

Genetické poradenství u mužů nosičů mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*

Genetic Counselling in Male Carriers of *BRCA1* and *BRCA2* Gene Mutations

Plevová P.^{1,2}, Hladíková A.¹

¹ Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava

² Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

Souhrn

Mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2* jsou příčinou onemocnění zvaného syndrom hereditárního karcinomu prsu a vaječníků. Onemocnění se dědí autozomálně dominantním způsobem. Pravděpodobnost, že vlohů zdědí, mají obě pohlaví stejné. Fenotypové projevy jsou však rozdílné a pravděpodobnost, že se onemocnění manifestuje, je u mužů výrazně nižší. Ačkoli výsledky mnoha studií nejsou vždy zcela jednoznačné, je za základě současných poznatků prokazatelné, že muži nosiči mutací v *BRCA* genech jsou predisponováni ke zvýšenému riziku vzniku nádorů prsu, prostaty, pankreatu a žaludku ve srovnání s obecnou populací. Vzhledem k dnes již rutinně prováděnému prediktivnímu testování zdravých osob v rodinách s mutací *BRCA* genů jsou tyto výsledky zohledňovány a pacientům jsou nabízeny screeningové programy s cílem co nejčasnějšího záchytu případného nádorového onemocnění.

Klíčová slova

gen *BRCA1* – gen *BRCA2* – mutace – muž – karcinom prostaty – karcinom pankreatu – kolorektální karcinom – karcinom žaludku

Summary

BRCA1 and *BRCA2* gene mutations cause hereditary breast and ovarian cancer syndrome. The disease has autosomal dominant mode of inheritance, and both genders have the same probability of inheriting the trait. However, the phenotype is different in males and females, and the risk of cancer is significantly lower in males. Although the results of some studies are conflicting, it has been clearly shown that male *BRCA* mutation carriers are predisposed to an increased risk of breast, prostate, pancreas and stomach cancer when compared to the general population. With respect to the routinely performed predictive testing of healthy persons in families with *BRCA* gene mutations, results of these studies are taken into consideration. Screening programs are offered to the patients with the goal of early detection of cancer.

Key words

BRCA1 gene – *BRCA2* gene – mutation – male carrier – prostate cancer – pancreatic cancer – colorectal cancer – gastric cancer

Práce byla podpořena projektem ESF Operačním programem Vzdělávání pro konkurenceschopnost CZ.1.07/2.3.00/20.0040.

This study was supported by the Education for Competitiveness OP project: CZ.1.07/2.3.00/20.0040.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.

Oddělení lékařské genetiky

Fakultní nemocnice Ostrava

tř. 17. listopadu 1790

708 52 Ostrava 8

e-mail: pavlina.plevova@volny.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 5. 2012

Přijato/Accepted: 26. 5. 2012

Úvod

Mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2* jsou příčinou onemocnění zvaného syndrom hereditárního karcinomu prsu a vaječníků [1,2]. Oba geny jsou součástí mechanismu oprav zlomů dvouvláknové DNA, kontroly buněčného dělení a spolupodílejí se na regulaci transkripce a remodelace chromatinu [3]. Zárodečné mutace v těchto genech představují pro příslušné osoby zvýšené riziko vzniku nádorových onemocnění, a to nejen prsu a vaječníků, ale i dalších orgánů. Onemocnění se dědí autozomálně dominantním způsobem. Pravděpodobnost, že vloh u zdědí, tedy mají obě pohlaví stejné. Fenotypové projevy jsou však rozdílné, neboť funkce *BRCA* genů je pravděpodobně nejstěžejnější v tkáňných podléhajících regulaci pohlavními hormony [4]. Je jednoznačně prokázáno, že zárodečné mutace v *BRCA* genech jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu a ovaríí u žen. Výsledky studií týkajících se rizika vzniku nádorových onemocnění u žen s mutacemi v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* v jiných lokalizacích nejsou zcela jednoznačné [5]. Přestože riziko nosičství mutace v *BRCA* genech je stejné pro muže i pro ženy, pravděpodobnost, že se onemocnění manifestuje, je u mužů výrazně nižší. S ohledem na plánování preventivních opatření u mužů nosičů zárodečných mutací v *BRCA* genech jsou důležité výsledky studií, které zkoumají rizika vzniku nádorových onemocnění v různých lokalizacích u těchto mužů. V následujícím přehledu se pokoušíme o shrnutí jejich výsledků.

