Dědičná dispozice ke vzniku karcinomu prsu a vaječníků a její klinický management

doc. MUDr. Michal Zikán, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce

Zárodečné mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* jsou v současné době nejčastěji detekovanými alteracemi disponujícími ke vzniku zhoubných nádorů prsu a/nebo vaječníků. Studium mechanismů vzniku malignit a zkoumání možností časné detekce a primární prevence u žen s touto dědičnou dispozicí objasnilo i některé obecné principy karcinogeneze ovariálních a prsních malignit a vede i ke změně klinických postupů a myšlení.

Nosičství germinální mutace představuje velmi silný rizikový faktor s celoživotním rizikem onemocnění karcinomem prsu až 87% a karcinomem vaječníků (resp. vejcovodů nebo peritonea) až 60%. V současné době můžeme ženám s dědičnou dispozicí nabídnout systém pečlivého sledování se sporným efektem na snížení mortality především u ovariálního karcinomu, profylaktické operační výkony a možnost preimplantační genetické diagnostiky.

Zobrazovací vyšetření prsů v intervalu 6 měsíců je v redukci mortality karcinomu prsu zřejmě stejně efektivní jako profylaktické odstranění mléčné žlázy. Na relativně nízké mortalitě karcinomu prsu se podílí kromě časné detekce především účinná léčba, která však může být zatížena, zvláště v případě nádorů u *BRCA1* pozitivních žen, dlouhodobou morbiditou.

V případě ovariálního karcinomu efektivní možnost časné detekce nádoru neexistuje. Tento nádor se navíc šíří velmi rychle po serózách. Jedinou možností snížení mortality tak zůstává profylaktická operace – odstranění vaječníků a vejcovodů. S tímto preventivním zákrokem je spojena řada otázek, které jsou předmětem nejen klinického výzkumu, ale také pečlivé konzultace s každou konkrétní pacientkou: optimální časování operace, současné odstranění dělohy při profylaktické operaci, ovlivnění rizika dalších nádorů (prsu, endometria), možnost hormonální substituční léčby po operaci, důsledky předčasné menopauzy na fyzické i psychosociální zdraví. Přes veškeré limity nabízí kombinace pečlivé dispenzarizace a profylaktických operačních výkonů možnost snížení mortality při zachování dobré kvality života jednotlivých žen.

U žen již diagnostikovaných s karcinomem prsu nebo vaječníků umožňuje znalost germinální nebo somatické mutace genů *BRCA1/2* vést léčbu odlišným způsobem, včetně využití cílené léčby.

Péče o nositelky a nositele germinální predisponujících mutací překračuje hranice jednotlivých oborů a vytváří tak novou oblast, v níž jsou ke spolupráci spojováni onkogynekologové, kliničtí onkologové, genetici, molekulární biologové, psychologové, plastičtí chirurgové, reprodukční gynekologové i patologové.

Tři nejvýznamnější publikace k tématu práce:

1) **Zikan M**, Pohlreich P, Stribrna J, Kleibl Z, Cibula D. Novel complex genomic rearrangement of the BRCA1 gene. Mutat Res. 2008 Jan 1;637(1-2):205-8. IF=3,198

2) **Zikan M**, Bohm J, Pavlista D, Cibula D. Comparative analysis of loss of heterozygosity and expression profile in normal tissue, DCIS and invasive breast cancer. Clin Transl Oncol. 2011 Sep;13(9):652-5. IF=1,327

3) Anjum S, Fourkala EO, **Zikan M**, Wong A, Gentry-Maharaj A, Jones A, Hardy R, Cibula D, Kuh D, Jacobs IJ, Teschendorff AE, Menon U, Widschwendter M. A BRCA1-mutation associated DNA methylation signature in blood cells predicts sporadic breast cancer incidence and survival. Genome Med. 2014 Jun 27;6(6):47. IF=5,809 (sdílené první autorství)