

UNIVERZITA PARDUBICE
Fakulta chemicko – technologická
Katedra biologicko-biochemických věd

Vyšetření BRCA1 a BRCA2 genů u mužů

Petra Březíková

Bakalářská práce

2018

UNIVERSITY OF PARDUBICE

Faculty of Chemical Technology

Department of Biological and Biochemical Sciences

Genetic Testing of BRCA1 and BRCA2 in Male Population

Petra Březíková

Bachelor thesis

2018

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2017/2018

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Petra Březíková**
Osobní číslo: **C14521**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Vyšetření BRCA1 a BRCA2 genů u mužů**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Zpracování zásad testování mutací BRCA1 a BRCA2 genu u mužské populace, jeho přínos a rozdílná interpretace výsledků ve srovnání s nálezem mutací u žen. Student by měl prokázat orientaci v dané tematice.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**

Katedra biologických a biochemických věd

Konzultant bakalářské práce: **RNDr. Renata Dvořáková**

Katedra porodní asistence a zdravotně sociální práce

Datum zadání bakalářské práce: **27. listopadu 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díly podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění předpisů a směrnicích Univerzity Pardubice č. 9/2012 bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 29.6. 2018

Petra Březíková

Poděkování:

Tímto bych chtěla poděkovat své vedoucí bakalářské práce paní Mgr. Lucii Stříbrné, Ph.D. za ochotu a cenné rady, které mi poskytovala během psaní této práce. Děkuji také své rodině za podporu v průběhu studia.

ANOTACE

Bakalářská práce pojednává o mutacích genů BRCA1 a BRCA2. Tyto geny se podílejí na opravách poškozené DNA každodenními vlivy. V případě mutací těchto genů je jedinec ohrožen zvýšeným rizikem výskytu karcinomu. Práce je zaměřena zejména na manifestaci u mužů, dále na srovnání výskytu onemocnění s ženami, prevenci, laboratorní vyšetření a léčbu.

KLÍČOVÁ SLOVA

gen BRCA1, gen BRCA2, karcinom prostaty, karcinom prsu, karcinom kolorekta, DNA

TITLE

Genetic Testing of BRCA1 and BRCA2 in Male Population

ANNOTATION

The bachelor thesis deals with mutations BRCA1 and BRCA2. These genes participate in the repairs of damaged DNA. If they mutate, there is an increased risk of developing cancerous diseases. The thesis is focused especially on manifestation in men, a comparison of the incidence of diseases with women, prevention, laboratory testing and treatment.

KEYWORDS

gene BRCA1, gene BRCA2, prostate cancer, breast cancer, colorectal cancer, DNA

Obsah

Obsah	8
Seznam obrázků a příloh	10
Seznam zkratk a značek	11
Terminologie.....	13
Úvod	16
1 BReast CANcer geny.....	17
1.1 BRCA1 gen	17
1.2 BRCA2 gen	18
1.3 Genetické mutace	18
1.1.1 Substitute.....	19
1.1.2 Inzerce.....	20
1.1.3 Delece	20
1.4 Dědičnost.....	21
2 Manifestace u mužů.....	23
2.1 Karcinom prsu	23
2.2 Karcinom prostaty	24
2.3 Karcinom pankreatu	24
2.4 Karcinom žaludku	25
2.5 Kolorektální karcinom	25
2.6 Maligní melanom	26
2.7 Hematologické malignity	26
2.8 Laryngeální karcinom	27
2.9 Žlučník, žlučové cesty a primární nádory jater	27
3 Manifestace u žen	28
3.1 Karcinom prsu	28
3.1.1 Rizikové faktory	29
3.2 Karcinom vaječníku	30
3.3 Selekční kritéria a doporučení k vyšetření	30
3.1.2 Familiární formy	30
3.1.3 Sporadické formy.....	30
4 Prevence.....	31
4.1 Algoritmus genetického testování a vyšetření	31
4.2 Prevence u mužů	32
4.2.1 Prevence karcinomu prsu u mužů.....	32

4.2.2	Prevence karcinomu prostaty	32
4.2.3	Prevence karcinomu pankreatu	33
4.2.4	Prevence karcinomu žaludku	33
4.2.5	Prevence kolorektálního karcinomu	33
4.3	Chirurgická prevence	34
4.3.1	Profylaktická bilaterální mastektomie	34
4.3.2	Profylaktická salpingo-oophorektomie	35
4.4	Nechirurgické možnosti prevence	35
4.4.1	Chemoprevence	35
4.4.2	Životní styl	36
4.4.3	Screening	36
5	Laboratorní vyšetření	37
5.1	Polymerázová řetězová reakce	37
5.1.1	Denaturace DNA	37
5.1.2	Nasednutí primerů	37
5.1.3	Syntéza DNA	38
5.2	Doporučené vyšetřovací metody	38
5.2.1	Metoda přímého sekvenování DNA (DS)	39
5.2.2	Test zkrácených proteinů	40
5.2.3	Polymorfismus konformace jednoduchých řetězců (SSCP)	40
5.2.4	Heteroduplexní analýza (HA)	40
5.2.5	Analýza tání s vysokým rozlišením (HRM)	41
5.2.6	Denaturační gradientová gelová elektroforéza (DGGE)	41
5.2.7	Metoda chemického štěpení (CCM)	42
6	Léčba	43
6.1.1	Chirurgická léčba	43
6.1.2	Operace s kurativním záměrem	44
6.1.3	Paliativní léčba	44
6.1.4	Cytoreduktivní chirurgie	44
7	Závěr	46
8	Seznam citované literatury	47
	Přílohy	52

Seznam obrázků a příloh

Obrázek 1 Ukázka lokalizace genů BRCA1 a BRCA2 na chromozomech	17
Obrázek 2 Porovnání genů BRCA1 a BRCA2.....	18
Obrázek 3 Rodina s vysokou pravděpodobností hereditárního syndromu nádorů prsu	19
Obrázek 4 Rodina se dvěma případy nádoru prsu ve vyšším věku	19
Obrázek 5 Inzerce chromozomu.....	20
Obrázek 6 Delece chromozomu	20
Obrázek 7 Ukázka možného přenosu BRCA mutace.....	21
Obrázek 8 Porovnání karcinomu T3 a T4	24
Obrázek 9 Ukázka stádií polypů.....	26
Obrázek 10 Stádia rakoviny prsu	29
Obrázek 11 Časové trendy v incidenci a mortalitě kolorektálního karcinomu v ČR.....	34
Obrázek 12 Polymerázová řetězová reakce.....	38
Obrázek 13 Sangerova metoda v manuálním provedení	39
Obrázek 14 Heteroduplexní analýza	41
Tabulka 1 Pravděpodobnost onemocnění zdravého nosiče mutací genů BRCA1/2	22
Tabulka 2 Doporučené dispenzární schéma pro zdravého muže – nosiče mutací genů BRCA1/2	32
Tabulka 3 Prognostické faktory související s pacientem, nádorem a léčbou	43
Příloha 1 Příbalová informace pro uživatele	52

Seznam zkratek a značek

A-T	Ataxia-telangiectasia nebo také Syndrom Louis-Barové
BRCA1	BReast CAncer 1
BRCA2	BReast CAncer2
BRC repeat	Série aminokyselinových opakování v BRCA2 genu
BRCT	Doména nacházející se na C konci BRCA1 genu
CA19-9	Carbohydrate antigen 19-9, nádorový marker
CCM	Metoda chemického štěpení
cDNA	Komplementární deoxyribonukleová kyselina
CHEK2	Checkpoint kinase 2
COC	Kombinovaná hormonální antikoncepce
Cys	Cystein
ddNTP	2',3-Dideoxyribonukleosidtrifosfát
DGGE	Denaturační gradientová gelová elektroforéza
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
dNTP	Deoxyribonukleosidtrifosfát
DS	Metoda přímého sekvenování
EMQN	European Molecular Genetics Quality Network
GIT	Gastrointestinální trakt
GNRH	Gonadotropní hormon či Gonadotropin
HA	Heteroduplexní analýza
His	Histidin
HST	Hormonální substituční léčba
HRM	Analýza tání s vysokým rozlišením
LH	Luteotropní hormon či lutropin
MCF-7	Buněčná linie rakoviny prsu izolovaná v roce 1970
mRNA	Messenger ribonukleová kyselina
NBS1	Nibrin
NGS	Next generation sequencing

P53	Protein P53, který je kódovaný TP53
PALB2	Protein PALB2, který je nezbytný pro udržení integrity genomu
PCR	Polymerázová řetězová reakce
PM	Profylaktická mastektomie
PO	Profylaktická salpingo-oophorectomie
PSA	Prostatický specifický antigen
RAD 50	DNA opravující protein
RAD 51	Enzym, který koordinuje rekombinaci
RING	Really interesting New Gene
RNA	Ribonukleová kyselina
SSCP	Polymorfismus konformace jednoduchých řetězců
STK11	Serine/Threonine Kinase 11
TOKS	Test okultního krvácení do stolice

Terminologie

Amplifikace: zmnožení počtu kopií příslušného úseku, amplifikuje se například DNA, jejichž kopie slouží pro další vyšetření

Anemie: onemocnění, které se vyznačuje nedostatkem krevního barviva hemoglobinu a červených krvinek

Apoptóza: zánik buňky, liší se od její nekrózy tím, že není doprovázena zánětlivou reakcí

Benigní hyperplazie prostaty: nezhoubné zvětšení prostaty

Bilaterální: oboustranný

Biopsie: vyšetření odebraného vzorku živého lidského orgánu nebo tkáně

Denaturace: změna vlastností látek (hlavně fyzikálních a fyziologických) vedoucí k pozměnění nebo ztrátě jejich přirozených funkcí

Diabetes mellitus: onemocnění, jež je způsobeno nejčastěji nedostatkem inzulínu nebo jeho malou účinností, nazýváno také jako cukrovka či úplavice cukrová

Eliminace: vyloučení, odstranění

Endoskopie: vyšetřovací metoda, která se využívá se k prohlédnutí vnitřních dutých orgánů a tělesných dutin

Exon: část genu eukaryotických buněk, která obsahuje vlastní dědičnou informaci

Expozice: vystavení, například vystavení rentgenovému záření

Fenotypový projev: vzhled či vlastnost jedince, která je pozorovatelná, vzniká výsledkem jeho dědičných vloh genotypu a působením prostředí

Gelová elektroforéza: separační a analyzační metoda vhodná pro makromolekuly, jež se pohybují v závislosti na jejich velikosti, uspořádání či náboji v gelu

Gen: základní jednotka dědičné informace uložená v chromozomu, je tvořená úsekem DNA

Genom: soubor všech struktur nesoucí genetickou informaci konkrétního organismu

Gynekomastie: zvětšení prsních žláz u mužů, které vzniká například kvůli hormonální nerovnováze

Helicobacter pylori: bakterie, která kolonizuje v žaludeční sliznici

Heteroduplex: útvar, který vzniká spojením dvou jednořetězcových vláken DNA, která pocházejí ze dvou odlišných molekul

Homoduplex: útvar, který vzniká spojením dvou jednořetězcových vláken DNA, pocházejících z totožné molekuly

Hysterektomie: chirurgické odstranění dělohy

Cholelitiáza: onemocnění způsobené tvorbou a přítomností žlučových kamenů ve žlučových cestách a žlučníku

Incidence: počet nových případů dané nemoci ve vybrané populaci za určité časové období