Karcinom prsu

Sporadický karcinom prsu u mužů je poměrně vzácným onemocněním. Rizikové faktory zahrnují kromě genetických příčin změny v poměru estrogenů a testosteronu, expozici radiačnímu záření, profesijní rizika a životní styl [6]. Podíl nádorů prsu vzniklých na pokladě mutací *BRCA* genů u mužů se v různých studiích a populacích významně liší. Obecně je vyšší v populacích, v nichž se vyskytují zakladatelské („founder“) mutace [5,7,8]. Například 40 % mužů s karcinomem prsu diagnostikovaným na Islandu během posledních 40 let 20. století neslo pato-

genní mutaci v genu *BRCA2* [7]. Naproti tomu v etnicky smíšených populacích Evropy a USA byla v 90. letech 20. století frekvence mnohem nižší, kolem 4 % [9]. Nelze samozřejmě vyloučit, že v populacích bez výskytu zakladatelských mutací mohla být frekvence výskytu mutací podhodnocená, neboť senzitivita nejběžněji používaných screeningových testů k detekci mutací v *BRCA* genech se pohybovala mezi 70 a 80 % [10]. Novější studie udávají záchyt vyšší. V naší populaci byla mutace v *BRCA* genech zachycena u 28,6 % testovaných mužů s nádorem prsu, přičemž 7,1 % mužů neslo mutaci v genu *BRCA1* a 21,4 % v genu *BRCA2* [11]. V čínské populaci byla mutace v genu *BRCA2* zjištěna u 20 % mužů s karcinomem prsu [12]. Ve všech studiích je častější záchyt mutací v genu *BRCA2* než *BRCA1* [9–12]. Je samozřejmě pravděpodobné, že další případy nádorů prsu mohou souviset s mutacemi jiných genů, které nejsou běžně vyšetřovány. Byla například popsána patogenní mutace v genu *PALB2* u non-*BRCA* muže s karcinomem prsu [13]. Nádorová onemocnění prsu u mužů s mutací v genu *BRCA2* vykazovala agresivnější fenotyp v porovnání s nádory prsu u mužů bez mutace, byla charakterizována negativitou exprese progesteronových receptorů a pozitivitou *Her-2-Neu* [14].

Také v klinických studiích bývá s výskytem mužského karcinomu prsu asociováno nosičství mutace v genu *BRCA2* častěji nebo výhradně [15,16]. Přesto celoživotní kumulativní riziko vzniku karcinomu prsu u mužů nosičů mutace v genu *BRCA1* bylo popsáno jako 5,8% při relativním riziku 58,2 [17] a u nosičů mutace v genu *BRCA2* 6–7% oproti 0,1% riziku pro běžnou mužskou populaci [15,18]. Jejich riziko tedy odpovídá běžnému sporadickému riziku vzniku karcinomu prsu u ženy.

Karcinom prostaty

Výsledky studií z 90. let 20. století ukázaly, že nosičství patogenní mutace jak v genu *BRCA1*, tak v genu *BRCA2* je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prostaty asi 3–5násobně oproti běžné populaci [15,19–25]. Struewing et al shledali vyšší riziko spojené s nosičstvím mutace v genu *BRCA1* než *BRCA2*

(celoživotní riziko 39 vs 10 %) [21], avšak jimi stanovené riziko pro nosiče *BRCA1* mutací je ve světle dalších studií příliš nadhodnocené. Riziko u nosičů mutací v genu *BRCA2* je uváděno mezi 10 a 20 % [22,25].

Studie založené na detekci závažných patogenních mutací v *BRCA* genech v neselektovaných skupinách Židů Ashkenazi s karcinomem prostaty však pro zvýšené riziko vzniku karcinomu prostaty nesvědčily [26–29] a další dvě klinické studie sledující výskyt nádorových onemocnění u mužů s *BRCA* mutacemi dospěly ke stejnému závěru [17,30], ačkoli v jedné z nich bylo nosičství *BRCA1* mutace spojeno s vyšším rizikem vzniku karcinomu prostaty u mužů mladších 65 let (RR 1,82) [30].

Další studie jak v populaci Ashkenazi Židů, tak v jiných populacích prokázaly, že pouze nosičství mutace v genu *BRCA2* je spojeno se signifikantně vyšším rizikem vzniku karcinomu prostaty [22,25,31–37]. Agalliu et al označují toto riziko za trojnásobné [35], Moran et al za šestnásobné [37]. Na základě těchto studií se karcinom prostaty u mužů s mutací genu *BRCA2* vyskytuje v mladším věku, je častěji agresivnější a je spojen s horší prognózou, s vyšším rizikem rekurence a horším přežíváním [33–36,38,39]. Mitra et al stanovili relativní riziko vzniku karcinomu prostaty u nosičů mutací v genu *BRCA1* na 1,82 [34]. V dosud probíhající prospektivní studii je prozatím karcinom prostaty detekován s dvojnásobnou incidencí u pacientů s *BRCA1/BRCA2* mutací oproti kontrolní skupině, výskyt onemocnění je stejný u pacientů s mutací genu *BRCA1* i *BRCA2* [40]. V nejnovější studii, v níž byl přímou sekvenací vyšetřen gen *BRCA1* u 913 pacientů s karcinomem prostaty, byla zjištěna 0,45% frekvence patogenních mutací v tomto genu, což odpovídá relativnímu riziku 3,75 [41].

Z výše uvedeného je patrné, že výsledky různých studií jsou poměrně rozporuplné, nicméně v každém případě celoživotní riziko vzniku karcinomu prostaty u nosičů mutací genů *BRCA1* a *BRCA2* kolem 10–20 % je reálné a opravňuje k provádění screeningových opatření.

