



Genetické testování u žen se sklonem ke vzniku zhoubného onemocnění

Kolektiv zahraničních autorů
s překladem a revizí MUDr. Lukáše Dostálka, Ph.D.

Úvod

Většina gynekologických malignit, mezi které řadíme rakovinu dělohy, vaječníků, děložního čípku, vulvy a pochvy, vzniká nahodile a není dědičná. Malá část z nich je však způsobena genetickou mutací, která se může v rodině dědit.

Genetická informace všech živých organismů je seskupena do genů, kterých lidské tělo obsahuje přibližně 25 000. Každý gen odpovídá jedinečné sadě instrukcí, pomocí kterých jsou m.j. vytvářeny proteiny, které zajišťují fungování jak jednotlivých buněk, tak celého organismu. Odchyłka v genu se nazývá genetickou mutací.

Polovinu genů dědíme po otci a polovinu po matce. To znamená, že pokud se v některém genu vyskytne mutace, existuje 50% šance, že je tento gen předán potomkům. V tomto případě nesou rizikovou mutaci všechny buňky organismu a taková mutace je označována jako **germinální**.

K mutaci však může dojít i v průběhu života v jakékoliv buňce v těle (například ve vaječníku, děloze, prsu či jinde). Gen je tím pádem poškozen pouze v nádoru a taková mutace se označuje jako **somatická**.

Genové mutace a riziko rakoviny

Mutace některých genů zvyšují riziko vzniku rakoviny. **Mohou být příčinou až 30 % případů rakoviny vaječníků, 5 % případů rakoviny dělohy (endometria) a 10 % případů rakoviny prsu.** Mezi takové geny, patří například BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6 či PMS2.

Riziko malignity je při nosičství rizikové mutace vyjádřeno jako tzv. "celoživotní kumulativní riziko". Celoživotní kumulativní riziko 10 % znamená, že jedna z deseti osob s posuzovanou mutací onemocní během svého života uvažovaným typem rakoviny.

Geny BRCA1 a BRCA2 jsou poměrně stabilní. To znamená, že germinální mutace se téměř nikdy nevyskytují nově, ale jsou děděny po rodičích. V takových rodinách je ve většině případů výskyt rakoviny znám. Důležitý je zejména výskyt vzácných nádorů, i běžných malignit v časném věku. **V gynekologické oblasti se jedná zejména o jakýkoliv výskyt rakoviny vaječníku (v běžné populaci poměrně vzácné onemocnění) či výskyt rakoviny dělohy či prsu před 50. rokem.** Podezření by měl vzbudit i výskyt oboustranného karcinomu prsu či karcinomu prsu u muže.

Genetické testování

Ženám, u nichž se v rodině ve zvýšené míře vyskytuje rakovina, by mělo být nabídnuto genetické testování. V tomto případě vystaví praktický lékař, obvodní gynekolog či jiný specialista doporučení ke klinickému genetikovi. Ten posoudí míru rizika a případně indikuje genetické vyšetření.

Při indikaci genetického testování pouze na základě rodinné anamnézy však celá řada nosiček rizikových mutací testování unikne. Zejména u žen s Lynchovým syndromem (sklon k rakovině dělohy a tlustého střeva) může být na základě rodinné anamnézy přehlédnuto až 70 % jedinců nesoucích rizikovou mutaci.

Proto je v dnešní době genetické vyšetření indikováno u všech žen s rakovinou vaječníků a mladých pacientek s rakovinou prsu a dělohy (přesná indikační kritéria jsou k nalezení na stránkách www.pacientska-organizace.cz/brca).

Genetický test je prováděn z běžného odběru vzorku krve.

Výsledky genetického testu

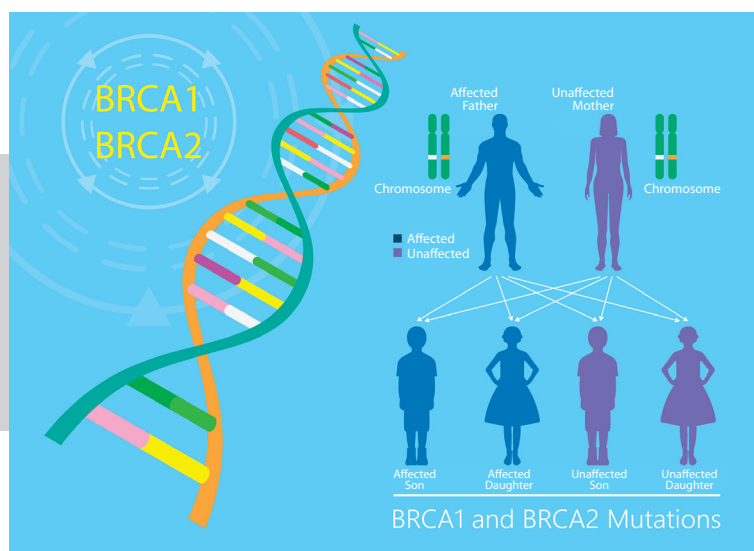
V podstatě existují tři scénáře:

- **a. Pozitivní výsledek** - výsledek ukazuje významnou mutaci v testovaném genu. Ty jsou ve zprávě často popsány jako „patogenní“ nebo „pravděpodobně patogenní“.
- **b. Negativní výsledek** - výsledek neproказuje změnu, která by vysvětlovala rakovinu. Může se rovněž jednat o mutaci, která je popsána jako „benigní“ či „pravděpodobně benigní“. To znamená, že tato mutace v kódu genu neovlivňuje jeho funkci a není příčinou rakoviny.
- **c. Varianta nejistého významu (VUS)** - test zjistí změnu, kterou je obtížné interpretovat. V současné době je považována za negativní bez bezprostředních důsledků pro vznik rakoviny. Její kategorie se však může v budoucnu změnit.

Jaké geny testujeme?

V zásadě rozlišujeme 3 skupiny genů vyšetřované z gynekologické indikace:

- **a. Geny spojené s dráhou homologní rekombinace** - například BRCA1, BRCA2, PALB2 apod. Mutace v těchto genech je spojená se zvýšeným rizikem rakoviny vaječniku, prsu, ale i dalších orgánů jako je kůže, oko, zažívací trakt či prostata.
- **b. Geny spojené s Lynchovým syndromem** (mikrosatelitovou nestabilitou - MSI) - MLH1, MSH2, MSH6 a PMS6. Mutace v těchto genech je spojena s rizikem rakoviny dělohy a tlustého střeva.
- **c. Ostatní vzácné syndromy** - LiFraumeni a další



Co když je můj test pozitivní?

Nález **germinální mutace** v genu rizikovém pro vznik rakoviny (většinou zděděné po rodičích, vyskytující se v celém těle) má pro pacientku několik hlavních důsledků:

- **a. Modifikace léčby již rozvinutého onemocnění** - některé léky fungují lépe u osob s prokázanou mutací (viz níže).
- **b. Preventivní operace u zdravých žen** - u orgánů, kde není možnost screeningu (jako je například vaječník a vejcovod) je preventivní operace jedinou možností ochrany před rozvojem rakoviny. Obecně platí zásada provést preventivní odstranění vejcovodů, vaječníků a eventuálně dělohy ve věku, kdy se riziko rakoviny začne výrazně zvyšovat oproti běžné populaci. Pro gen BRCA1 je to po 35. roce. U ostatních genů (jako například BRCA2, PALB2 apod.) je provedení operace doporučováno okolo 45. roku věku.
- **c. Změna screeningového postupu** - u orgánů, kde screening existuje (například prsa) jsou pacientky s mutací v rizikových genech sledovány častěji a jinými metodami.
- **d. Informace pro rodinné příslušníky** - je 50% riziko, že pacientka předala mutaci genu svým dětem.

Každá pozitivně testovaná pacientka by měla být sledována ve specializované ambulanci v rámci onkologie a/nebo onkogynekologie. Právě tam jsou jí vysvětlena rizika a doporučena opatření k jejich minimalizaci. Ženy s prokázanou mutací v rizikových genech pravidelně podstupují vyšetření, jejichž cílem je odhalení případného onemocnění v časném stadiu. Mezi tato vyšetření patří: gynekologická prohlídka, vyšetření prsů, vyšetření očí, vyšetření kůže, gastroskopie či kolonoskopie. Konkrétní rozvržení těchto prohlídek s pacientkou naplánuje onkolog či onkogynekolog v hereditární ambulanci.

Pokud pacientka s prokázanou mutací v některém z diskutovaných genů podstupuje **metody asistované reprodukce, existuje možnost na tuto mutaci testovat embryo.** Obecně platí pravidlo, že je mutace potomkovi předána s 50% pravděpodobností. Proces selekce a zničení geneticky zatíženého embrya je spojen s etickými důsledky, které by měl pacientce vysvětlit lékař. Konečné rozhodnutí však musí učinit sama.

Somatické mutace (přítomné pouze v nádoru) se na potomky nepřenášejí. Rovněž nejsou spojeny se zvýšením rizika malignit jiných orgánů. Pacientky by měly dále docházet do standardních screeningových programů.