Interakce: vzájemné působení například léčiv v organismu

Kolorektum: tlusté střevo spolu s konečníkem

Laryng: hrtan

Leukémie: zhoubné onemocnění krve, u kterého dochází v kostní dřeni k bujení a hromadění zejména nezralých vývojových fází bílých krvinek

Maligní melanom: nádorové onemocnění kůže, jež vychází z nekontrolovatelného množení pigmentových kožních buněk

Maligní: zhoubný

Medián: statistická charakteristika, která dělí statistický soubor na dvě stejně početné části, u statistických souborů se používá místo aritmetického průměru

Mutace: změna genetické informace na úrovni DNA, zasahuje buď geny, nebo celé chromozomy

Oophorektomie: chirurgické odstranění vaječníků

Osteoporóza: onemocnění charakterizované úbytkem kostní hmoty, tzv. řídnutí kostní tkáně

Ovaria: vaječníky

Paliativní: zmírňující obtíže a bolest, ale neléčící vlastní podstatu choroby

Palpace: vyšetření pohmatem

Pankreas: slinivka břišní

Primer: malá molekula potřebná k zahájení syntézy makromolekuly

Per rectum: vyšetření prstem zavedeným do konečníku

Predispozice: skutečnost nebo stav, který usnadňuje vznik určité nemoci, či úrazu

Proliferace: označení pro bujení, růst či novotvoření

Replikace: proces zdvojení DNA

Resekce: chirurgické odstranění části orgánu

Retrakce: stažení, či zkrácení

Senzitivita: citlivost, či vnímavost

Symptom: příznak nemoci

Terminátor: úsek DNA fungující jako regulační oblast pro ukončení přepisu jedné transkripční jednotky

Transkripce: proces, při kterém je genetická informace uložená v pořadí bází v DNA je přepisována do komplementárního řetězce RNA

Translace: „překlad“ genetické informace uložené v mRNA při tvorbě zcela určité bílkoviny, jejichž podoba z této informace vychází

Tumorsupresorové geny: produkty těchto genů regulují buněčné dělení, to může mít za následek maligní zvrhnutí buňky

Ulcerace: vznik vředu

Unilaterální: jednostranný [67]

Úvod

Cílem této práce je seznámení s problematikou dědičného onemocnění, které je zapříčiněno mutacemi genů BRCA1 a BRCA2 u mužů. Asi 5 % až 10 % nádorových onemocnění u mužů může být způsobeno dědičnou dispozicí. Mutace genu BReast CAncer 1 a BReast CAncer 2 zvyšují riziko vzniku nádoru prsu, vaječníku, prostaty, žaludku, žlučových cest, pankreatu ale i kolorekta. Jedná se o poměrně velké geny a každá genová rodina může mít svou individuální mutaci.

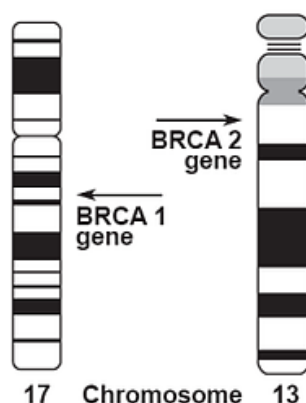
Práce se zabývá přehledem uvedených genů a jejich mutacemi. Dále podává ucelený pohled do oblastí manifestace onemocnění u mužů, srovnání výskytu onemocnění u žen, do laboratorního testování, prevence a léčby.

1 BReast CAncer geny

V roce 1994 a 1995 byly objeveny tumor supresorové geny BRCA1 a BRCA2, jejichž mutace může zvyšovat riziko vzniku nádorových onemocnění [1].

BRCA1 je gen lokalizovaný na dlouhém raménku chromozomu 17, kóduje protein o velikosti 1863 aminokyselin a má 22 exonů. Gen BRCA2 je umístěn na dlouhém raménku chromozomu 13, kóduje protein o velikosti 3418 aminokyselin a má 27 kódujících exonů (viz Obrázek 1). Oba proteiny hrají velkou roli při reparaci DNA, poškozenou každodenními vlivy vnějšího prostředí. Na poškození se podílí především UV záření, gama záření, působení volných radikálů a chemických látek. Geny se podílejí také na regulaci buněčného cyklu a spolu s tím na udržování stability genomu [2, 16].

Jejich poškození může způsobovat hromadění mutačních změn uvnitř buňky a může vést až k jejímu maligní zvrhnutí [12].



Obrázek 1 Ukázka lokalizace genů BRCA1 a BRCA2 na chromozomech; Převzato z: [6]

1.1 BRCA1 gen

Na N a C-konci BRCA1 se nalézají nejdůležitější části. Je to RING finger doména a BRCT doména.

RING doména se nachází na N-konci a její název je zkratkou anglického slova “really interesting new gene“. Tuto doménu tvoří Cys₃-His-Cys₄, na kterou se váží zinečnaté ionty, které stabilizují toto složení. Podle struktury ji řadíme mezi sferoproteiny, jádro tvoří tři provazce β -skládaného listu. RING doména je místem pro vzájemnou interakci s dalšími proteiny.

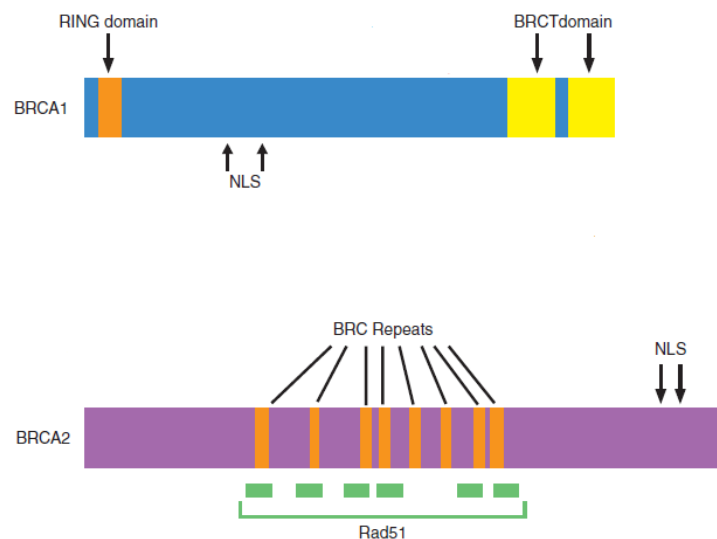
Na C-konci jsou dvě BRCT domény, které jsou tvořeny vždy třemi α -šroubovicemi, které obklopují čtyři β -skládané listy.

BRCA1 se především podílí na opravách zlomů genomové DNA. Do dalších funkcí řadíme: regulaci transkripce, regulaci apoptózy (buněčné smrti) a buněčného cyklu [7, 8, 9].

1.2 BRCA2 gen

Nejdůležitějším úsekem tohoto genu je 8 částí, které tvoří 30-80 aminokyselinových opakování. Nazývají se BRC repeats (viz Obrázek 2) [11].

BRCA2 se uplatňuje při opravách zlomů dvouvláknové DNA, a to prostřednictvím regulace rekombinázy RAD51. Ta se váže mezi úseky BRC repeats, a tím je umožněn vstup RAD51 do jádra v místě poškození DNA. Pro opravu DNA homologní rekombinace je nezbytná tato vazba, tj. BRCA2-RAD51. Buňky s absencí proteinu BRCA2 mají sníženou schopnost reparační dvouřetězcových zlomů a vykazují tak zvýšenou citlivost k poškození DNA [14,16].



Obrázek 2 Porovnání genů BRCA1 a BRCA2; Převzato z: [10]

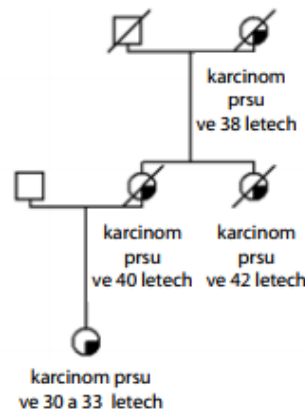
1.3 Genetické mutace

Termín mutace vystihuje jakékoli změny v sekvenci DNA, přičemž mohou být na úrovni jednotlivých bází nebo v celých částech chromozomů. Postupným procesem změn (mutací) v genomu vzniká nádorové onemocnění.

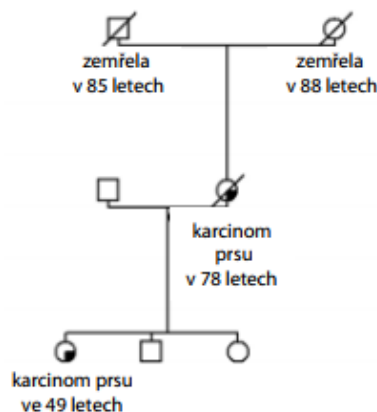
Genetické změny lze dělit hned podle několika kritérií. Například podle okolností jejich vzniku na spontánní a indukované. Podle místa – úrovně, na kterém genetickou informaci ovlivňují, se dělí na genomové, chromozomové a genové. Z pohledu typu postižených buněk dělíme mutace na gametické, ty jsou dědičné na potomky a somatické neboli buněčné [5, 16].

1.1.1 Substitute

Záměny bází, tzv. substitute nukleotidů jsou nejčastější genetickou variací. Představují asi 90 % množství všech detekovaných variant v DNA sekvenci. Převážná většina substitucí jsou polymorfní varianty, bez jakéhokoli fenotypového projevu. Frekvence běžných záměn v lidské DNA se pohybuje kolem jedné substitute na tisíc bází. Mohou se však vyskytovat varianty s neznámým klinickým účinkem zkráceně UV–„Unknown Variants“ (viz Obrázek 3 a Obrázek 4), ty způsobují tzv. „nonsense“ substitute. Jsou patogenní a způsobují v místě záměny vznik terminačního kodonu. Často však záměna báze vede ke změně pouze jedné aminokyseliny, která je kódovaná daným tripletem. Tudíž je sporné, zda vůbec zvyšují riziko onemocnění [15].



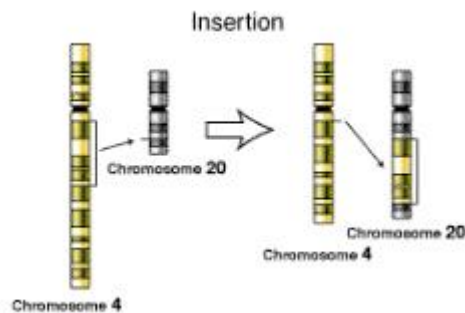
Obrázek 3 Rodina s vysokou pravděpodobností hereditárního syndromu nádorů prsu. Zjištěna pouze varianta s neznámým klinickým účinkem (UV) v genu BRCA1; Převzato z: [15]



Obrázek 4 Rodina se dvěma případy nádoru prsu ve vyšším věku. Při testování byla nalezena varianta s neznámým klinickým účinkem v genu BRCA2. Dle anamnézy tudíž není evidentní, že by se muselo jednat o dědičnou příčinu onemocnění. Příčinou mohla být i dlouhodobější substituční hormonální léčba u probandky a vysoký věk její matky; Převzato z: [15]

1.1.2 Inzerce

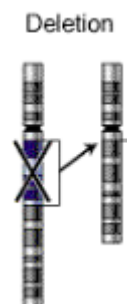
Za jednoznačně patogenní mutaci v těchto genech jsou inzerce (viz Obrázek 5) – dochází minimálně ke třem zlomům a vyštěpená část chromozomu se začlení do jiného chromozomu.