Karcinom pankreatu

Většina studií zaměřených na asociaci mutací *BRCA* genů s rizikem vzniku karcinomu pankreatu prokázala zvýšené riziko rozvoje karcinomu pankreatu u nositelů *BRCA* mutací s relativním rizikem 2,26–5,9 oproti obecné populaci [5,17,22,25,30,32,42,43], a to u mutací genu *BRCA1* [17,30,32,42] i *BRCA2* [22,32,42,43]. Většina uvedených studií nerozlišovala riziko mezi muži a ženami [17,22,30,32,42,43]. Asperen et al stanovili celoživotní kumulativní riziko vzniku karcinomu pankreatu u mužů s mutací v genu *BRCA2* na 6,9 %. Brose et al odhadli v relativně velkém souboru 483 pacientů/tek s mutacemi genu *BRCA1* kumulativní celoživotní riziko na 3,6 %, tedy 3× vyšší než běžné populační riziko, které je odhadováno na 1,3 % (RR 2,8) [17]. Moran et al zjistili zvýšené riziko pouze pro nosiče mutací v genu *BRCA2* obojího pohlaví s relativním rizikem 4,1 [37]. V holandské studii, která zahrnovala 303 nosičů mutací v genu *BRCA2*, bylo pozorováno šestnásobné zvýšení rizika karcinomu pankreatu bez ohledu na to, zda se onemocnění vyskytlo ve věku nižším, nebo vyšším než 65 let [25]. Vysoké riziko se však týkalo pouze mužů [25].

Lowery et al popsali soubor 15 osob (5 mužů a 10 žen) s adenokarcinomem pankreatu, přičemž čtyři byli nosiči mutace v genu *BRCA1* a jedenáct neslo mutaci v genu *BRCA2* [44]. Mezi 211 rodinnými příslušníky obojího pohlaví Ashkenazi židovských žen s karcinomem prsu a současně rodinnou anamnézou karcinomu pankreatu byla zárodečná mutace genů *BRCA1/BRCA2* nalezena ve 14,2 %, z nich 14 (47 %) neslo mutaci v genu *BRCA1* a 16 (53 %) neslo mutaci v genu *BRCA2* [45].

V neselektovaných skupinách pacientů s karcinomem pankreatu byla zjištěna prevalence závažných mutací genu *BRCA2* 17,2–27 % [46–48].

Karcinom pankreatu se tedy může vyskytnout v souvislosti s mutací obou genů, nosičství mutace v genu *BRCA2* je spojeno s vyšší pravděpodobností vzniku tohoto onemocnění.

Kolorektální karcinom

V roce 1994 uveřejnilo „Breast Cancer Linkage Consortium“ výsledky studie,

v níž je riziko vzniku kolorektálního karcinomu u nosičů mutací v genu *BRCA1* signifikantně zvýšené (RR 4,11) na rozdíl od rizika u nosičů mutací v genu *BRCA2* (RR 1,43) [22]. V jiné studii bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku nádoru kolorekta u příbuzných (obou pohlaví) žen s mutací genu *BRCA2* (RR 2,57), nikoli však *BRCA1* [43].

Brose et al stanovili celoživotní kumulativní riziko vzniku kolorektálního karcinomu u nosičů/nosiček mutace v genu *BRCA1* na 11 % [17], tedy dvojnásobné oproti běžnému populačnímu riziku, které je 5,6 %. Thompson a Easton [30] pozorovali dvojnásobné zvýšení rizika vzniku karcinomu coli (RR 2,03), ale statisticky signifikantní snížení rizika karcinomu rekta (RR 0,23) v populaci nosičů/ček *BRCA1* mutací oproti obecné populaci. Pokud byl brán v úvahu výskyt rekta karcinomu i karcinomu coli, nebylo pozorováno statisticky signifikantní zvýšení rizika při srovnání skupiny nositelů *BRCA1* mutace a skupiny jedinců bez mutace (RR 1,25). Nebylo pozorováno zvýšení rizika vzniku kolorektálního karcinomu u mužů (RR 0,93) [30].

Také další studie nenalezly statisticky významnou asociaci mezi *BRCA1* i *BRCA2* mutacemi a rizikem vzniku kolorektálního karcinomu [16,21,22,25,37,49,50], riziko v těchto studiích není odlišeno pro muže a ženy. Asperen et al [25] zjistili vyšší riziko kolorektálního karcinomu nosičů i nosiček ve věku mladším 65 let.

Lze tedy shrnout, že většina studií neprokázala, že by nosičství mutace v *BRCA* genech bylo spojeno se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu kolorekta, ale výsledky studií nejsou zcela jednoznačné. Údaje o výskytu karcinomu kolorekta u nosičů mutací v *BRCA* genech v ČR nejsou dostupné. Vzhledem k relativně vysoké incidenci sporadického karcinomu kolorekta v naší populaci je zapotřebí navrhnout nosičům mutace preventivní screening.

