

Dědičnost u nádorů prsu – nová fakta

Hereditary breast cancer – new facts

Doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.¹; MUDr. Michal Vočka, Ph.D.²

¹ Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

² Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Široká dostupnost testování hereditárních vloh pro nádory prsu umožnila v posledních letech pochopit nové souvislosti u genů odhalených již dříve, a využít těchto poznatků jak v prevenci, tak i léčbě. Nadto se rozšířila skupina genů se střední penetrancí, která riziko nádorů prsu také modifikuje, byť v menší míře. V článku tyto novinky diskutujeme.

Klíčová slova: dědičný karcinom prsu, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CDH1*, *CHEK2*, *ATM*

Novotný J, Vočka M. Dědičnost u nádorů prsu – nová fakta. *Onkol Revue* 2022;9(4):333–336.

SUMMARY

Widespread use of genetic testing revealed new aspects of hereditary cancer syndromes as well as identified pathogenic variants of several low and medium penetrance genes that are responsible for the development of breast cancer in significant proportion of their carriers.

Key words: hereditary breast cancer, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CDH1*, *CHEK2*, *ATM*

Novotny J, Vocka M. Hereditary breast cancer – new facts. *Onkol Revue* 2022;9(4):333–336.

ÚVOD

Rozvoj nových sekvenčních technik umožnil v posledních několika letech provádět testování stovek genů u statisíců osob, a díky tomu máme dnes mnohem větší stupeň poznání o hereditárních aspektech nádorových nemocí, karcinom prsu nevyjímaje. Dnes probíhá na většině českých pracovišť klinické genetiky testování sekvenčním panelem CZECANCA (CZEch CAncer paNel for Clinical Application) v1.2, díky němuž obdržíme základní informaci o stavu 22 základních genů (*APC*, *ATM*, *BAP1*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1/2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDK4*, *CDKN2A*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *PALB2*, *PMS1*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C/D*, *RET*, *STK11*, *TP53*, *VHL*). Nadto je možné v přípa-

dě podezření na jiné syndromy vyžádat další analýzy. V režimu statim je výsledek vyšetření exportován do tří měsíců, v případě běžného postupu do šesti měsíců. Jinou strategii zvolili kolegové ve Fakultní nemocnici v Motole, kteří provádějí sekvenaci celého exomu a následně bioinženýrsky analyzují zjištěné alterace.

V současné době je jasná genetická predispozice nalezena přibližně u 6 % pacientek s karcinomem prsu. Další predispoziční geny jsou však stále nalézány, proto lze předpokládat, že toto číslo bude růst. Máme za prokázané, že hlavní predispozičními geny jsou *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*, *BARD1*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D* (**graf 1**). V některých populacích mohou hrát úlohu i jiné geny – *CDH1*, *MSH6* nebo *NBN*.

GENY S VYSOKOU PENETRANCÍ

BRCA1 a BRCA2

Uvedené geny patří mezi nejhojněji studované genové alterace u karcinomu prsu. Gen *BRCA1* (breast cancer 1) je lokalizován na 17. chromosomu, gen *BRCA2* (breast cancer 2) pak na chromosomu 13. Oba, podobně jako další níže uvedené geny, hrají důležitou roli v udržování stability genomu, řízení kontrolních bodů buněčného cyklu a jsou účastny reparací DNA. Každý z nich má více než 30 známých nitrobuněčných partnerů, se kterými může za specifických podmínek interagovat.

Dvě nedávno publikované studie v *The New England Journal of Medicine* potvrdily, že hereditární alterace *BRCA1*

vedou k relativnímu riziku (relative risk, RR) vzniku karcinomu prsu 10,57¹ a 7,62². Pro *BRCA2* platí RR 5,85¹ a 5,23². Ovšem zde je třeba upozornit na velmi důležitý, často přehlížený fakt. K těmto hodnotám, jimž odpovídá celoživotní riziko onemocnění karcinomem prsu 60 % pro populaci s *BRCA1* a 45–50 % pro *BRCA2*, dospějí pouze nosiči tzv. nonsense mutací, tj. mutací, které vedou ke kompletní ztrátě syntézy proteinu *BRCA1* nebo *BRCA2*. Existují však mutace, kterým říkáme missense mutace. Při nich vzniká alespoň částečně funkční protein, proto klinické dopady těchto změn jsou zásadně nižší. Pro tento typ mutací činí riziko onemocnění karcinomem prsu kolem 30 %. Z toho důvodu doporučujeme důkladné čtení zpráv od klinického genetika, aby pacientka např. nebyla stresována sdělením velmi vysoké hodnoty, i když skutečnost může být zásadně příznivější.