Obrázek 5 Inzerce chromozomu; Převzato z: [5]

1.1.3 Delece

Další patogenní mutací mohou být delece (viz Obrázek 6), kdy část chromozomu úplně chybí.



Obrázek 6 Delece chromozomu; Převzato z: [5]

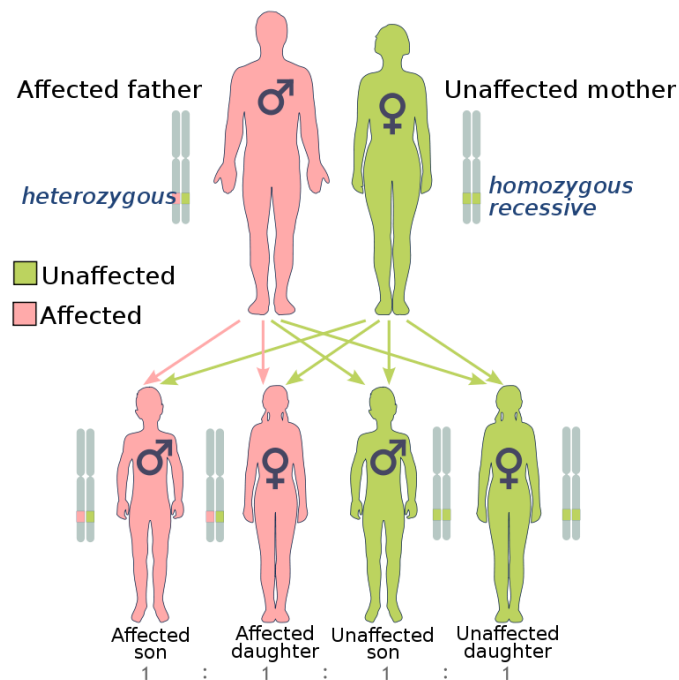
Obě tyto mutace způsobují posun čtecího rámce (frameshift) a předčasné ukončení translace. Kvůli tomu se vytvoří zkrácený a nefunkční protein.

Předpokládaná populační frekvence mutací v genech BRCA1/2 se uvádí okolo 1/800 až 1/1000 pro každý gen. I přes podrobné metody testování ani při použití NGS (Next - Generation Sequencing) nelze genetické testování považovat za 100% a je možné, že některé typy mutací není možné zachytit. Senzitivita testování by se mohla pohybovat okolo 95 – 99 %. Ve všech laboratořích, kde se provádí testování BRCA1/2 genů pro klinické účely je nutné, aby využívaly pravidelně sledovanou kvalitu testování pomocí systému mezinárodních kontrol kvality [1].

1.4 Dědičnost

Nejdůležitějším důvodem testování těchto genů je možnost preventivních zásahů u zdravých nosičů/nosiček a včasná minimalizace rizika onemocnění, které se dědí autosomálně dominantním způsobem (viz Obrázek 7). Přenašeč má 50 % šanci, že mutaci přeneše na potomka, bez ohledu na to, zda je to syn nebo dcera. Fenotypové projevy jsou však rozdílné. Důvodem je pravděpodobně nejzásadnější funkce BRCA genů právě ve tkáních, které podléhají regulaci pohlavními hormony [3, 4].

Pravděpodobnosti celoživotního rizika manifestace onemocnění u nosičů mutací v BRCA genech jsou uvedeny v Tabulce 1.



Obrázek 7 Ukázka možného přenosu BRCA mutace, která se dědí autosomálně dominantním způsobem;

Převzato z: [6]

Tabulka 1 Pravděpodobnost onemocnění zdravého nosiče mutací genů BRCA1/2

(vyjádřeno stupněm celoživotního rizika onemocnění nebo relativní mírou incidence proti běžné populaci);

Převzato z: [2]

Nosič mutace genu BRCA1		Nosič mutace genu BRCA2	
Karcinom prsu do 40 let	19 %	Karcinom prsu	50 - 90 %
Karcinom prsu do 70 let	50 - 90 %	Karcinom vaječníků	27 %
Metachronní karcinom prsu	37 - 52 %	Karcinom žlučníku a žlučových cest	RR = 4,97
Karcinom vaječníků	26 - 80 %	Karcinom slinivky břišní	RR = 3,51
Kolorektální karcinom	RR = 4,11	Karcinom žaludku	RR = 2,59
Karcinom prostaty	RR = 3,33	Karcinom prostaty	RR = 4,65
		Maligní melanom	RR = 2,58
*RR = relativní riziko		Karcinom prsu u muže	6%

2 Manifestace u mužů

Na základě současných studií je prokázáno, že nosiči mutací v BRCA genech mají větší predispozice k tvorbě nádoru prsu, prostaty, pankreatu a žaludku ve srovnání s obecnou populací. Jedná se však o onemocnění s malým rizikem, je menší než 10 %. Tuto skutečnost musí lékař vzít v úvahu a u vyšetřovaných mužů ji zdůraznit, aby nedocházelo k zbytečné traumatizaci. U mužů by primární motivací vyšetření měl být zájem o stanovení rizika pro své potomky, zejména dcery, u nichž je riziko výskytu rakoviny daleko vyšší. Rodinám s mutací v těchto genech jsou nabízeny screeningové programy s cílem co nejčasnějšího zachytu případného nádorového onemocnění [3].

Na rozdíl od žen, které mají větší riziko karcinomu s mutací genu BRCA1, BRCA2 je rizikovější gen pro muže [18].

U žen jsou celkem častá duplicitní nádorová onemocnění, například nádor prsu a ovarií. U mužů se jedná o velmi ojedinělé případy. Příkladem může být současný výskyt karcinomu prostaty a kolorekta, nebo karcinomu prsu a prostaty [3].

2.1 Karcinom prsu

Karcinom prsu u mužů je poměrně vzácným onemocněním, činí asi 1 % všech rakovin u mužské populace. Celoživotní riziko tohoto onemocnění u nosičů mutace v BRCA2 je přibližně 80 až 100krát vyšší než u běžné populace. Nicméně mutace BRCA2 tvoří asi 15 % všech karcinomů prsu u mužů a v různých populacích se významně liší. Vyšší je v populacích, kde se vyskytují tzv. „founder“, neboli zakladatelské mutace. Příkladem může být studie na Islandu, kde v posledních 40 ti letech 20. století neslo 40 % mužů s karcinomem prsu mutaci BRCA2. V eticky smíšených populacích jak v Evropě, tak v USA byla tato frekvence nižší, činila asi jen 4 %.

Rizikové faktory, které se mohou také podílet na vzniku rakoviny prsu u mužů, jsou: změny v poměru estrogenů a testosteronu, profesionální rizika, životní styl a expozice radiačnímu záření [3, 18].

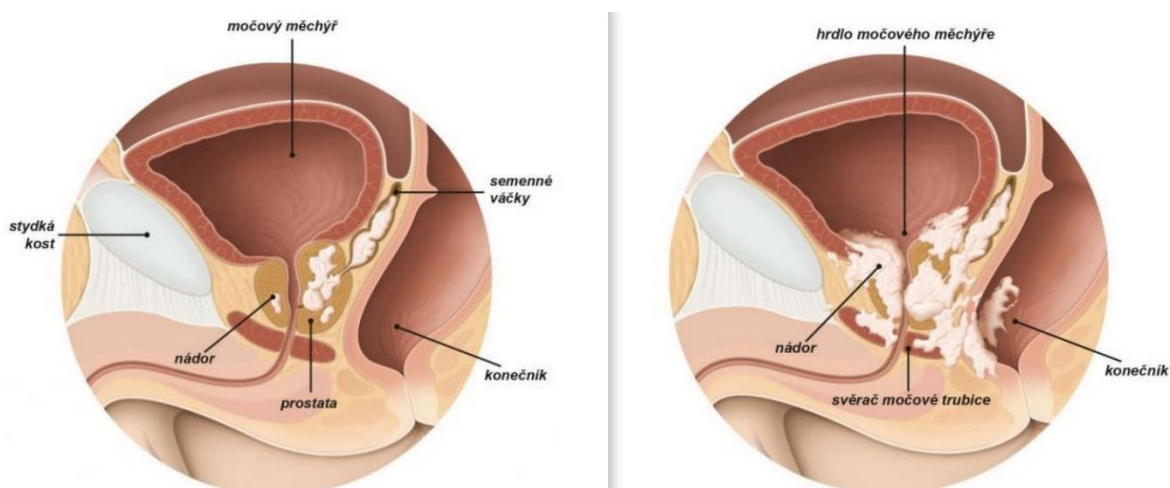
Obecně platí, že muži s pokročilejším stádiem rakoviny prsu, než ženy, mají horší prognózu. Klinickými příznaky jsou nejčastěji jednostranná nebolestivá resistance prsu lokalizovaná pod prsním dvorcem. Další změny mohou postihovat bradavky. Například retrakce – smršťování, lokální bolest, krvácení, ulcerace – vznik vředu a výtok [19].

2.2 Karcinom prostaty

V České republice je karcinom prostaty třetí nejčastější příčinou úmrtí u mužů. Celosvětově představuje každý desátý nádor u mužů a má stále rostoucí trend [20].

Problémem častého úmrtí je fakt, že pacient v počátečních stádiích většinou nemá žádné obtíže a bolesti. Nespecifickým markerem je PSA, což je bílkovina produkovaná buňkami prostaty, která se může objevovat v moči. Její hladina ale nebývá zvýšená pouze u karcinomu, ale i u jiných onemocnění prostaty jako je například zánět, či benigní hyperplazie. V pokročilých stádiích může pacient mít obtíže s častým močením, ojediněle se může vyskytovat krev v moči [21]. Podle TNM klasifikace nádorů je na Obrázku 8 porovnání tumoru T3 a T4.

Nosiči s mutací v BRCA genech mají zvýšené riziko vzniku karcinomu prostaty oproti normální populaci asi 3 - 5 krát [3].



Obrázek 8 Porovnání karcinomu T3, (který je rozšířený do semenných váčků) a karcinomu T4, (který je rozšířený do hrda nebo svěrače močového měchýře a do konečníku; Převzato z [35])

2.3 Karcinom pankreatu

Karcinom pankreatu je velmi agresivní a většinou má symptomy až v pozdních stádiích. Diagnostika tohoto onemocnění bývá zdlouhavá, s čím souvisí i dlouhý interval mezi stanovením diagnózy a zahájením léčby. Proto jsou léčebné výsledky u karcinomu pankreatu velmi neuspokojivé [23].

Většina studií nerozlišuje riziko mezi muži a ženami. Obecně se udává pro mutace genů BRCA1 i BRCA2 zvýšené riziko na 2,3-5,9 %, přičemž nosiči s mutací genu v BRCA2 mají vyšší pravděpodobnost vzniku tohoto onemocnění [3].

Další onemocnění, které podněcuje vznik karcinomu pankreatu je například diabetes mellitus, cholelitiáza či resekce žaludku. Zevními faktory zvyšující riziko může být kouření, alkoholismus, radiace, dieta s vysokým podílem živočišných tuků a proteinů a v neposlední řadě profesní rizika, zejména dlouhodobá práce s organickými sloučeninami [22].

2.4 Karcinom žaludku

Karcinom žaludku i přes stále klesající počet diagnostikovaných případů patří mezi nejčastější zhoubné nádory, které způsobují smrt. Dlouhodobý pokles výskytu karcinomu žaludku je zejména ve vyspělých zemích, například v USA a ve střední Evropě, a to hlavně díky zvyšující se kvalitě života, zejména lepší úpravě a skladování potravin a sníženým využíváním nitrosloučenin ke konzervaci potravin.