Karcinom žaludku

V několika studiích bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku karcinomu žaludku u nosičů *BRCA* mutací s relativním rizikem 2,59–6,9, vyšší riziko bylo pozorováno v rodinách s mutací genu *BRCA1* [17,32,43], studie nerozlišovaly rizika mezi pohlavími. Moran et al popsali

relativní riziko 2,9 pro karcinom jícnu a 2,4 pro karcinom žaludku u osob obojího pohlaví s mutací genu *BRCA1*, u nosičů mutací v genu *BRCA2* zvýšené riziko těchto onemocnění pozorováno nebylo [37]. Naopak v jiné studii byla popsána vyšší prevalence u obojího pohlaví pouze v rodinách s mutací v genu *BRCA2* oproti běžné populaci [16,22]. Jindy nebylo u mužů s mutací v genu *BRCA2* ani u osob obojího pohlaví s mutací genu *BRCA1* zjištěno vyšší riziko vzniku karcinomu žaludku [25,30].

Je zde nutné zdůraznit, že rizikovými faktory pro vznik karcinomu žaludku obecně jsou kouření a infekce *Helicobacter pylori*, a je možné, že nosičství mutace v *BRCA* genech snižuje odolnost žaludeční sliznice vůči těmto faktorům.

Hematologické malignity

Dvě epidemiologické studie zjistily zvýšené riziko rozvoje leukemie u jedinců s vysokou pravděpodobností nosičství *BRCA1* a *BRCA2* mutací s relativním rizikem 2,31–2,6 pro osoby obojího pohlaví [43,51]. Jiné studie vyšší riziko hematologických malignit neprokázaly u osob s mutací genu *BRCA1* [30] ani *BRCA2* [22,25].

Maligní melanom

Ve třech studiích týkajících se rizika maligního melanomu u nosičů *BRCA2* mutací bylo zjištěno relativní riziko 2,3–2,6 [22,43,51]. V jiných studiích bylo zjištěno signifikantně nižší riziko vzniku melanomu [16] nebo riziko nezvýšené v souvislosti s mutacemi genu *BRCA1* [30] nebo *BRCA2* [25]. V souboru 92 pacientů obojího pohlaví z populace Ashkenazi Židů s kožním maligním melanomem nebyla detekována žádná ze tří zakladatelských Ashkenazi mutací (dvou v genu *BRCA1* a jedné v genu *BRCA2*) [52].

Nosičství mutace v genu *BRCA2* bylo u obojího pohlaví spojeno s relativním rizikem 99,4 pro vznik uveálního melanomu [37]. Naproti tomu v souboru 385 pacientů s melanomem uvey nebyla detekována žádná mutace v genu *BRCA2* [53].

Laryngeální karcinom

Bylo popsáno zvýšené riziko vzniku laryngeálního karcinomu u nosičů mu-

tací *BRCA1* i *BRCA2* genu obojího pohlaví (RR 2,26–7,67) [15,54]. V jiné studii zvýšené riziko nebylo zjištěno u nosičů mutací genu *BRCA1* [30] a *BRCA2* [19].

Žlučník a žlučové cesty, primární nádory jater

Ve studii „Breast Cancer Linkage Consortium“ bylo popsáno zvýšené riziko vzniku karcinomu žlučníku a žlučových cest u osob s *BRCA2* mutací (RR 4,97) [22]. V dalších studiích však nebylo zjištěno zvýšené riziko tohoto onemocnění [15,25,30,43].

Zvýšené riziko nádorového onemocnění jater bylo zjištěno ve třech studiích u osob s *BRCA1* [32] a *BRCA2* mutací [22,25], přičemž však histopatologicky byly jako primární nádorová onemocnění potvrzeny pouze některé případy, mohlo se tedy jednat o metastatické onemocnění. Relativní riziko bylo stanoveno na 4,18 [19]. Jindy bylo riziko tohoto onemocnění nezávýšené u osob s mutací genu *BRCA1* [30].

Duplicitní nádorová onemocnění

Zatímco u žen nosiček mutací v *BRCA* genech jsou duplicitní nádorová onemocnění relativně častá, ať již v podobě bilaterálního karcinomu prsu, karcinomu prsu a ovarií nebo vzácněji jiné kombinace nádorových onemocnění [55], u mužů se jedná o anekdotické popisy případů s duplicitním nádorovým onemocněním. Byl popsán například současný výskyt karcinomu prostaty a kolorekta [55] a karcinomu prostaty a prsu [56].

Doporučená preventivní opatření

Ačkoli výsledky mnoha studií nejsou zcela jednoznačné, je na základě současných poznatků prokazatelné, že muži nosiči mutací v *BRCA* genech jsou predisponováni ke zvýšenému riziku vzniku nádorů prsu, prostaty, pankreatu a žaludku ve srovnání s obecnou populací. Vzhledem k dnes již rutinně prováděnému prediktivnímu testování zdravých osob v rodinách s mutací *BRCA* genů jsou tyto výsledky zohledňovány a jsou pacientům nabízeny screeningové programy s cílem co nejdříve záchytu případného nádorového onemocnění.

Karcinom prsu

Je doporučováno samovyšetřování prsů, **ultrazvukové vyšetření prsů 1× ročně od 30 let a u mužů s gynekologickými screeningovými mamografiemi po 40. roce věku** [57–59]. Účinnost screeningové mamografie u mužů byla prokázána [60]. Je zde také důležité poučení pacienta o tom, aby v případě abnormálního nálezu v prsu nevyčkával a nechal se co nejdříve odborně vyšetřit, neboť nepoučený jedinec může případnou rezistenci v prsu považovat spíše za nezhoubný lipom než za zhoubné nádorové onemocnění prsu.