Důsledky nálezu patogenních alterací jsou zásadní pro zdravé nosičky i nemocné osoby. Je-li přítomnost alterace v rodině známa, je u zdravých žen doporučeno testování od dosažení plnoletosti. V případě plánovaného těhotenství je možné uvažovat o tzv. preimplantační diagnostice, při níž se z další generace patogenní varianta eliminuje.

Screening je zahajován obvykle u žen ve věku 20–25 let a zahrnuje pozornost věnovanou nejen prsům (vyšetření ultrazvukem 1× ročně střídané s magnetickou rezonancí a mamografií 1× ročně), ale

též gynekologické oblasti (transvaginální ultrazvuk a nádorový marker CA 125 1× za 6 měsíců od 25 let věku). U *BRCA2* navíc přistupuje problematika sepětí se zvýšeným rizikem karcinomu slinivky břišní, nádorů subhepatální oblasti, kožních nádorů, u mužů pak i prostaty. Z tohoto důvodu je ve screeningu doporučeno provádět ultrazvuk břicha a kožní vyšetření 1× ročně, od 40 až 50 let věku mužů nosičů pak vyšetření koncentrace prostatického specifického antigenu (prostate-specific antigen, PSA). Otázkou je, zda screening může být v nějakém věku žen nosiček ukončen, když víme, že mutace v genech *BRCA1/2* predisponují především k nádorům v časném věku. Zdá se, že i po 70 letech věku nosiček je riziko onemocnění přibližně 3× vyšší než riziko onemocnění u žen bez těchto mutací, a proto je screening (byť v mírně nižší intenzitě) opodstatněn.

Bilaterální profylaktická mastektomie je výkon, kterým redukuje riziko vzniku karcinomu prsu přibližně o 90 %, tedy je třeba instruovat nosičky tak, že i po výkonu je potřeba péče a riziko vzniku karcinomu prsu není nulové. Někdy mají nosičky představu 100% ochrany před nádorem, přičemž z vlastní praxe soudního znalce vím, že tato nenaplněná očekávání mohou vést i ke zbytečným soudním sporům. Optimální věk provedení bilaterální profylaktické mastektomie je kolem 30 let věku.

Profylaktická adnexektomie by měla být prováděna kolem 40 let věku u nosi-

ček mutací *BRCA1* a kolem 45 let u nosiček mutací *BRCA2*. Provádění preventivních zákroků dříve je třeba považovat za postup *non lege artis*. Zbytečně navozená předčasná menopauza snižuje kvalitu života nosiček mutací a vede k rozvoji některých civilizačních nemocí.

Chemoprevence je metoda, při které jsou podávány po časově ohraničenou dobu – obvykle pět let – onkologické léky, které mají antiestrogenní působení. Snižováním účinku ženských pohlavních hormonů na buňky prsu dosáhneme snížení rizika vzniku hormonálně dependentního karcinomu prsu až o 55 %. V klinické praxi se používají tamoxifen anebo inhibitory aromatáz. Jejich indikace je v rukou onkologa ve specializovaných poradnách. Zatímco tamoxifen lze použít u všech věkových kategorií nosiček, inhibitory aromatáz jsou určeny jen ženám postmenopauzálním.