Co když je můj test negativní?

V případě negativního výsledku není rakovina způsobena žádným z testovaných genů. Těch, které testovány nejsou, nebo které ještě nebyly objeveny je však jistě celá řada. To znamená, že **není vyloučeno, že se v budoucnosti interpretace testu změní.**

V případě zatížené rodinné anamnézy je však riziko výskytu rakoviny zvýšeno již pouze na základě tohoto faktu i když mutace v konkrétním genu není nalezena. Tato skutečnost platí zejména pro karcinom prsu. Rozhodně by proto pacientka dále měla navštěvovat screeningová vyšetření v mamocentru, u obvodního gynekologa a praktického lékaře.

Genetické testování a rakovina vaječníku

Rakovina vaječníku se v průběhu života objeví u necelých 2 % žen, přičemž většina těchto případů není dědičná. Na druhou stranu **je však s mutací v rizikových genech spojeno necelých 30 % epitelových karcinomů vaječníku** - tedy nejčastějším typem této rakoviny. Typickými geny, v nichž se případná mutace vyskytuje, jsou **BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D nebo BRIP1**. Většina žen, u kterých se rakovina vaječníku objeví, je starší 50 let.

Mutace v některých genech spojených s Lynchovým syndromem (zejm. MLH1) rovněž zvyšují riziko rakoviny vaječníku.

V případě výskytu rakoviny vaječníku (konkrétně epiteliálních karcinomů) **je ve všech případech indikováno genetické testování. Toto platí i pro rodinné příslušníky** - vždy je však nejvhodnější začít testování v rodině u postižené osoby (probandky). Ve většině případů je doplněno i testování somatických mutací (z nádorové tkáně).

Výsledky vyšetření mohou mít rovněž důsledky pro výběr preparátu v rámci léčby. Existuje nová skupina léků s výrazně příznivým efektem na léčbu tohoto onemocnění. Nazývá se PARP inhibitory a jejich efekt je výrazně lépe vyjádřen právě u pacientek s germinální či somatickou mutací v genech BRCA1, BRCA2 a podobných.

Vaječník (a vejcovod) patří mezi orgány, které bohužel není možné "hlídat" screeningem. Studie, které testovaly preventivní provádění vaginálního ultrazvuku v kombinaci s vyšetřením krevních tumorových markerů (CA -125) nepřinesly výsledek ve smyslu snížení úmrtnosti na karcinom vaječníku. **Jedinou prevencí tak zůstává včasné odstranění vaječníků, vejcovodů a eventuálně dělohy**. Tato operace pacientku vystaví negativním důsledkům umělého přechodu a její načasování je nutno probrat s lékařem specialistou. Opakovaně byl prokázán příznivý vliv užívání kombinované hormonální antikoncepce na celoživotní snížení rizika rakoviny vaječníku a dělohy. Antikoncepce mírně zvyšuje riziko rakoviny prsu, tento efekt však po vysazení pravděpodobně odeznívá.



Genetické testování a rakovina dělohy

Rakovina výstelky dutiny děložní (endometria) je nejčastější zhoubné onemocnění gynekologických orgánů (mimo karcinomu prsu). Vzniká nejčastěji po menopauze, ale u geneticky zatížených žen vzniká často i výrazně dříve. **Spojitost s mutací v konkrétních rizikových genech je slabší než v případě rakoviny vaječníku** - vyskytuje se asi v 5 % případů. **Nejčastěji se jedná o geny MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2, které jsou spojené s Lynchovým syndromem.** Pro tento syndrom je dále charakteristické vysoké riziko vzniku nádoru zažívacího traktu - zejména tlustého střeva. Pacientky s Lynchovým syndromem sleduje klinický onkolog, který ve spolupráci s onkogynekologem doporučí konkrétní plán kontrol.

Oproti karcinomu vaječníku, který se vzhledem k absenci příznaků často diagnostikuje až v pokročilých stádiích, **se karcinom endometria často projeví již na počátku krvácením.** Pacientky s Lynchovým syndromem by proto měly být důsledně vyšetřovány při každé epizodě nestandardního gynekologického krvácení. **Jedinou reálnou prevencí rozvoje rakoviny dělohy však i zde představuje preventivní operace.** Tuto provádíme po dokončení reprodukčních plánů okolo 40.-45. roku. Riziko rakoviny endometria snižuje užívání kombinované hormonální antikoncepce či zavedení hormonálně aktivního tělíska.