Přestože nádorové onemocnění prsu u mužů jsou častěji pozorována u nosičů mutací genu *BRCA2*, tato onemocnění se vyskytují i v souvislosti s mutacemi genu *BRCA1* a prozatím nejsou klinická data natolik validní, aby bylo možné doporučit sledování jen určité selektované skupiny pacientů.

Karcinom prostaty

Většina studií potvrdila, že zejména nosiči mutací v genu *BRCA2* jsou vysoce rizikovou skupinou pro rozvoj karcinomu prostaty, a screeningový program by tedy měl být tomuto přizpůsoben [5]. V našich platných standardech pro péči o pacienty s mutacemi *BRCA1/2* genů doporučujeme **urologické vyšetření včetně digitálního vyšetření prostaty rektálně a PSA 1× ročně od 45 let věku** [57]. Tato doporučení jsou v souladu s doporučeními platnými v zahraničí [5,61,62]. Ačkoli by se zvýšené riziko mělo týkat podle většiny studií především mužů s mutací genu *BRCA2*, tato skutečnost není prozatím zohledňována a doporučení ke screeningu se týká všech mužů bez ohledu na to, ve kterém genu mutaci nesou. Tato opatrnost je podporována výsledky dvou nejnovějších studií, které prokazují zvýšené riziko i u nosičů mutací v genu *BRCA1* [40,41].

Vyšetření PSA v rámci screeningu karcinomu prostaty je široce diskutováno, neboť je relativně často falešně pozitivní a přínos ve smyslu snížení mortality není jednoznačný [40].

Muži by měli být informováni o omezeních, výhodách a rizicích screeningového programu.

V současnosti probíhá první mezinárodní multicentrická studie IMPACT (Identification of Men with a genetic predisposition to Prostate Cancer: Targeted screening in *BRCA1/2* mutation carriers and controls) zaměřená na screening karcinomu prostaty u mužů se známou genetickou predispozicí k tomuto onemocnění. Do studie je zařazeno 300 mužů, z nichž 89 mužů s mutací genu *BRCA1*, 116 mužů s mutací genu *BRCA2* a 95 kontrol. Její předběžné výsledky ukazují, že pozitivní prediktivní hodnota vyšetření PSA je 47,6 %, tj. poměrně vysoká. Během prvních 33 měsíců bylo diagnostikováno 11 případů karcinomu prostaty, z nichž devět bylo u nosičů mutací v *BRCA* genech a dva v kontrolní skupině (rozdíl byl statisticky významný). Výsledky svědčí pro smyslnost doporučeného screeningu pomocí PSA u mužů nosičů mutací v *BRCA* genech [40].

Karcinom pankreatu

Mohammed et al 2008 přehledně shrnuje doporučení pro osoby s vysokým rizikem vzniku karcinomu pankreatu. Prozatím není známa spolehlivá screeningová metoda, která by byla dostatečně senzitivní a specifická pro screening asymptomatické obecné populace za účelem detekce karcinomu pankreatu. Intenzivní sledování je obecně doporučováno pouze u vysoce rizikové populace jedinců, kteří mají pozitivní rodinnou anamnézu s více případy karcinomu pankreatu, u jedinců z rodin se syndromem maligního melanomu nebo osoby s Peutz-Jeghersovým syndromem. Optimální screeningová metoda však neexistuje [5,63–65].

U asymptomatických **vysoce rizikových** pacientů je doporučováno **endoskopické ultrazvukové vyšetření každým rokem jako screeningové vyšetření se začátkem o 10 let dříve než byla stanovena diagnóza karcinomu pankreatu u rodinného příslušníka nebo od věku 50 let** [5,63–66]. V případě abnormálního výsledku se doporučuje provést vyšetření ERCP. Pokud je pacient symptomatický nebo má pozitivní anamnézu pankreatitidy, abúzu alkoholu nebo cholelithiázy, tedy faktorů, které mohou ovlivňovat nálezy při endosko-

pickém ultrazvukovém vyšetření, mělo by být provedeno **ERCP jako přídatné vyšetření k endoskopickému ultrazvuku**. Totální pankreatektomie by měla být zvažena při histologickém nálezů podezřelém z neoplazie či podezřelých nálezů detekovaných ERCP [5,64,65].

Americká gastroenterologická společnost doporučuje spirální CT jako iniciační screeningové vyšetření. V případě, že je výsledek CT nálezů nedignostický, měl by být proveden endoskopický ultrazvuk a vyšetření sérové hladiny CA 19–9 [63]. Zvýšení záhytu onemocnění ve skupině vysoce rizikových jedinců lze dosáhnout, pokud se **vyšetření CA 19–9** ve spojitosti s endoskopickým ultrazvukem provádí v jednorozných intervalech. Parker et al [64] navrhovali vyšetření hladiny CA 19–9 a endoskopický ultrazvuk v jednorozných intervalech jako primární screeningové vyšetření. Pokud má pacient hladinu CA 19–9 vyšší než 37 U/mL nebo byl zjištěn dramatický vzestup během jednoho roku, je indikováno ERCP [5].