Podle několika studií bylo zjištěno, že relativní riziko pro nosiče mutace genů BRCA je 2,59 – 6,9 %. Vyšší riziko bylo pozorováno v rodinách s mutací BRCA1 genu, není zde opět uváděn rozdíl mezi mužským a ženským pohlavím. Histologicky se může jednat o několik různých typů nádorů. Rizikovými faktory jsou kouření, infekce způsobená *Helicobacter pylori* a také dietetické návyky. Je možné, že nosičství v genech BRCA způsobuje pouze sníženou odolnost žaludeční sliznice vůči těmto rizikovým faktorům.

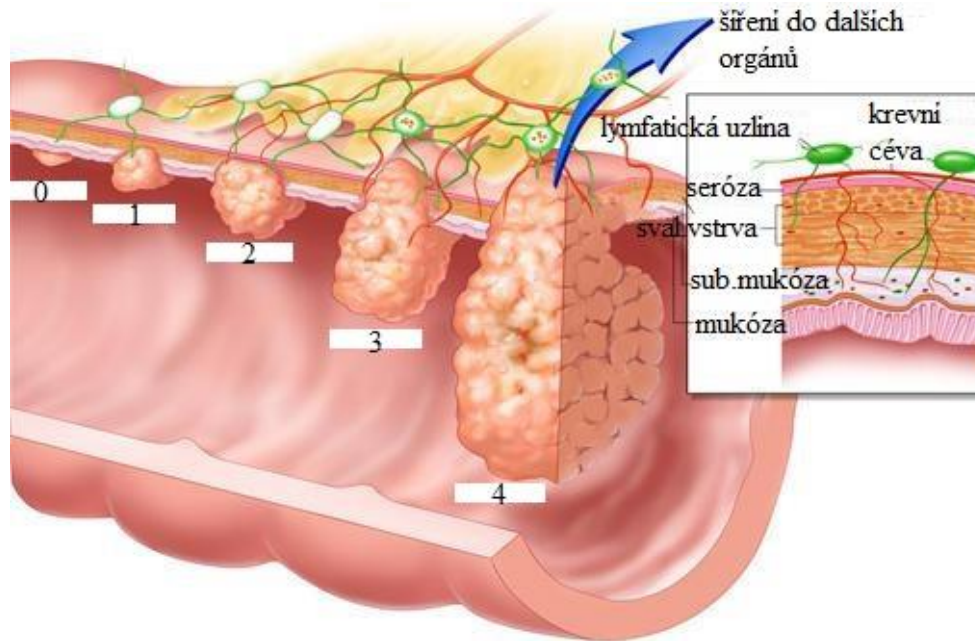
Diagnostika je velmi obtížná, protože většina nemocných nemá žádné specifické potíže. Popisují například pocit plnosti, časté říhání, nesnášenlivost masa. S pokročilostí onemocnění přichází bolest v nadbřišku, anemie, únava, váhový úbytek či krvácení do zažívacího traktu.

U níže zmíněných onemocnění nebylo riziko potvrzeno, nebo se jedná pouze o výsledky malého počtu studií [3, 23]. Mezi tyto onemocnění řadíme:

2.5 Kolorektální karcinom

V České republice tvoří kolorektální karcinom asi 12 % všech nádorů u mužů a asi 14 % všech nádorů u žen. Incidencí a s ní spojenou úmrtností se naše země řadí na jedno z čelních míst na světě. Je to pomalu rostoucí nádor, jehož stádia jsou vyobrazena na Obrázku 9. Nádor je dobře ovlivnitelný primární a sekundární prevencí. Do primární prevence patří eliminace rizikových faktorů, jako jsou nevhodné stravovací návyky a způsob života. Cílem sekundární prevence je záchyt zhoubného nádoru, který je ještě v plně vyléčitelném stádiu, tzn. preventivní prohlídky a celoplošný screening [25].

Většina studií stoprocentně neprokázala, že nosičství mutace v BRCA genech bylo spojeno se zvýšeným výskytem karcinomu kolorekta. Některé studie se vzájemně rozporují. Údaje o pacientech v České republice, kteří jsou nosiči mutace, nejsou zatím dostupné. Vzhledem k vysoké incidenci v naší zemi je nutné navrhnout nosičům mutace preventivní screening [3].



Obrázek 9 Ukázka stádií polypů; Převzato z [36]

2.6 Maligní melanom

Maligní melanom je jedním z nejzhoubnějších nádorů, které vznikají proliferací melanocytů v kůži. Mohou vznikat také v oku, kde se melanocyty fyziologicky vyskytují. Zcela vzácně se maligní melanom může vytvořit i na sliznici úst, genitálu nebo v GITU. V Evropě se pohybuje incidence asi okolo 15 nových nemocných na 100 000 obyvatel ročně. Existují poměrně výrazné etnické rozdíly mezi incidencí, bílá rasa je zatížená více [28].

Ve třech studiích, které se týkaly rizika maligního melanomu u nosičů mutací v BRCA2 genu bylo zjištěno relativní riziko 2,3 – 2,6 %. Jiné studie toto riziko nepotvrdily [3].

2.7 Hematologické malignity

Mezi hematologické malignity řadíme leukémie akutní a chronické, a také lymfomy. Vznik leukemie souvisí se změnou lymfoidních a myeloidních progenitorových buněk v kostní dřeni. Dochází k maligní transformaci kmenové buňky nebo krevních buněk na určitém stupni

diferenciace. Nejčastější leukémií u bílé rasy je chronická lymfatická leukémie, u které je charakteristická počáteční fáze, označována jako „němá“ a může trvat i několik let [29].

Dvě studie zjistily zvýšené riziko vzniku leukémie pro nosiče mutace v genech BRCA1 i BRCA2. Pohybovalo se okolo 2,31 – 2,6 % pro obě pohlaví [3].

2.8 Laryngeální karcinom

Karcinom laryngu postihuje asi devětkrát častěji muže než ženy. Patří však mezi méně častá nádorová onemocnění, jehož incidence je 5/100 000 obyvatel. V posledních letech se nijak výrazně incidence v naší zemi nezvyšuje. Základním a ovlivnitelným rizikovým faktorem je kouření, popřípadě kouření v kombinaci s nadměrnou a dlouhodobou konzumací alkoholu. U některých pacientů může rozvoj karcinomu podpořit infekce vzniklá lidským papilomavirem. Avšak více jak 95 % zhoubných nádorů laryngu způsobuje spinocelulární karcinom [30].

Některé studie opět potvrdily zvýšené riziko pro nosiče mutace v genu v BRCA1 i BRCA2 na 2,26 – 7,67 % [3].

2.9 Žlučník, žlučové cesty a primární nádory jater

U osob s BRCA2 mutací bylo podle studie „Breast Cancer Linkage Consortium“ popsáno zvýšené riziko vzniku karcinomu žlučníku, tak žlučových cest na 4,97 %. Ve třech studiích o karcinomu jater bylo zjištěno zvýšené riziko jak pro mutace v BRCA1, tak i BRCA2-relativní riziko bylo stanoveno na 4,18 % [3].

3 Manifestace u žen

Nádor prsu je jeden z nejčastějších diagnostikovaných maligních onemocnění u žen, v naší zemi bylo diagnostikováno v roce 2006 asi 6500 případů karcinomu prsu a 1087 případů karcinomu vaječníku. Přibližně u 8 – 13 % žen vzniká nádor na základě zděděné zárodečné mutace. Nejčastěji se vyskytují mutace v genech BRCA1 a BRCA2, méně často mutace v genech CHEK2, P53, ATM, STK11.

Nositelky mutace v genech BRCA mají riziko vzniku nádoru prsu až 84 %, pro karcinom vaječníků je zvýšené riziko při mutaci v BRCA1 na 63 % a při mutaci BRCA2 na 27 % [4, 12, 17].

V České republice je medián věku v době diagnózy ovariálního karcinomu v nezátížené populaci 57 let. U nosiček mutace genu BRCA1 je zpravidla medián věku v době diagnózy o 10 let nižší. Onemocní-li žena karcinomem prsu, má velkou šanci na vyléčení. Bohužel v případě karcinomu vaječníků je úmrtnost vyšší, a to hlavně kvůli chybějícím symptomům v počátečních stádiích, rychlému a agresivnímu růstu a nízké senzitivitě vyšetřovacích metod [17].

3.1 Karcinom prsu

Karcinom prsu je jednou z nejčastějších příčin úmrtí žen v mladém věku. Důvodem je skutečnost, že většina žen nemá pravidelné kontroly prsů od gynekologů a neprovádí si ani samovyšetření doma. Mamografický screening je nabízen ženám až od 45 do 70 let. Tento věkový interval je vhodný pouze pro ženy, jejichž rodina není zatížena žádným nádorovým onemocněním prsu, či ovaria [2].

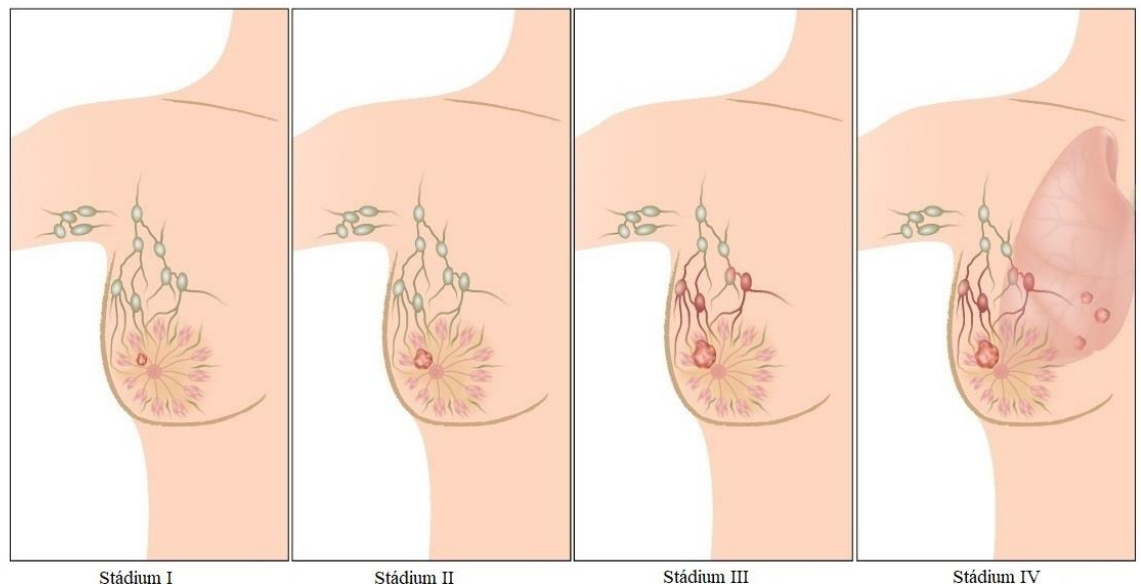
Patří do skupiny hormonálně dependentních nádorů, které významně ovlivňují estrogenu. Ty podporují rozvoj prsní tkáně a vykazují přímé i nepřímé účinky na kultivovaných buňkách rakoviny prsu [31, 34].