Důsledkem mutací v genech spojených s Lynchovým syndromem je tzv. mikrosatelitová instabilita (MSI). Podobně jako u karcinomu vaječníku i zde platí, že v dnešní době existuje skupina protinádorových léků, jejichž účinnost je významně vyšší při pozitivním výsledku genetického testování. Nazývají se **checkpoint inhibitory** a jejich účinnost je vyjádřena právě u nádorů s prokázanou MSI. Tyto léky - konkrétně pembrolizumab - nejsou v České republice zatím hrazeny z prostředků veřejného pojištění.

Genetické testování a rakovina prsu

Karcinom prsu je nejčastějším typem rakoviny u žen. Rodinná zátěž představuje významný rizikový faktor, a to i v případě, že není nalezena mutace v žádném rizikovém genu. Mezi geny spojené s vyšším rizikem tohoto onemocnění patří BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, CHECK2 a další. **Celoživotní kumulativní riziko rozvoje karcinomu prsu se u mutací genu BRCA1 a 2 pohybuje mezi 50 a 90 %.** Karcinom prsu u mužů je vzácný a v případě jeho výskytu je nutné myslet právě na mutace v těchto genech.

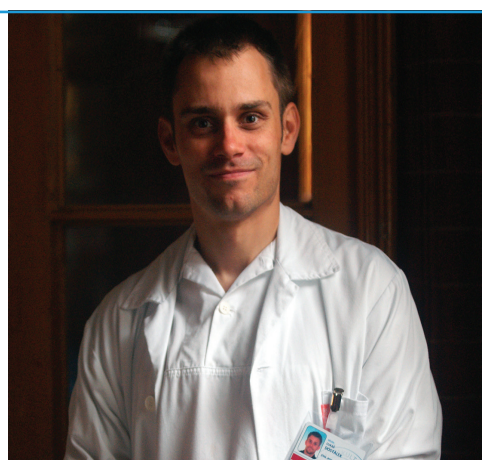
Na rozdíl od rizika karcinomu vaječníku, které se u BRCA mutovaných pacientek oproti běžné populaci zvyšuje až po 35.-40. roce, se riziko karcinomu prsu u těchto žen zvyšuje již od 25. roku. Ženy s mutací v rizikových genech by proto měly být intenzivně sledovány již v mládí. **Screening karcinomu prsu v jejich případě probíhá v půlročních intervalech a podstupují při něm střídavě magnetickou rezonanci a ultrazvuk.** Screeningové vyšetření jsou zaměřena na odhalení karcinomu v časném stadiu. Prognoza takového onemocnění je sice vynikající, ale léčba bývá často náročná a většinou trvá několik let. Tato doba může mladé pacientce výrazně zasáhnout do života a ztížit hledání partnera a zakládání rodiny. **Jedinou metodu přinášející výrazné snížení výskytu a rozvoje karcinomu i zde tak představuje preventivní operace v podobě odstranění obou prsů s možnou chirurgickou rekonstrukcí.**

Závěr

Zhoubné onemocnění spojené s genetickou zátěží, jako je například mutace genů BRCA1 či 2, představuje pouze malý podíl onkologických onemocnění. **Na druhou stranu je možné tyto nádory označit ve velké míře za preventabilní.** Při pečlivém zhodnocení rodinné anamnézy, včasné indikaci genetického vyšetření a provedení preventivní operace je možné převážné části těchto malignit zabránit. Z praxe je zřejmé, že **nejdůležitější krok je ten první - tedy identifikace rizikové pacientky.** V dnešní době je k dispozici celá řada možností, jak se s touto diagnózou vypořádat a proto by žádná pacientka s podezřením na genetickou zátěž neměla s vyšetřením otálet. Měla by včas vyhledat specialistu, který ji poradí a případně nasměruje ke genetickému vyšetření, které jí ve velké většině případů může zachránit život.

AUTOR

Autor se specializuje na léčbu karcinomu děložního hrdla od přednádorových stavů až po systémovou léčbu generalizovaného onemocnění. Pracuje v Onkogynekologickém centru Gynekologicko-porodnické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a je držitelem onkogynekologické atestace a licence pro provádění expertní kolposkopie.



MUDr. Lukáš Dostálek, Ph.D.



www.nadace-hippokrates.cz



www.pacientska-organizace.cz

Vaše dotazy pište na:

info@pacientska-organizace.cz



Najděte si nás na Facebooku a připojte se k naší komunitě: @nadaceHippokrates a @POVeronica



We are a proud member of ENGAGE

ENGAGeO

ESGO | European Network of Gynaecological
Cancer Advocacy Groups

...because we are powerful together