Je otázkou, zda při reálném riziku vzniku karcinomu pankreatu přibližně 2,5–5 % lze osoby s mutací *BRCA* genů považovat za vysoce rizikovou skupinu. Dle našeho názoru se jedná spíše o **skupinu se středním rizikem** a každoroční endoskopické sledování lze považovat spíše za traumatizující pro pacienta nepřiměřené riziku vzniku onemocnění, stejně tak screeningové vyšetřování pankreatu pomocí CT nelze považovat za úměrné riziku vzniku onemocnění, pokud vezmeme v úvahu radiační zátěž. Dosavadní doporučení zahrnují **klasické ultrazvukové vyšetření a stanovení markru CA19–9** [57]. Senzitivita klasického ultrazvukového vyšetření pro záhyt karcinomu pankreatu je nízká. Je otázkou, zda **nezvážit zařazení endoskopického ultrazvuku pankreatu například ve dvou až tříletých intervalech od 50 let věku**.

Byla popsána kazuistika muže, nosiče mutace v genu *BRCA2*, s adenokarcinodem pankreatu, u něhož došlo k dosažení kompletní remise po přidání cisplatinu ke standardní monochemoterapii gemcitabinem, jež byla bez efektu. Byla vyslovena hypotéza, že nosičství mutace v genu *BRCA2* by mohlo být pří-

nou dramatického účinku léčby, neboť v obecné populaci přidání cisplatinu ke gemcitabinu nevede k prodloužení přežívání pacientů. Bylo doporučeno zvažít testování *BRCA* genů, pokud pacient s karcinodem pankreatu pochází z etnické skupiny s výskytem zakladatelských („founder“) mutací [67]. Jedná se o anekdotickou kazuistiku a je zapotřebí dalších studií, zda se nejednalo o náhodné pozorování.

Karcinom žaludku

Dle platných doporučení by měli být muži nosiči *BRCA* mutací **sledování gastrokopicky od 45. roku věku v intervalu tři roky** [57]. Zásadní je upozornění pacientů, aby se vyhýbali tabákovému kouři, dodržovali zásady správné výživy a aby byla v začátcích léčena „pre maligní“ stadia, jako je Barrettův jícen, atrofická gastritis nebo infekce a kolonizace *Helicobacter pylori* [5,68].

Kolorektální karcinom

V zahraničí se v současnosti v preventivní péči o nosiče *BRCA1/BRCA2* mutací doporučuje informovat je o možném zvýšeném riziku kolorektálního karcinomu s doporučením, aby dodržovali screeningové programy doporučené pro běžnou populaci [5]. V ČR je vysoké populační riziko karcinomu kolorekta a incidence nádorů kolorekta u nosičů *BRCA* mutací není známa, proto bylo doporučeno [57] provádět **test na okultní krvácení do stolice (pokud možno kvantitativní stanovení, které je citlivější) od 40 let ročně a koloskopické vyšetření jednou za tři roky od 45 let**. Zda je možné tato doporučení upravit a event. navrhnout pouze populační screening, musí být předmětem další studie.

Závěr

Z výše uvedeného vyplývá, že u mužů nosičů mutací v *BRCA* genech bylo skutečně zvýšené riziko potvrzeno pro karcinom prsu, prostaty, pankreatu a žaludku. U ostatních onemocnění zvýšené riziko buď nebylo potvrzeno (kolorektální karcinom), nebo se jedná o výsledky pouze malého počtu studií (hematologické malignity, laryngeální karcinom, karcinom žlučníku a žlučových cest, primární nádorová onemocnění jater). Údaje vět-

šinou pocházejí ze zahraniční literatury, v české populaci nosičů mutací v *BRCA* genech prozatím nebyla provedena studie, která by zjišťovala rizika jednotlivých typů nádorových onemocnění, a nelze tedy vyloučit určitá specifika v naší populaci. V každém případě je však zapotřebí zdůraznit, že přestože rizika vzniku těchto onemocnění jsou zvýšená oproti běžnému populačnímu riziku, s výjimkou karcinomu prostaty se jedná o onemocnění relativně méně častá a riziko vzniku každého z těchto onemocnění se pohybuje pod 10 %. Tedy v žádném případě nedosahuje vysokých rizik platných pro ženy, u nichž je riziko vzniku karcinomu prsu 58–85 % (nosičky mutace v genu *BRCA1*), resp. 40–85 % (nosičky mutace v genu *BRCA2*) a karcinomu ovarií 27–66 % (nosičky mutace v genu *BRCA1*), resp. 11–37 % (nosičky mutace v genu *BRCA2*) [10,17,19,30,69–74].

Celoživotní kumulativní riziko všech nádorů pro muže s mutací genu *BRCA1* bylo stanoveno na 30–32 % [22,43] a genu *BRCA2* na 38,9 % [43]. V jiné studii Thompson a Easton nezjistili u mužů s mutacemi genu *BRCA1* zvýšené celkové riziko všech nádorových onemocnění oproti běžnému populačnímu riziku (RR 1,05 pro muže ve věku pod 65 let a 0,85 pro muže nad 65 let) [30].

