mají poškozený gen. Stejně tak je možné, že žena bez poškozeného genu nádorem prsu onemocní. Rozdíl je jen ve výši rizika.

Jaká jsou rizika u nosiček a nosičů mutace BRCA1 genu?

Riziko nádorů prsu se zvyšuje až 10x, nádoru vaječníků až 30x oproti ostatní populaci. Tyto nádory se mohou objevit v mladším věku než u ostatní populace. Dále může být 4x zvýšené riziko nádorů tlustého střeva u obou pohlaví a 3x zvýšené riziko nádorů prostaty u mužů.

Pro nositele mutace v genu BRCA1 je možné onemocnět více než jedním nádorem. U žen, které již nádor prsu měly, je riziko druhostranného nádoru prsu až 60 %.

Jaká jsou rizika u nosiček a nosičů mutace BRCA2 genu?

Riziko nádorů prsu je zvýšené stejně jako u nosiček BRCA1 mutace, riziko nádoru vaječníků je zvýšené až 10x oproti ostatní populaci. Stejně jako u BRCA1 nosiček i zde se nádory mohou objevit v mladším věku než u ostatní populace. Mírně zvýšená rizika platí i pro ostatní orgány: může být 4x zvýšené riziko nádorů tlustého střeva u obou pohlaví, 5x riziko nádorů žlučníku a žlučových cest, 3,5x slinivky, 2,5x žaludku, 2,5x melanomu a 4,5x zvýšené riziko nádorů prostaty u mužů. Vyšší je i riziko vzniku nádorů prsu u mužů.

I pro nositele mutace v genu BRCA2 je možné onemocnět více než jedním nádorem, riziko druhostranného nádoru prsu je až 60 %.

Co je možné dělat v primární prevenci nádorů?

Chránit se před vznikem nádoru je potřebné i úpravou životního stylu, což je obzvláště důležité pro nosiče mutace. Každý by měl dodržovat určité zásady vhodné životosprávy:

- *Vyloučit kouření, i pasivní kouření je velmi nebezpečné*
- *Zaměřit se na co nejzdravější stravu – dostatek ovoce a zeleniny (několik dávek denně), omezit tučná jídla, spotřebu uzenin a tmavého masa, zaměřit se spíše na drůbež a ryby*
- *Alkohol omezeně, vyloučit tvrdý alkohol, pivo a víno jen maximálně skleničku denně*
- *Fyzická aktivita denně – chůze, rekreační sport, cvičení*
- *Omezení stresu, udělat si čas na sebe a relaxaci*
- *Ochrana před slunečním zářením, nespálit pokožku, vyhýbat se polednímu slunci, používat ochranné krémy*

Jaké jsou doporučené preventivní kontroly?

Sekundární prevencí jsou míněna všechna vyšetření, která mají sloužit k co nejčasnějšímu záchytu nádoru. K odhalení nádorů prsu slouží **ultrazvuk**, který lze použít v jakémkoliv věku, je možné vyšetření i v těhotenství. Další metodou je **mamografie**, která používá rentgenové záření. U mladších žen se mamografie nepoužívá, rentgenový obraz mladého prsu je špatně čitelný, používá se proto až u žen nad 45 let. U nosiček mutací v genech BRCA se provede mamografické vyšetření již ve 30 letech a radiodiagnostik určí, zda je možné jej používat, nebo je vhodné ještě počkat.

Metoda **magnetické resonance** je vyšetření nepoužívající rentgenové záření, je sice nákladnější, delší a složitější než mamografie, ale má významně vyšší citlivost a je schopno zachytit velmi časná stadia nádoru prsu již u mladých žen. Nosičky mutace by měly být tímto přístrojem sledovány každoročně.

Používání vyšetření nádorových markerů v krvi je sice u nosiček mutací v BRCA genech doporučováno, ale může být mnohdy falešně pozitivní nebo negativní a nelze se na něj nijak spolehnout. Může na nádorové onemocnění někdy upozornit.