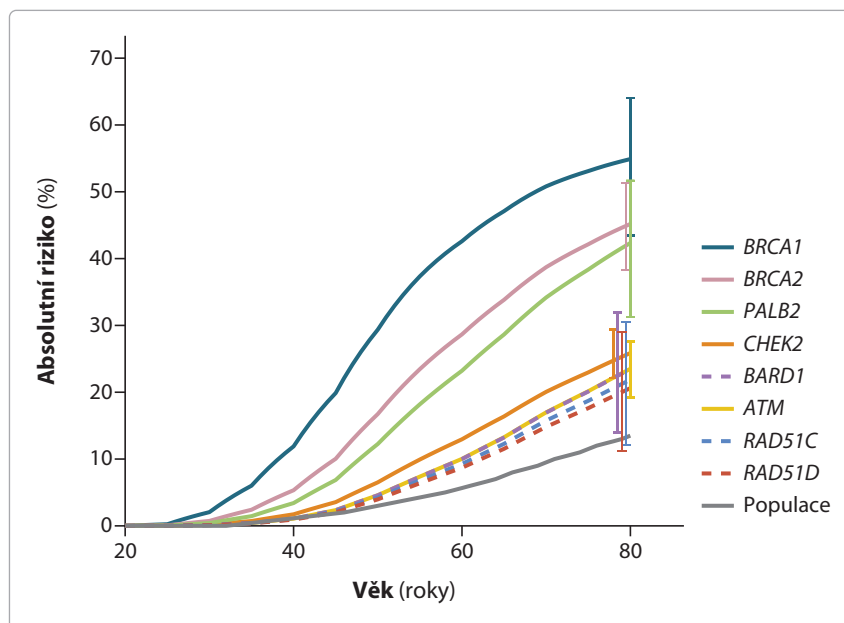
U nemocných nosiček genů *BRCA1/2* modifikujeme léčebné schéma:

- ▶ Operační výkon zvažujeme provést v jedné době na nemocném prsu i provedení kontralaterální preventivní mastektomie.
- ▶ Hormonální léčba upřednostňuje adnexektomií před podáváním analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH), je-li nemocná nad 40 let věku.
- ▶ Chemoterapie a radioterapie se v principu neliší, byť někdy je popisována lepší odpověď na platinové deriváty.
- ▶ Inhibitory poly(ADP-ribóza) polymerázy (poly[ADP-ribose] polymerase, PARP) (např. olaparib) je možné použít jak v pooperační adjuvantní léčbě s cílem snížit riziko vzniku recidivy, tak i v léčbě paliativní.

PALB2

Gen *PALB2* (partner and localizer of *BRCA2*) je poměrně málo znám³, avšak dopady jeho alterací mají prakticky stejnou důležitost jako alterace v genu *BRCA2*. Kóduje protein, který společně s proteinem *BRCA2* a dalšími řídí průběh buněčného cyklu. Recentní publikace ukazují, že RR onemocnění karcinomem prsu činí pro nosičky mutací *PALB2* ve srovnání s rizikem ženy bez zárodečných dispozicí 7,18. Pro mužský karcinom prsu činí toto RR 7,34. U *PALB2* existuje vazba s dalšími dvěma malignitami – karcinomem ovarií na úrovni RR 2,91 a karcinomem pankreatu na hodnotě RR 2,37.

Přepočítání relativního rizika pro karcinom prsu na riziko absolutní ukazuje,



Graf 1 Absolutní riziko onemocnění karcinomem prsu u nosiček patogenních mutací ve studovaných genech v závislosti na čase – analýza více než 113 000 žen

ATM – ATM serine/threonine kinase; BARD1 – *BRCA1* associated RING domain 1; *BRCA1/2* – breast cancer 1/2; CHEK2 – checkpoint kinase 2; *PALB2* – partner and localizer of *BRCA2*; RAD51C – RAD51 paralog C; RAD51D – RAD51 paralog D

Zdroj: upraveno podle citace 1

že během života onemocní 60–70 % žen. Zajímavá je skutečnost (která platí obecněji i u dalších genů), že RR se mění v závislosti na datu narození nosičky. Např. celoživotní riziko predikované pro nosičku mutace *PALB2* narozenou v letech 1930–1940 nepřesahuje 25 %, pro nosičky stejné mutace narozené v letech 1970–1979 již přesahuje 75 %. Z tohoto důvodu je správné diskutovat profylaktickou bilaterální mastektomii jakožto významný primárně preventivní krok. Na druhou stranu riziko pro karcinom ovarií nedosahuje hodnoty, která by jednoznačně hovořila pro provedení profylaktické adnexektomie. Může se diskutovat např. u žen pocházejících z rodin, ve kterých je rodinná anamnéza pro tuto diagnózu silná.

V rámci terapie je možné uvažovat o nasazení inhibitorů PARP.