Přes uvedená rizika tedy většina mužů nosičů mutací v *BRCA* genech nikdy nádorovým onemocněním ne onemocní a tuto skutečnost je zapotřebí vzít v úvahu při poradenství a pacientům z těchto rodin ji zdůraznit, aby byli ušetřeni nadměrné psychické traumatizace. Je také nutné vzít v úvahu, že primární motivací mužů k vyhledání genetického testování je spíše zájem o stanovení rizika pro své potomky, zejména dcery, než obavy o jejich vlastní zdravotní rizika [75,76].

Navzdory těmto skutečnostem je nutné muže nosiče mutací v *BRCA* genech informovat o zvýšeném riziku uvedených onemocnění a měly by jim být nabídnuty preventivní screeningové programy. Měli by být seznámeni s důležitostí samovyšetřování a s možnými příznaky, které mohou být projevem nádorového onemocnění. Podstatnou součástí poradenství je i poučení o důleži-

tosti vedení zdravého životního stylu, včetně zdravé životosprávy, dostatečné fyzické aktivity a vyvarování se kouření a nadměrnému dlouhodobému stresu. Tyto faktory mohou mít podstatný modifikující vliv ovlivňující manifestaci onemocnění.

Literatura

- Macháčková E, Plevová P, Lukešová M et al. Genetická predispozice ke vzniku maligního nádoru prsu. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 48–54.
- Foretová L. Genetické vyšetření a klinické sledování u dědičného syndromu nádorů prsu a vaječníků. *Onkologická Péče* 2007; 2: 3–5.
- Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002; 108(2): 171–182.
- Mote PA, Leary JA, Avery KA et al. Germ-line mutations in BRCA1 or BRCA2 in the normal breast are associated with altered expression of estrogen-responsive proteins and the predominance of progesterone receptor A. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39(3): 236–248.
- Mohamad HB, Apffelstaedt JP. Counseling for male BRCA mutation carriers: a review. *Breast* 2008; 17(5): 441–450.
- Johansen Tåber KA, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep* 2010; 24(5): 1115–1120.
- Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997; 60(5): 1079–1084.
- Rahman N, Stratton MR. The genetics of breast cancer susceptibility. *Annu Rev Genet* 1998; 32: 95–121.
- Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 1997; 60(2): 313–319.
- Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 676–689.
- Lukešová M, Macháčková E, Vašíčková P. Výsledky testování BRCA1 a BRCA2 genů v molekulárně genetické laboratoři Masarykova onkologického ústavu. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): S55–S62.
- Kwong A, Wong CH, Suen DT et al. Accuracy of BRCA1/2 mutation prediction models for different ethnicities and genders: experience in a southern Chinese cohort. *World J Surg* 2012; 36(4): 702–713.
- Adank MA, van Mil SE, Gille JJ et al. PALB2 analysis in BRCA2-like families. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(2): 357–362.
- Ottini L, Silvestri V, Rizzolo P et al. Clinical and pathologic characteristics of BRCA-positive and BRCA-negative male breast cancer patients: results from a collaborative multicenter study in Italy. *Breast Cancer Res Treat* 2012. In press.
- Easton D, Steele L, Fields P et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12e13. *Am J Hum Genet* 1997; 61(1): 120–128.
- Schlebusch CM, Dreyer G, Sluiter MD et al. Cancer prevalence in 129 breast-ovarian cancer families tested for BRCA1 and BRCA2 mutations. *S Afr Med J* 2010; 100(2): 113–117.
- Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1365–1372.
- Thompson D, Easton D. Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68(2): 410–419.
- Ford D, Easton DF, Bishop DT et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994; 343(8899): 692–695.
- Sigurdsson S, Thorlacius S, Tomasson J et al. BRCA2 mutation in Icelandic prostate cancer patients. *J Mol Med* 1997; 75(10): 758–761.
- Struwing JP, Hartge P, Wacholder S et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336(20): 1401–1408.
- Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(15): 1310–1316.
- Foulkes WD, Brunet JS, Warner E et al. The importance of a family history of breast cancer in predicting the presence of a BRCA mutation. *Am J Hum Genet* 1999; 65(6): 1776–1779.
- Warner E, Foulkes W, Goodwin P et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14): 1241–1247.
- van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005; 42(9): 711–719.
- Lehrer S, Fodor F, Stock RG et al. Absence of 185delAG mutation of the BRCA1 gene and 6174delT mutation of the BRCA2 gene in Ashkenazi Jewish men with prostate cancer. *Br J Cancer* 1998; 78(6): 771–773.
- Nastuik KL, Mansukhani M, Terry MB et al. Common mutations in BRCA1 and BRCA2 do not contribute to early prostate cancer in Jewish men. *Prostate* 1999; 40(3): 172–177.
- Hubert A, Peretz T, Manor O et al. The Jewish Ashkenazi founder mutations in the BRCA1/BRCA2 genes are not found at an increased frequency in Ashkenazi patients with prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1999; 65(3): 921–924.
- Vazina A, Baniel J, Yaacobi Y et al. The rate of the founder Jewish mutations in BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer patients in Israel. *Br J Cancer* 2000; 83(4): 463–466.
- Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1358–1365.
- Kirchhoff T, Kauff N, Kolachana P et al. BRCA mutations and the risk of prostate and colorectal cancer in Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 2003; 73(5): 246.
- Lorenzo Bermejo J, Hemminki K. Risk of cancer at sites other than the breast in Swedish families eligible for BRCA1 or BRCA2 mutation testing. *Ann Oncol* 2004; 15(12): 1834–1841.
- Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(12): 929–935.
- Mitra A, Fisher C, Foster CS et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer* 2008; 98(2): 502–507.
- Agalliu I, Gern R, Leanza S et al. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15(3): 1112–1120.
- Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16(7): 2115–2121.
- Moran A, O'Hara C, Khan S et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* 2012; 11(2): 235–242.
- Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2008; 99(2): 371–374.
- Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res* 2011; 4(7): 1002–1010.
- Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int* 2011; 107(1): 28–39.
- Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012. In press.
- Shih HA, Nathanson KL, Seal S et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families with multiple primary cancers. *Clin Cancer Res* 2000; 6(11): 4259–4254.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68(3): 700–710.
- Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 2011; 16(10): 1397–1402.
- Stadler ZK, Salo-Mullen E, Patil SM et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer. *Cancer* 2012; 118(2): 493–499.
- Goggins M, Schutte M, Lu J et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res* 1996; 56(23): 5360–5364.
- Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(3): 214–221.
- Murphy KM, Brune KA, Griffin C et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res* 2002; 62(13): 3789–3793.
- Niell BL, Rennett G, Bonner JD et al. BRCA1 and BRCA2 founder mutations and the risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(1): 15–21.
- Kirchhoff T, Satagopan J, Kauff N et al. Frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected Ashkenazi Jewish patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(1): 68–70.
- Evans HS, Lewis CM, Robinson D et al. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *Br J Cancer* 2001; 84(3): 435–440.
- Kadouri L, Temper M, Grenader T et al. Absence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations in cutaneous malignant melanoma patients of Ashkenazi origin. *Fam Cancer* 2009; 8(1): 29–32.
- Hearle N, Damato BE, Humphreys J et al. Contribution of germline mutations in BRCA2, P16(INK4A), P14(ARF) and P15 to uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(2): 458–462.
- Jaworowska E, Tarnowska K, Lubiński J et al. Clinical characteristics of laryngeal cancer in BRCA-1 mutation carriers. *Anticancer Res* 2009; 29(7): 2703–2705.
- Al-Mulla F, Bland JM, Serratt D et al. Age-dependent penetrance of different germline mutations in the BRCA1 gene. *J Clin Pathol* 2009; 62(4): 350–356.
- Panchal S, Shachar O, O'Malley F et al. Breast cancer in a BRCA2 mutation carrier with a history of prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(10): 604–607.
- Plevová P, Novotný J, Foretová L et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovaria. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S8–S11.
- Daly M. NCCN. Practice guidelines: genetics/familial high-risk cancer screening. *Oncol* 1999; 13(11A): 161–182.
- Munn S. When should men undergo mammography? *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(6): 1419–1420.
- Brenner RJ, Weitzel JN, Hansen N et al. Screening-detected breast cancer in a man with BRCA2 mutation: case report. *Radiol* 2004; 230(2): 553–555.
- Villers A, Rébillard X, Soulié M et al. Prostate cancer screening. *Prog Urol* 2003; 13(2): 209–214.

62. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53(1): 27–43.
63. Hruban RH, Canto MI, Yeo CJ. Prevention of pancreatic cancer and strategies for management of familial pancreatic cancer. *Dig Dis* 2001; 19(1): 76–84.
64. Canto MI, Goggins M, Hruban RH et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(6): 766–781.
65. Brentnall TA. Cancer surveillance of patients from familial pancreatic cancer kindreds. *Med Clin North Am* 2000; 84(3): 707–718.
66. American gastroenterological association medical position statement: epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999; 117(6): 1463–1484.
67. Sonnenblick A, Kadouri L, Appelbaum L et al. Complete remission, in BRCA2 mutation carrier with metastatic pancreatic adenocarcinoma, treated with cisplatin based therapy. *Cancer Biol Ther* 2011; 12(3): 165–168.
68. Layke JC, Lopez PP. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. *Am Fam Phys* 2004; 69(5): 1133–1140.
69. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 60(3): 496–504.
70. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2000; 83(10): 1301–1308.
71. Satagopan JM, Offit K, Foulkes W et al. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(5): 467–473.
72. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117–1130.
73. King MC, Marks JH, Mandell JB. New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302(5645): 643–646.
74. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT et al. Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(24): 1874–1878.
75. Evans DG, Binchy A, Shenton A et al. Comparison of proactive and usual approaches to offering predictive testing for BRCA1/2 mutations in unaffected relatives. *Clin Genet* 2009; 75(2): 124–132.
76. McAllister MF, Evans DG, Ormiston W et al. Men in breast cancer families: a preliminary qualitative study of awareness and experience. *J Med Genet* 1998; 35(9): 739–744.