Do celkových příznaků se řadí bolesti v oblasti krční a hrudní páteře, únava a deprese. Lokálními příznaky je bulka v prsu identifikovaná pohmatem, vzácněji se vyskytuje vpáčení bradavky, výtok nebo bolesti v prsu [45].

Stádia rakoviny prsu a podrobný popis je uveden na Obrázku 10.

3.1.1 Rizikové faktory

- nízký věk ženy v době, kdy přišla její první menstruace
- vysoký věk ženy, která má pozdní menopauzu
- v postmenopauzálním období života ženy se hlavním zdrojem estrogenů stává tuková tkáň, tudíž i obezita ženy je rizikovým faktorem
- pozdní věk ženy v době jejího prvního porodu (ženy, u nichž proběhl první porod až po 35. roku mají dokonce vyšší riziko vzniku karcinomu prsu, než ženy, které vůbec nerodily)
- velmi diskutovaná chemoprevence karcinomu vaječníků pomocí kombinované orální kontracepce, která však podle některých studií zvyšuje riziko karcinomu prsu
- genetická predispozice



Obrázek 10 Stádia rakoviny prsu

Stádium I: drobné ložisko v místě, nešíří se do okolí a není nález v uzlinách

Stádium II: ložisko do 2 cm, zasažení ne více jak 3 podpažních uzlin
nebo ložisko od 2-5 cm bez zasažení uzlin

Stádium III: nádor je větší jak 5 cm

nádor je větší jak 5 cm a jsou zasaženy 1-3 podpažních uzlin

nádor je menší jak 5 cm, ale jsou zasaženy 4-9 podpažních uzlin

Stádium IV: vzdálené metastázy do orgánů, prorůstání primárního nádoru do okolí; Převzato z: [44]

3.2 Karcinom vaječníku

Více jak dvě třetiny patientek mají diagnostikovanou rakovinu ovaria v pokročilém stádiu, kdy je nemoc poměrně dost rozšířena a pravděpodobnost pětiletého přežití je velmi malá, pohybuje se okolo 20 – 33 %. Screening kvůli chybějícím relevantním, klinicky ověřeným diagnostickým markerům není efektivní. Léčbu patientek také často komplikuje tendence k recidivám spojená buď s rezistencí či necitlivostí k chemoterapiím [35].

Většina studií se shoduje na 40 – 50 % redukci rizika vzniku karcinomu ovaria u nosiček mutace BRCA1/2 při užívání COC („combined oral contraception“). Pacienty se musí informovat o skutečnosti, že COC může mírně zvyšovat riziko karcinomu prsu [17, 34].

3.3 Selekční kritéria a doporučení k vyšetření

Pacientky s velkou pravděpodobností dědičné formy nádorového onemocnění prsu a vaječníku by měly být svým gynekologem doporučovány do genetických poraden, nejčastěji na základě opakovaného výskytu těchto onemocnění v jejich rodině [2, 12].

3.1.2 Familiární formy

- prvním indikačním kritériem jsou 2 příbuzné prvního stupně pacientky, nebo tedy druhého stupně přes otce mají diagnostikován karcinom prsu/ovaria, z nichž alespoň jeden je diagnostikován do věku 50 let
- druhým indikačním kritériem jsou 3 a více příbuzných pacientky s karcinomem prsu/vaječníku z prvního, či druhého stupně v jedné linii bez ohledu na věk příbuzných

3.1.3 Sporadické formy

- žena s unilaterálním neboli jednostranným karcinomem prsu/vaječníku diagnostikovaným do 35 let
- žena s bilaterálním neboli oboustranným karcinomem prsu/vaječníku diagnostikovanou do 50 let
- žena, která má zároveň rakovinou vaječníků i prsu v kterémkoli věku
- muž – příbuzný ženy, u kterého se vyskytl karcinom prsu ve kterémkoli věku [13]

4 Prevence

Prevence pomáhá upřesnit odhad rizika onemocnění u nosičů s patogenní mutací. Poté lze nosiče mutace zařadit do programů pro časnou diagnostiku a prevenci. Samozřejmě v případě rozvoje nemoci zahájit i specifickou léčbu. Nosiči mutací v hlavních predispozičních genech tvoří asi jen čtvrtinu populace vysoce rizikových pacientů, v nedávné době byla identifikovaná řada dalších genů, jejichž alterace zvyšují riziko rakoviny prsu a dalších nádorů [37].

České republice se ve třinácti onkologických centrech provádí preventivní péče o rizikové jedince. Preventivní péče včetně genetického testování je hrazena z veřejného zdravotního pojištění [38].

4.1 Algoritmus genetického testování a vyšetření

- Nejprve lékař zhodnotí rodinnou anamnézu, je vhodné se zeptat na děti, sourozence, oba rodiče, jejich sourozence a prarodiče z obou stran. Důležité je, jaký typ nádoru měli a v jakém věku onemocněli. Z 50 % případů riziko nádoru prsu u žen přichází ze strany od otce a jeho příbuzných. Poté lékař předá pacientovi žádanku a kontakt na příslušné genetické pracoviště.
- Genetik sepíše podrobný rodokmen, nejméně se čtyřmi generacemi a zhodnotí údaje v dokumentaci. Musí ověřit, zda se již v rodině nějaké geny testovaly. Testování se provádí z izolované krve pacientů, kteří musí podepsat informovaný souhlas.
- Genetik musí pacienta informovat o problematice dědičnosti, o testování, limitacích a také následné péči v případě nosičství genu.
- Testování v rodině začíná nejlépe u nemocného s nádorem.
- Testování trvá většinou několik měsíců. Výsledkem může být buď nalezená patogenní mutace, kdy se začnou testovat další příbuzní. V druhém případě není nalezena mutace v některém z testovaných genů. V tomto případě se zdraví příbuzní netestují, i když není dědičnost stoprocentně vyloučena. Je doporučen typ preventivního sledování pro nemocného pacienta.
- Pro pacienty s pozitivní anamnézou po sdělení výsledků začíná komplexní péče lékařů mnoha oborů. Po genetikovi je hlavním koordinátorem péče klinický onkolog, který spolupracuje i s jinými specialisty [39].

4.2 Prevence u mužů

Ačkoliv výsledky mnoha studií nejsou zcela jednoznačné, je prokázáno že nosiči s mutací v genech BRCA mají predispozice k zvýšenému vzniku nádoru prsu, prostaty, pankreatu, žaludku. Je nutné nosiče mutací v BRCA genech informovat o zvýšeném riziku těchto onemocnění a měli by jim a jejich rodinám nabídnuty preventivní screeningové programy. Lékař by je měl seznámit s důležitostí samovyšetření a s možnými příznaky, které mohou být projevy onemocnění. Součástí prevence je i poučení o důležitosti zdravého životního stylu, dostatečné fyzické aktivitě, vyvarování se kouření a nadměrnému dlouhodobému stresu [3].

Souhrn vyšetření a jejich frekvence jsou uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2 Doporučené dispenzární schéma pro zdravého muže – nosiče mutací genů BRCA1/2; Převzato z: [2]

Vyšetření	Od	Frekvence
Samovyšetření prsu	20	1x za tři měsíce
Hemokult	45	1x ročně
PSA, CA 19-9	45	1x ročně
Koloskopie	45	1x za tři roky
Vyšetření <i>per rectum</i>	45	1x ročně
UZ břicha	45	1x ročně
Kožní vyšetření	21	1x ročně

4.2.1 Prevence karcinomu prsu u mužů

Jak u žen, tak u mužů je doporučováno samovyšetření prsů. Zvláště muže je nutné poučit o tom, aby nevyčkávali a nechali se co nejdříve odborně vyšetřit. Ultrazvukové vyšetření prsu se u mužů provádí 1x ročně od 30 let. U mužů s gynekomastií (zvětšená prsa), se provádí mamografie po 40. roce věku. Gynekomastie vzniká v důsledku hormonální nevyváženosti v dospívání nebo při poklesu tvorby testosteronu. Projevuje se jako hmatné nebo viditelné zvětšení prsu. Často se mylně spojuje s nadváhou a přebytečným tukem [3, 45].

4.2.2 Prevence karcinomu prostaty

V naší zemi podle platných standardů pro péči o nosiče mutací BRCA se doporučuje urologické vyšetření včetně digitálního vyšetření prostaty rektálně a PSA jedenkrát ročně od 45 let.

Při vyšetření *per rectum* má mít zdravá prostata elastickou konzistenci, má být hladká, symetrická, nezvětšená a ohraničená. Při rakovině je typický nález hrbolaté, tvrdé a nepřesně ohraničené prostaty. Při samotné palpaci, což je vyšetření pohmatem, je lékař schopen vyšetřit

jen asi jednu třetinu povrchu prostaty. Přesto je toto vyšetření důležité a nepostradatelné. Odhaduje se, že asi polovina všech karcinomů prostaty, které jsou diagnostikovány *per rectum*, jsou již rozšířeny i mimo prostatu.

Vyšetření prostatického specifického antigenu neboli PSA je v rámci screenigu karcinomu prostaty velmi diskutované, neboť je často falešně pozitivní. Tudiž přínos ve smyslu snížení mortality není jednoznačný. Nicméně opakované měření hodnoty PSA je ve většině případů rozhodující pro včasnou detekci návratu nádoru po radikální léčbě a také monitoraci dalšího průběhu onemocnění.

Biopsie se doporučuje buď na základě zvýšené hodnoty sérové koncentrace PSA, nebo při abnormálním nálezů při vyšetření *per rectum* [41].

4.2.3 Prevence karcinomu pankreatu

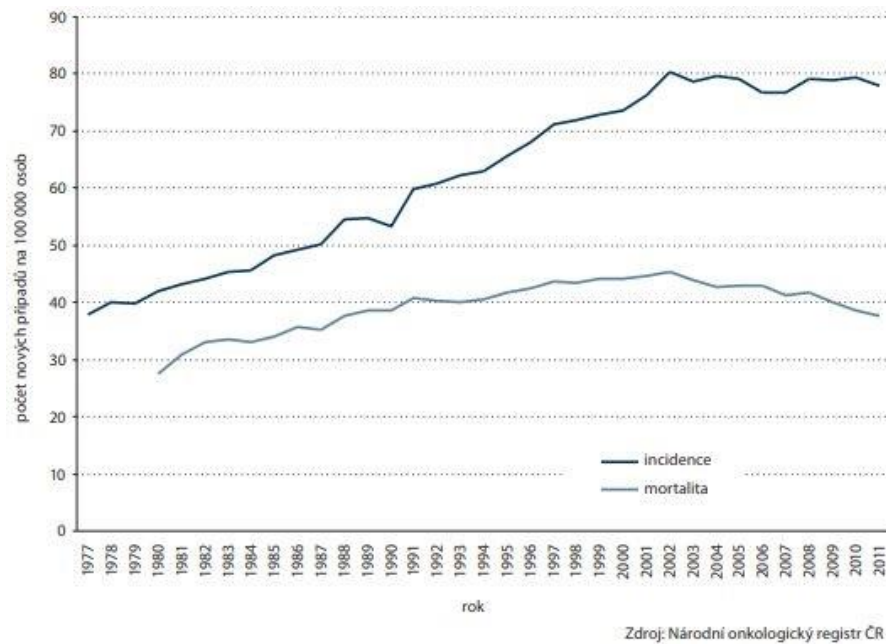
Screening je doporučován pouze u vysoce rizikové populace jedinců, kteří mají více případů karcinomu pankreatu v rodině, nebo se u nich v rodině vyskytuje maligní melanom. Jednoznačná a směrodatná metoda screeningu však zatím neexistuje. U jedinců s vysokými riziky je doporučováno endoskopické ultrazvukové vyšetření každý rok se začátkem o 10 let dříve, než byla diagnostikována rakovina pankreatu rodinnému příslušníkovi nebo od věku 50 let. Reálné riziko vzniku karcinomu pankreatu je přibližně 2,5 – 5 %, proto se jedná o skupinu lidí se středním rizikem a každoroční endoskopické sledování lze považovat spíše za traumatizující. Dosavadní doporučení zahrnují klasické ultrazvukové vyšetření a stanovení markeru CA 19-9, přičemž samotné CA 19-9 nemůže vést k diagnóze. Ta musí být potvrzena zobrazovacími metodami, endoskopicky či biopsií [42].