GENY S NIŽŠÍ PENETRANCÍ

CDH1

Gen *CDH1* (cadherin 1) kóduje protein E-cadherin, jehož funkcí je zprostředkovávat buněčné adheze. Syndrom způsobený mutacemi *CDH1*⁴ byl poprvé popsán na Novém Zélandu v roce 1998 a projevoval se výskytem difuzního karcinomu žaludku v postižených rodinách. Později přibyl poznatek o vztahu mutací tohoto genu k časnému výskytu lobulárního karcinomu prsu u žen, často bilaterálního. Z pohledu karcinomu prsu odesíláme k testování pacientky z rodin, ve kterých nacházíme: a) dva či více případů lobulárního karcinomu prsu ve dvou po sobě jdoucích generacích; b) ženy s bilaterálním invazivním lobulárním karcinomem diagnostikovaným do 70 let věku i bez pozitivní rodinné anamnézy; c) ženy s invazivním lobulárním karcinomem a difuzním karcinomem žaludku i bez pozitivní rodinné anamnézy a oběma chorobami diagnostikovanými do 70 let věku.

Celoživotní riziko onemocnění karcinomem prsu dosahuje u nosiček patogenních mutací v genu *CDH1* až 55 %. Současně je však přítomno až 83 % celoživotní riziko onemocnění karcinomem žaludku, proto jsou základem péče o nosičky těchto mutací nejen screeningové programy od 20 až 25 let věku, ale též nabídky na profylaktickou gastrektomii a bilaterální mastektomii.

CHEK2

Posuzování predispoziční role genu *CHEK2* (checkpoint kinase 2) je velmi obtížné.^{1,2,5} Problém stanovení RR pro různé nádorové typy je dán tím, že:

a) pro mnohé nádory je popsán vztah patogenních změn *CHEK2* a rizika nádorů jen na malých a specifických populacích; b) v řadě studií nebyl vyšetřen celý gen, ale autoři se soustředili na studium analýzy jedné nebo několika málo mutací s rizikem nádorového onemocnění. Díky tomu nemáme přehled o všech možných dopadech mutací v různých částech genu u různých diagnóz.

Gen *CHEK2* kóduje serin-threonin kinázu CHEK2, která je aktivována v přítomnosti genu *ATM* po poškození DNA a účastní se na řízení reparací a buněčného cyklu.

V roce 2021 byly publikovány dvě velké analýzy různých registrů pacientů s karcinomem prsu a dalších testovaných osob, proto se můžeme do určité míry k roli alterací genu *CHEK2* vyjádřit. Celkově totiž bylo analyzováno více než 140 000 osob. Analýza Breast Cancer Association Consortium (BCAC) uvádí RR 2,54, přičemž 80 % patogenních variant tvoří jediná bodová mutace *CHEK2* c.1100delC. Nádory vzniklé na podkladě mutací *CHEK2* jsou častěji s pozitivitou estrogenového receptoru (estrogen receptor pozitivní) a tzv. estrogen receptor negativní – non-triple negativní. Druhá analýza podrobněji studovala jednotlivé alterace *CHEK2* ve vztahu k riziku vzniku rakoviny prsu. Varianty p.Ile157Thr a p.Sr428Phe mají minimální klinický význam s RR 1,3, resp. 1,26. U dalších alterací bylo zaznamenáno RR 2,46, tedy existuje zde velmi dobrá shoda mezi studii. Souhrnně data ukazují, že celoživotní riziko se pohybuje absolutně kolem 25 %, přičemž nádory, na rozdíl od genů *BRCA1* a *BRCA2*, nevznikají tak časně, spíše až od 40 let věku. Profylaktická mastektomie v této výši rizika nemá žádný význam. Je velmi pravděpodobné, že mutace v genu *CHEK2* mírně zvyšují riziko onemocnění kolorektálním karcinomem.

RAD51C a RAD51D

Skupina genů *RAD51* je známa delší dobu jako jedny z genů způsobujících různé formy Fanconioho anemie. Jejich fyziologické varianty se podílejí na reparaci DNA, např. v odpovědi na poškození indikovaným ionizujícím zářením. V posledních letech publikované studie pak našly spojitost se třemi typy nádorů – karcinomem prsu a karcinomem vaječníků a tuby ovarií.⁶

Celoživotní riziko karcinomu prsu se dnes uvádí na 21 % pro *RAD51C* a 20 % pro *RAD51D*. Pohybujeme se tedy lehce nad dvojnásobkem průměrného rizika.

Dosud není popsána žádná specifická charakteristika nádorů vzniklých na podkladě patogenních mutací v těchto dvou genech.

Asociace patogenních variant těchto genů se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu tuby a ovarií je určena na RR 7,55, resp. RR 7,6 pro *RAD51C*, resp. *RAD51D*. Tato relativní rizika lze přepsat do rizik absolutních tak, že 80letá žena má během života pravděpodobnost onemocnění karcinomem ovarií 11 %, resp. 13 % pro *RAD51C*, resp. *RAD51D*.