Pro zdravé nosičky (nebo zdravé nosiče) mutace, doporučujeme:

- *Samovyšetření prsů každý měsíc, po skončení menstruace*
- *U mužů je také vhodné si prsa pravidelně kontrolovat, především u nosičů BRCA2 mutace*
- *Celkovou prohlídku lékařem, onkologem, po půl roce včetně prohlídky prsů pohmatem a kožní prohlídky*
- *Ultrazvuk prsů od 21 let po půl roce, magnetická resonance prsů po roce*
- *Mamografie prsů od 30 let každoročně (kvalitu obrazu a možnost použití posoudí lékař, radiodiagnostik, někdy je možné použití mamografie až v pozdějším věku)*
- *V jakémkoliv věku je možné ke snížení rizika onemocnění provést preventivní odstranění prsních žláz (mastektomii) a rekonstrukci prsů na plastické chirurgii*
- *Gynekologické vyšetření včetně transvaginálního ultrazvuku po půl roce*
- *Od 35 do 40 let je vhodné provedení preventivní gynekologické operace s odstraněním vaječníků a vejcovodů (rozsah doporučí gynekolog)*
- *Vyšetření nádorových markerů CEA, CA 15.3, CA 125 (u žen od 21 let), u mužů CEA a PSA (od 40 let)*
- *Ultrazvuk všech břišních orgánů každoročně*
- *Hemokult test ke zjištění krve ve stolici od 40 let každoročně*
- *Kolonoskopie (vyšetření tlustého střeva optickým přístrojem) od 40-45 let po 2-3 letech*
- *U nosičů mutace v genu BRCA2 gastrokopie po 3 letech od 45 let*
- *U mužů od 45 let prohlídka prostaty urologem každoročně*

Pro ženy, které se již s nádorem prsu nebo ovaria léčily a jsou nosičkami mutace, doporučujeme:

U žen po operaci nádoru prsu:

- *Pravidelné celkové kontroly onkologem, včetně kožní kontroly*
- *Kontroly prsů po půl roce včetně ultrazvuku*
- *Mamografie prsů po roce*
- *Vhodné je použití magnetické resonance v prevenci karcinomu prsu každoročně*
- *Je možná preventivní mastektomie i druhého prsu a rekonstrukce obou prsů na plastické chirurgii (zda je tento zákrok vhodný určí onkolog dle celkového stavu)*
- *Kontroly nádorových markerů dle určení onkologa a gynekologa*
- *Gynekologické kontroly včetně vaginálního ultrazvuku po půl roce*
- *Po 35 roce vhodné provedení preventivní gynekologické operace, odstranění vaječníků a vejcovodů (rozsah preventivní operace určí gynekolog)*
- *Hemokult test od 40 let každoročně*
- *Kolonoskopie od 40-45 let po 2-3 letech*
- *U nosičů mutace v genu BRCA2 gastrokopie (vyšetření žaludku optickým přístrojem) po 3 letech od 45 let*

U žen po operaci nádoru vaječníků:

- *Pravidelné celkové kontroly gynekologem, včetně kožních kontrol*
- *Kontroly prsů onkologem po půl roce včetně ultrazvuku*
- *Mamografie prsů po roce*
- *Vhodné je použití magnetické resonance v prevenci karcinomu prsu každoročně*
- *Je možná preventivní mastektomie prsů a rekonstrukce na plastické chirurgii (zda je tento zákrok vhodný určí gynekolog a onkolog dle celkového stavu)*
- *Kontroly nádorových markerů dle určení onkologa a gynekologa*
- *Hemokult test od 40 let každoročně*
- *Kolonoskopie od 40-45 let po 2-3 letech*
- *U nosičů mutace v genu BRCA2 gastrokopie po 3 letech od 45 let*

Závěr

- Populační frekvence mutací genů BRCA1/BRCA2 je přibližně 1:800 (tato frekvence odpovídá i výskytu mutací BRCA genů v České republice – Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, nepublikovaná data, <http://www.onkogyn.cz/lekari/proc-testovat-prave-geny-brca1-a-brca2>)
- Celosvětově přibližně 1,38 milionu diagnóz rakoviny prsu ročně. V 5-10% případů jde o dědičné onemocnění, charakterizované nízkým věkem ženy při stanovení diagnózy a vyšší četností rakovin prsu nebo vaječníků v příbuzenstvu (Breast 22, 561-568, 2013)



- U pacientů s mutací genů BRCA1/BRCA2 jsou nutná častá pravidelná preventivní vyšetření
- Lékař by měl u těchto pacientů volit diagnostické metody nevyužívající ionizující záření, aby nebylo navyšováno riziko radiačně indukovaných nádorů