4.2.4 Prevence karcinomu žaludku

Pacienti s mutacemi v BRCA genech by měli být sledováni gastrokopicky od 45 let v intervalech 3 let. Pacienti by se měli vyhýbat tabákovému kouři a dodržovat zásady správného stravování, čímž významně sníží riziko vzniku karcinomu žaludku [3].

4.2.5 Prevence kolorektálního karcinomu

Mezi screeningové programy pro nosiče mutací v genech BRCA se řadí test na okultní krvácení do stolice (TOKS) od 40 let každý rok a kolposkopické vyšetření od 45 let jednou za tři roky [43]. Z Obrázku 11 je patrné, že incidence kolorektálního karcinomu má narůstající trend, přičemž mortalita díky screeningovým programům klesá.



Obrázek 11 Časové trendy v incidenci a mortalitě kolorektálního karcinomu v České republice;
Převzato z [43]

4.3 Chirurgická prevence

Provádí se zejména u žen. Nosičkám mutací jsou nabízeny dva typy operací. První možností je bilaterální profylaktická mastektomie (PM), druhou profylaktická bilaterální salpingo-oophorectomie s/bez hysterektomie (PO). Operace výrazně snižují mortalitu, ale pro některé ženy jsou nepřijatelné hlavně z kosmetických a psychologických důvodů. Klinickým pozorováním žen, které podstoupily PM se riziko snížilo až o 90 %. To samé platí u PO, kde se riziko může snížit až o 100 % [40].

4.3.1 Profylaktická bilaterální mastektomie

Profylaktická mastektomie je úplné preventivní odstranění prsní tkáně ještě před diagnostikováním rakoviny prsu. Snížení rizika po této operaci není stoprocentní. Důvodem je, že periferní část prsní žlázy nebo žláza v okolí alveoly nebývá při operaci odstraněna, a proto může vzniknout nádor. Nejvhodnější věk na provedení operace je okolo 25. roku, což je pro většinu žen nepřijatelné z důvodů psychologických, estetických a také v souvislosti s těhotenstvím a kojením [40, 47].

4.3.2 Profylaktická salpingo-oophorektomie

Odstraněním celého průběhu vejcovodu předejdeme vzniku karcinomu vejcovodu. Rozsah operace je předmětem diskuze s pacientkou, kdy rozsáhlejší operace mohou být doplněny hysterektomií – chirurgické odstranění dělohy. Tato operace je vhodná pro premenopauzální ženy tj. ve věku 35 – 40 let, které si již nepřejí otěhotnět. Do věku 40 let onemocní karcinomem ovaria přibližně jen 2 – 3 % žen. Tato operace má však i své nevýhody, dochází ke změně lipidového profilu, narůstá incidence osteoporózy a koronárních příhod a snížení libida. Podávání hormonální substituční léčby po dobu nejdéle pěti let se zdá být účinné, pokud se však vyskytne některý z těchto problémů samostatně, je vhodné ho řešit cíleně a nepoužívat HST jako jediný univerzální lék [40].

4.4 Nechirurgické možnosti prevence

Do nechirurgických možností prevence lze zařadit celou řadu postupů a rad od lékařů. Do primární prevence patří modifikace životního stylu a chemoprevence. Do sekundární prevence se řadí screening. Úspěšný screening detekuje rakovinu zavčasu, kdy je ještě léčitelná a tím se výrazně snižuje úmrtnost [46].

4.4.1 Chemoprevence

Podávají se léky nebo potravinové doplňky, které narušují proces kancerogeneze, a to různými mechanismy. Studie ukázaly, že například tamoxiferin je významný pro snižování rizika vzniku karcinomu prsu, některé studie však potvrdily snížené riziko pouze pro nosiče mutace v BRCA2. Tamoxiferin a další lék raloxiferin snižují rychlost buněčného cyklu v buňkách MCF-7 (buněčná linie rakoviny prsu izolovaná v roce 1970) a působí jako proapoptotické faktory. Snižují životaschopnost rakovinných buněk a pravděpodobnost násobení neoplastického klonu. Tento účinek pak vede k omezení šíření rakoviny [47, 48].

Tamoxiferin se stal lékem pro endokrinní léčbu pokročilého karcinomu prsu u žen po menopauze, u nichž se předpokládá, že budou reagovat na endokrinní léčbu. Je částečným agonistou estrogenu, a proto jeho použití nevede k maximálnímu potlačení účinků tohoto hormonu [49].

Dalším přípravkem může být antagonist GNRH tzv. Zoladex (viz Příloha 1), který se využívá jak k léčbě karcinomu prostaty, tak časných stadií karcinomu prsu. Zablokuje v hypofýze sekreci LH, což má za následek pokles sérové estradiolu u žen a testosteronu

u mužů. Teoreticky by mohl být alternativou k oophorektomii (odstranění vaječnicků), protože by jeho účinky měly být reverzibilní a plodnost by měla být zachována [47, 50].

4.4.2 Životní styl

Mezi obecně známé prevence nádorů patří dostatek pohybu, vyvážená strava, nekuřáctví, omezené užívání alkoholu, vyhýbání nadměrnému a dlouhodobému stresu.

Mezi další signifikantně zvyšující rizika rakoviny prsu patří užívání perorální antikoncepce. Ovšem některé studie jsou protichůdné, což znemožňuje definovat kategorické doporučení.

Během těhotenství cirkulující hladina estrogenu narůstá. Proto je těhotenství pro nosičky mutací v BRCA genech obdobím zvýšeného rizika rakoviny prsu s časným nástupem. Na základě studií bylo tedy zjištěno, že těhotenství nosičkám mutací přechodně zvyšuje riziko rakoviny prsu během těhotenství, ale po 40. roku života ho naopak snižuje. Hormony, které vaječník produkuje během těhotenství, totiž zlepšují růst již existujícím nádorům. Avšak zase díky diferenciaci prsů během těhotenství klesá počet citlivých buněk, čímž klesá riziko rakoviny prsu dlouhodobě [47].

4.4.3 Screening

Screening zahrnuje pravidelné kontroly, které by měly nemoc zachytit v počáteční fázi. Tím lékař může zahájit časnou léčbu. Například průběžná mamografie snižuje úmrtnost na rakovinu prsu až o 15 %.

Screening se provádí i u pacientů, kteří již rakovinu prodělali a vyléčili se. Postupy se nijak od zdravých nosičů mutací neliší, provádí se stejně. Mylně si někteří pacienti myslí, že proděláním rakoviny si tělo vytváří imunitu. V těchto případech se nádor může objevit někde jinde, dokonce i na stejném místě. To platí hlavně pro párové orgány, jako jsou ledviny, plíce, prsa [51, 52].

5 Laboratorní vyšetření

Pro vyšetření mutací v BRCA1/2 genech se využívá přednostně genomická DNA izolovaná z periferní krve. U mRNA se vyšetření neprovádí, protože mutované alely rychle degradují. Analyzují se kódující sekvence u obou genů, bez vynechání míst sestřihu. Každá objevená mutace se ověřuje sekvenováním a poté se provádí potvrzující test z nového vzorku krve pacienta. Pokud se potvrdí pozitiva i u druhého testovaného vzorku, nabízí se pacientovi a jeho příbuzným prediktivní testování. Příbuzní, kteří se nechají testovat, musí být starší 18. let.

Pacientovi bývá odebráno 5 – 10 ml nesrážlivé krve, přičemž na samotná vyšetření je použito asi jen 200 – 400 μ l. Prvním krokem je izolace DNA, pouze v nezbytných případech se izoluje mRNA (kterou je nutné přepsat do komplementární DNA – cDNA). Mutace se detekují pomocí postupů vycházejících z polymerázové řetězové reakce [60].

5.1 Polymerázová řetězová reakce

Polymerázová řetězová reakce neboli PCR (viz Obrázek 12) je laboratorní metoda založená na přirozeném procesu replikace DNA. Díky ní lze během několika hodin získat miliony kopií úseků DNA potřebných na analýzu. Cyklus se skládá z denaturace DNA, nasednutí primerů a syntézy DNA. Pro metodu je nutný termocykler, který je schopen během analýzy měnit v krátkém časovém úseku teplotu o desítky $^{\circ}$ C [60].

5.1.1 Denaturace DNA

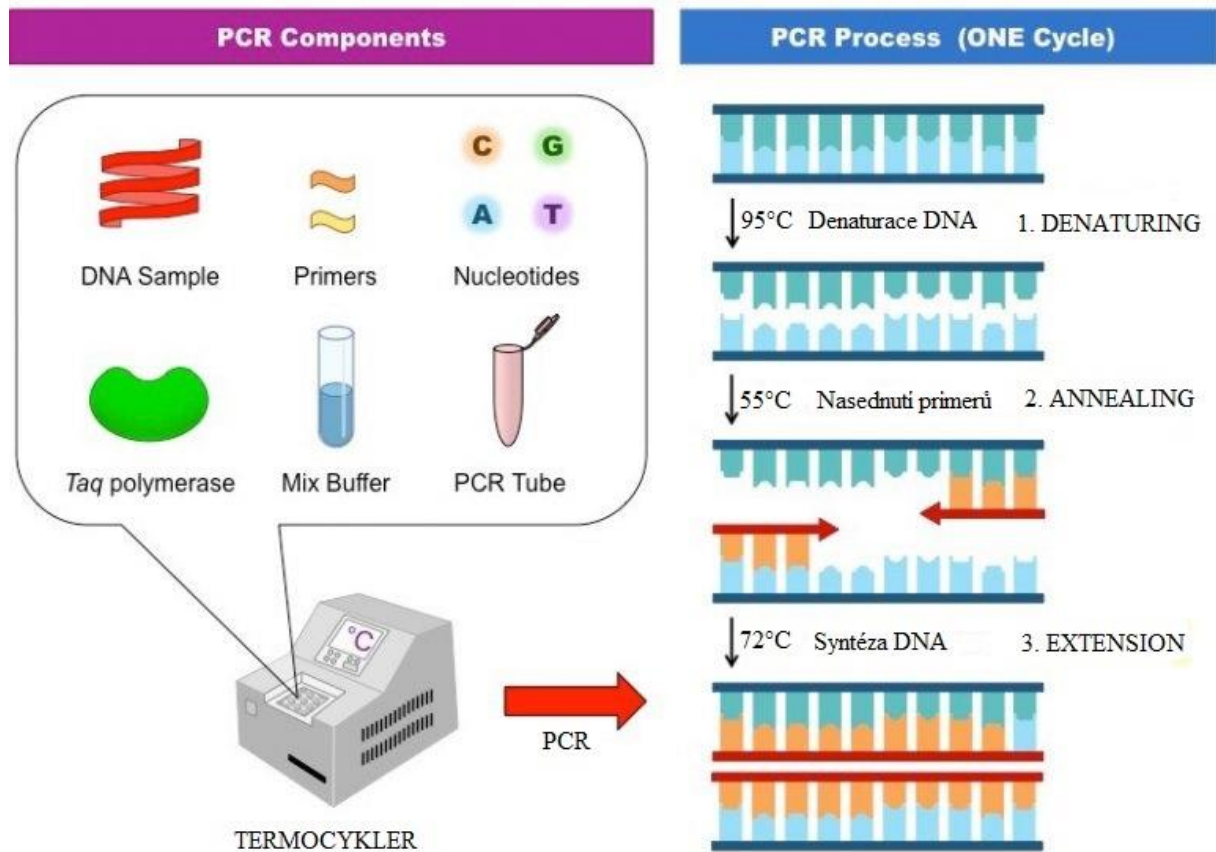
Nejprve se vzorek v termocykleru zahřívá po dobu 20 – 30 sekund na teplotu vyšší, než je 90° C. Vysoká teplota zapříčiní rozrušení vodíkových můstků a rozpletení řetězce DNA. Vzniknou dvě jednovláknové molekuly DNA [60].