Uvedené hodnoty pro oba nádory je třeba brát jako hodnoty orientační. Klinický genetik může dále upřesnit genovou penetranci podle charakteru rodinné anamnézy. Např. pro karcinom prsu se může celoživotní riziko pohybovat kolem 44–46 %, pokud je patogenní mutace v uvedených genech doprovázena výskytem dalších dvou karcinomů prsu u příbuzných prvního řádu.

Relativní riziko pro vznik karcinomu prsu neospravedlňuje diskutovat s nosičkami patogenních alterací v *RAD51C* a *RAD51D* bilaterální profylaktickou mastektomii. Naopak chemoprevence je možností, která by měla být využívána.

BARD1

O genu *BARD1* (*BRCA1* associated RING domain 1) toho moc nevíme. Známo je, že tvoří heterodimer s proteinem *BRCA1*, má ubikvitin-ligázovou aktivitu a zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu na 2–3násobek. Zdá se, že mutace v genu *BARD1* nepredisponují pro žádné jiné nádory.

ATM

Gen *ATM* (ATM serine/threonine kinase), je-li patologicky změněn v homozygotní formě, způsobuje syndrom „ataxia teleangiectatica mutated“ (ATM). V heterozygotní formě pak dochází u nosičů mutací ke zvýšení celoživotního rizika vzniku karcinomu prsu na 25–38 %, ovarií na 3 % a pankreatu na 5–10 %.

Z tohoto důvodu je vhodné nosičky mutací zařazovat do screeningových programů. Chirurgické profylaktické výkony nejsou indikovány. Dříve bylo doporučováno vyhnout se ionizujícímu záření, nicméně poslední studie ukazují, že provádění vyšetření a terapie využívající ionizující záření další zvýšení rizika vzniku nádorů u nosičů mutací v heterozygotním stavu, na rozdíl od homozygotů, nepřináší. Syndromu ATM je vhodné se vyhnout tak, že v případě zjištění mutace v heterozygotní formě u jednoho z rodičů bude vyšetřen i rodič druhý.

ZÁVĚR

Z výše uvedených informací můžeme učinit praktické závěry:

1. Riziko genové penetrance není jedno číslo, ale flexibilní hodnota, která je proměnlivá s ohledem na rodinnou anamnézu, věk, typ genetické alterace a další faktory. Individualizovanou hodnotu rizika vzniku karcinomu prsu u probandky určí klinický genetik.
2. Pro ženy se středním rizikem vzniku karcinomu prsu (20–30 %) volíme jako optimální standardní péči screening a k diskusi je chemoprevence.

Profylaktické chirurgické výkony nejsou indikovány.

3. U žen s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu (nosičky většiny patogenních mutací v genech *BRCA1*, *BRCA2* a *PALB2*) se uplatňuje časné zahajovaný intenzivní screening, profylaktické chirurgické výkony i chemoprevence.
4. U žen s patogenními mutacemi, které predisponují ke gynekologickým malignitám, může být individuálně zvážena preventivní adnexektomie kolem 40 let věku.

5. Vybrané hereditární alterace mají přímé terapeutické konsekvence jak na úrovni volby systémové léčby (např. použití PARP inhibitorů, jiné hormonální manipulace apod.), tak i léčby lokoregionální (rozdílný přístup k chirurgické léčbě).
6. Národní standardy specifikující postupy (způsoby vyšetřování, doby zahajování screeningových programů, frekvence a náplně kontrol, chemo-profylaktika apod.) pro jednotlivé genové alterace se připravují a budou k dispozici na adrese www.czecanca.cz.

LITERATURA

1. Breast Cancer Association Consortium. Breast cancer risk genes — association analysis in more than 113,000 Women. *New Engl J Med* 2021;384:428–439.
2. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *New Engl J Med* 2021;384:440–451.
3. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer risks associated with germline *PALB2* pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol* 2019;38:1–14.
4. Blair VR, Mc Leold M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020;21:e386–397.
5. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, et al. *CHEK2* germline variants in cancer predisposition: stalemate rather than checkmate. *Cells* 2020;9:2675–2728.
6. Yang X, Song H, Meng GL, et al. Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in *RAD51C* and *RAD51D*. *J Natl Canc Inst* 2020;112:2–8.