5.1.2 Nasednutí primerů

Poté se teplota v termocykleru sníží na 50 – 65 $^{\circ}$ C což umožní nasednutí primerů na specifická místa daná komplementaritou jednovláknové DNA. Primery jsou fragmenty DNA o velikosti 20-25 nukleových kyselin. Vznikají opět dvouvláknové úseky DNA-primer [60].

5.1.3 Syntéza DNA

Při této fázi teplota závisí na použité DNA polymeráze, nejběžněji se používá Taq polymeráza s optimální aktivitou při teplotě 72 – 80°C. Na původní molekulu DNA se váže komplementární molekula, syntéza probíhá od 5' konce k 3' konci [60].



Obrázek 12 Polymerázová řetězová reakce; Převzato z [59]

5.2 Doporučené vyšetřovací metody

BRCA geny jsou poměrně velké geny a mutace se může vyskytovat v různých oblastech. Na místě mutace se podílí jak geografické, tak etnické vlivy. U BRCA1 se vyšetřuje celkem 24 exonů a u BRCA2 celkem 27 exonů. Vyšetřují se exony, exon-intronové spojení a také velké delece a inserce. Laboratořím není doporučena standartní technika, vyšetření se odvíjí od preferencí a zařízení daného pracoviště. Senzitivita testování není stoprocentní, pohybuje se okolo 95 – 99 %.

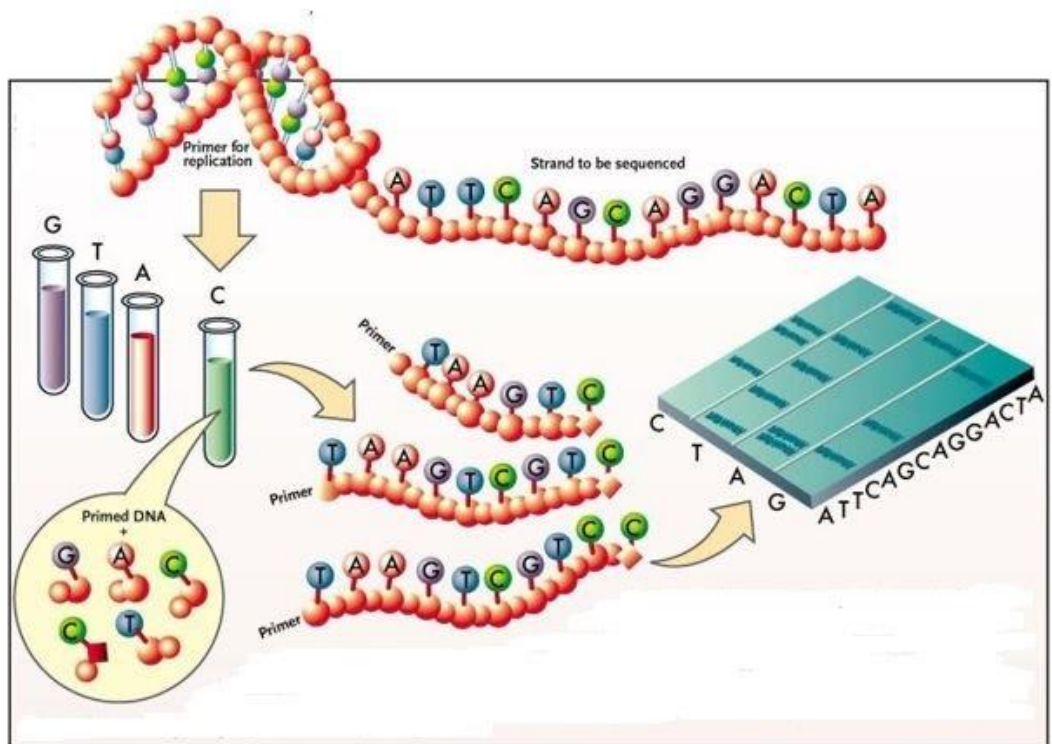
Každá laboratoř musí být kontrolována mezilaboratorním systémem kontroly kvality, např. EMQN (European Molecular Genetics Quality Network), doporučují provádět vyšetření BRCA1/2 jednou z následujících vybraných metod [60]:

5.2.1 Metoda přímého sekvenování DNA (DS)

Touto metodou se detekují malé změny v genetické sekvenci. Úseky jsou pročitány a zjišťuje se, zda některý z nukleotidů nechybí, nepřebývá nebo není zaměněn za jiný. Do těchto metod patří Sangerovo přímé sekvenování (viz Obrázek 13), které se řadí mezi rutinní postupy molekulární analýzy BRCA1 i BRCA2. Využívá se DNA polymeráza, která má specifickou schopnost vytvářet úplné kopie molekuly DNA, také udává směr syntézy řetězce DNA od 5' konce po 3' konec, tedy od primeru, jež má volnou 3'-OH skupinou.

Syntéza se zahajuje po přisednutí primeru, naopak signálem pro ukončení je navázání 2',3'- dideoxyribonukleosidtrifosfátu (ddNTP) odvozeného od deoxyribonukleosidtrifosfátu (dNTP). Ukončení je dáno tím, že se již nevyskytuje žádná volná 3'-OH skupina, na kterou by mohla DNA-polymeráza připojit další nukleotid. O délce nově vznikajícího řetězce rozhoduje poměr mezi inkorporovanými dNTP a ddNTP.

Jak je vidět na Obrázku 13 původní manuální metoda se prováděla ve 4 zkumavkách. Kdy každá ze čtyř reakčních směsí obsahovala templátovou DNA, primer, DNA-polymerázu a směs s nadbytkem všech čtyř nukleotidů, která obsahovala jednu ze čtyř ddNTP (ddATP, ddGTP, ddTTP, nebo ddCTP). Kvůli identifikaci nového řetězce musela být některá část z reakční směsi radioaktivně či neradioaktivně označena. Výstup celé reakce bylo možné identifikovat pomocí gelové elektroforézy.



Obrázek 13 Sangerova metoda v manuálním provedení; Převzato z [61]

Tato metoda je dnes již automatizovaná a liší se v syntéze DNA probíhající metodou asymetrické polymerázové řetězové reakce, pro kterou je nezbytný termocykler. Pro detekci jednotlivých bází se využívají fluorescenční značky, mohou se značit primery nebo terminátory. Reakce v případě značených primerů probíhá opět ve čtyřech zkumavkách naopak při použití značených terminátorů lze celou reakci provést v jedné zkumavce. Tato metodika je hojně používaná v komerčních diagnostických kitech.

Metoda je časově náročná a zdlouhavá, ale i přes to nalézá využití v laboratořích i dnes [60].

5.2.2 Test zkrácených proteinů

Test se skládá z několika dílčích kroků, je to kombinace PCR, transkripce a translace. Na začátku postupu probíhá reverzní transkripce mRNA a výsledná cDNA je amplifikována pomocí PCR. Test je vhodný na detekci mutací, které jsou stanoveny na úrovni proteinů, pomocí dodecylsulfátu sodného polyakrylamid-gelovou elektroforézou [62].

5.2.3 Polymorfismus konformace jednoduchých řetězců (SSCP)

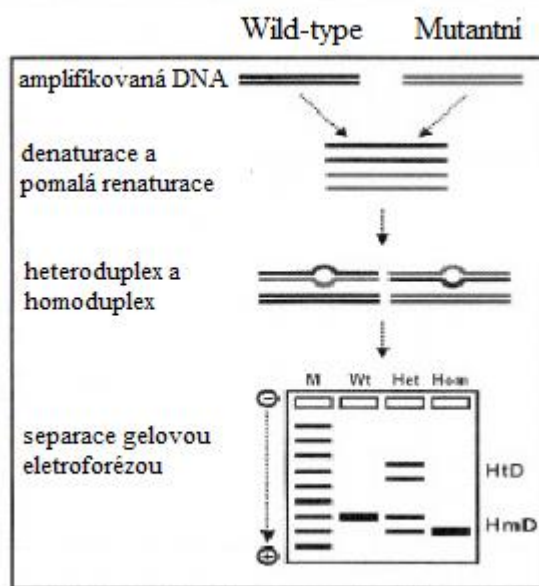
V roztoku za určitých podmínek tvoří nukleové kyseliny sekundární struktury. Sekundární struktura může být ovlivněna jedinou výměnou nukleotidu a závisí na složení bází. Tato změna způsobuje rozdíly v elektroforetické pohyblivosti bez podmínky denaturace.

V nenedaturujícím polyakrylamidovém gelu se provádí elektroforetická separace, jejichž rychlost závisí na koncentraci gelu, velikosti fragmentu a přítomnosti glycerolu v gelu. Využití pro identifikaci mutací je zejména v kombinaci s přímým sekvenováním DNA.

Tato metoda dokáže odlišit často i záměnu jediné báze, protože velmi malá změna v sekvenci nukleotidů může způsobit, že DNA vytvoří úplně jinou prostorovou strukturu [62].

5.2.4 Heteroduplexní analýza (HA)

Analyzovaný vzorek, jak je vidět na Obrázku 14, se smíchá s referenční DNA. Proběhne denaturace a poté se nechá opět hybridizovat. Pokud vyšetřovaný vzorek obsahuje mutaci, čímž se liší od referenční DNA, vzniknou kromě původních homoduplexů i smíšené molekuly tzv. heteroduplexy. Jsou to dvouvláknové úseky, kde je každé vlákno jiného původu. V polyakrylamidových gelech, které nenedaturují, vykazují homoduplexy a heteroduplexy rozdílnou pohyblivost, a to hlavně z důvodu, že heteroduplexy obsahují nekomplementární úsek bez vodíkových můstků a budou se při elektroforéze podstatně dříve rozpadat [62].



Obrázek 14 Heteroduplexní analýza; Převzato z [63]

5.2.5 Analýza tání s vysokým rozlišením (HRM)

Tato analýza umožňuje detekci na úrovni jednonukleotidových záměn v sekvencích DNA a tím velmi přesnou specifikaci PCR produktu. Během analýzy jsou PCR produkty, které vznikly díky amplifikaci, vystavovány zvyšující se teplotě v přítomnosti barviva. Toto barvivo fluoreskuje a je navázáno na dvouvláknovou DNA. Zvýšená fluorescence se měří tak dlouho, dokud se barvivo váže, avšak se zvyšující teplotou se DNA dělí na dva jednoduché řetězce. To způsobí uvolňování barviva a následný pokles fluorescence. Pomocí této metody můžeme identifikovat velmi jemné rozdíly mezi dvěma DNA sekvencemi až na úrovni nukleotidů [60, 64].

5.2.6 Denaturační gradientová gelová elektroforéza (DGGE)

Dochází k separaci DNA molekul v polyakrylamidovém gelu (který obsahuje formamid a močovinu) na základě odlišné sekvence, tzn., liší se v jednom nukleotidu. Dvouvláknová DNA putuje rychlostí až do doby, než vstoupí do části gelu, kde je taková koncentrace denaturačních látek, že způsobí denaturaci dvouvláknové molekuly na jednovláknovou. Tím se výrazně změní rychlost, konečná pozice fragmentu DNA v gelu závisí na denaturačním bodu. To znamená, že čím rychleji se se vlákno rozdělí, tím kratší úsek v elektroforetickém gelu překoná [65].

5.2.7 Metoda chemického štěpení (CCM)

Na principu metody chemického štěpení funguje Maxam-Gilbertova metoda. Pomocí této metody je možné sekvenovat jak jednořetězcovou, tak dvouřetězcovou DNA. Vzorek, který má krátké sekvence DNA, je na jednom z konců označen radioaktivním fosforem a dále je rozdělen na fragmenty, které jsou vystaveny chemickému působení. Výsledkem reakce je směs fragmentů DNA, které mají různou délku a radioaktivně značené konce. Jejich délka se odvíjí od místa báze, kde došlo ke zlomu. K rozlišení této směsi se potom používá polyakrylamidová elektroforéza.

Tato reakce se vždy současně provádí ve čtyřech zkumavkách, z nichž každá obsahuje specifické reagensie pro štěpení nukleotidů, například dimethylsulfát, hydrazin, piperidin nebo hydroxid sodný [66].

6 Léčba

V případě potvrzení pozitivní diagnózy lékař zhodnotí stádium onemocnění. Odebírá se chirurgicky nebo pomocí biopsie tkáňový materiál, který zkoumá patolog. Určí typ nádoru, velikost, agresivitu a dále znaky na nádorových buňkách jako jsou například hormonální receptory. Lékař probere s pacientem rodinnou anamnézu, provede fyzikální vyšetření a odebere mu krev. Dále je na řadě vyšetření odhalující, zda se onemocnění nerozšířilo do dalších míst. To se provádí pomocí zobrazovacích metod jako je RTG, ultrazvuk, scintigrafické vyšetření kostí. Tento postup ukazuje rozsah onemocnění.

Při rozhodování léčby hrají velkou roli již zmíněné znaky na nádorových buňkách, dále fyzický a hormonální stav pacienta, viz Tabulka 3.

Léčbu chirurgickou a radiační můžeme zařadit do metod lokálních neboli místních, léčba chemická, hormonální a biologická jsou metody celkové – systémové, protože léky se dostávají do krevního oběhu a působí tak na všechny buňky těla [53].

Tabulka 3 Prognostické faktory související s pacientem, nádorem a léčbou; Převzato z [56]

Faktory související s pacientem	věk pohlaví celkový stav klinické symptomy komorbidita
Faktory související s nádorem	histologický typ stupeň diferenciacie vaskulární a perineurální invaze receptory genetické anomálie stupeň ploidie indikátor proliferace
Faktory související s léčbou	chirurgická technika dávka a intenzita záření dávka a intenzita chemoterapie

6.1 Chirurgická léčba

6.1.1 Chirurgická léčba

Pokud je to možné, prvním léčebným zásahem je operace. Velikost a umístění nádoru jsou podstatnými ukazateli, zda je bude možné operovat [53, 54].

Podle cílů léčby, které mají být splněny, se také rozlišují principy léčby:

6.1.2 Operace s kurativním záměrem

Cílem je úplné odstranění nádoru s následným vyloučením recidivy. Prognóza po zákroku se liší podle stádia nádoru. Pacient s prvním stádiem karcinomu dosahuje po zákroku 5leté přežití z 50 – 70 %. S nádorem ve druhém stádiu 50 – 60 %, nádorem ve třetím stádiu 20 – 30 % a ve čtvrtém stádiu méně než 5 % [56, 57].

6.1.3 Paliativní léčba

Zahrnuje operace a jiné metody. Zabraňuje vzniku symptomů, nebo je úplně odstraňuje, či zmírňuje u neoperovatelných nádorů. Prognóza je velmi špatná, přežití po paliativní operaci se pohybuje okolo 4 měsíců. Až postoperační průběh nemoci ukazuje, zda se jedná o kurativní nebo paliativní charakter provedené terapie [56, 57].

6.1.4 Cytoreduktivní chirurgie

Cílem je vydatné odstranění nádorové tkáně, aby se zlepšila výchozí situace pro jiné léčebné metody tzv. nádor destrující metody.

6.2 Radioterapie

Neboli léčba zářením je nejstarší neoperační metodou léčby zhoubných nádorů. Bohužel při této léčbě se nelze vyhnout rozvoji změn na zdravé tkáni, která doprovází v různé míře cílové místo léčby. Toxicita radioterapie se dělí na akutní a chronickou.

Akutní změny jsou nejnápadnější ve tkáních s rychle se tvořícími buňkami, jako je kůže sliznice nebo hematopoetický systém. Vzniká buď v průběhu léčby, nebo během tří měsíců.

Chronická toxicita se objevuje u tkání s pomalým obratem buněk, jako jsou plíce, ledviny, svaly, podkožní tkáň, mozek, srdce, játra. K reparaci buněk dochází pomalu. Vzniká v průběhu 3 až 18 měsíců po léčbě [53, 55].

Nejčastěji se tato léčba používá jako pooperační – doplňková. Kdy lokálně dochází k odstranění mikrometastáz. Tím se zmenší riziko počátku lokálních či lokoregionálních recidiv. Velké uplatnění RT je například po mastektomii [58].

6.3 Chemoterapie

Je to léčba pomocí chemických látek, nazývajících se cytostatika. Procento účinnosti je různé, pohybuje se mezi 20 – 65 %. Cytostatika však neničí pouze nádorové buňky. Mezi buňky citlivé na chemoterapii patří krvinky tvořící se v kostní dřeni, buňky v reprodukčních orgánech, vlasových váčcích a sliznicích zažívacího traktu.

Chemoterapie je podávána buď v tabletách, injekcích nebo také jako mast či tekutina, která se vmasíruje do kůže. Často pacienti přicházejí na chemoterapii ambulantně, po prvním podání je vhodná krátkodobá hospitalizace, aby měl lékař pacienta pod dohledem.

Může se používat jako přídatná léčba po ozařování nebo operaci, aby došlo k zamezení vzniku metastáz. Dalším uplatněním je aplikace před operací nebo ozařováním, čímž dojde k zmenšení nádoru a ten se pak lépe operuje [53, 54].

6.4 Hormonální léčba

Tato léčba je účinná pouze u typu rakovinných buněk, kde patolog prokázal přítomnost hormonálních receptorů na povrchu. V případě absence těchto receptorů je léčba neúčinná a nepodává se [53].

6.5 Biologická léčba

Podávají se léky jako je například transtuzumab (Herceptin), bevacizumab (Avastin), které působí jako protilátky proti receptorům na povrchu buněk. Ovlivňují řetězce dějů receptorů nezbytných pro přežívání, množení a růst buněk.

Protilátky se podávají nitrožilně nebo ve formě tablet. Léčba je dlouhodobá a často se kombinuje s cytostatiky či hormony. Je velmi nákladná, a proto je plně hrazena pojišťovny jen u některých přesně vymezených skupin pacientů [53].

7 Závěr

Vyšetření mutací BReast CAncer genů podstupují muži hlavně z důvodů vyloučení nebo potvrzení rizika vzniku rakoviny pro své potomky, pro dcery. U nosiček mutace je mnohonásobně vyšší riziko rozvoje rakoviny prsu a ovarií. Z tohoto důvodu přednostně ženy podstupují genetická vyšetření.

Testování předchází konzultace s genetikem, který zhodnotí rodinnou anamnézu a konzultuje s pacientem jak sporadické, tak familiární indikační kritéria.

Existuje velké množství testovacích metod, jejichž senzitivita se pohybuje okolo 95 – 99 %. Prvním krokem je izolace DNA z nesrážlivé krve pacienta, mutace se detekují z postupů vycházejících z polymerázové řetězové reakce. Metody testování se liší podle vybavení a preferencí dané laboratoře. Ze senzitivity testování je patrné, že je velká šance záchytu mutace a rodiny se tím tak mohou vyvarovat manifestaci onemocnění, které může mít v budoucnu často nezvratný průběh.

Prevence bývá podceňována a mnohými pacienty zlehčována, ale radí se taktéž do postupů, které snižují rizika propuknutí nemoci a celkově tak snižují úmrtnost. Mezi tyto postupy řadíme samovyšetření, změnu životního stylu, chirurgickou prevenci, chemoprevenci a pravidelné prohlídky u lékaře.

Léčebné postupy jsou velmi individuální. Liší se podle typu nádoru, jeho umístění a velikosti. Dále se přístupy diferencují podle stavu pacienta, kdy je rozhodující věk, pohlaví, celkový fyzický stav a další individuální kritéria. U nás se běžně provádí chirurgická léčba, radioterapie a chemoterapie. Mezi méně časté postupy se zařazuje hormonální a biologická léčba, která je ovšem finančně nákladná, a proto je pojišťovny hrazena jen v některých případech.

Vzhledem k rychle se rozvíjejícím léčebným metodám nejen u nás, ale i v zahraničí právě v oblasti včasné detekce onkologických onemocnění, bude jistě v budoucnu včasnější záchyt a aplikovaná diagnostika na vyšším stupni rozpoznání onemocnění a umožní tak záchranu lidských životů.

8 Seznam citované literatury

- [1] FORETOVÁ, L., E. MACHÁČKOVÁ, M. PALÁCOVÁ, M. NAVRÁTILOVÁ, M. SVOBODA a K. PETRÁKOVÁ. Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech BRCA1 a BRCA2 u hereditárního syndromu nádoru prsu a ovarií. *Klinická onkologie*. 2016, **29**(1), 9-13.
- [2] FORETOVÁ, L. Genetika nádoru prsu. *Onkologie*. 2008, **2**(1), 44–48.
- [3] PLEVOVÁ, P. a A. HLADÍKOVÁ. Genetické poradenství u mužů nosičů mutací v genech BRCA1 a BRCA2. *Klinická onkologie*. 2012, **25**(1), 67-73.
- [4] NOVOTNÝ J. a M. ZIMOVJANOVÁ. Možnosti preventivních opatření u nosičů mutací genů BRCA1 a BRCA2. *Klinická onkologie*. 2011, **5**(1), 30–33.
- [5] GENETIKA-BIOLOGIE. *Mutace* [online]. ©2010
[cit. 2018-01-19]. Dostupné z: <http://genetika-biologie.cz/mutace>.
- [6] CHOOSE FAITH OR FEAR. *What is the BRCA gene?* [online]. ©2013
[cit. 2018-05-15]. Dostupné z: <https://www.choosefaithorfear.com/single-post/what-is-the-brca-gene>.
- [7] CLARK, S. L., A. M. RODRIGUEZ, R. R. SNYDER, G. D. V. HANKINS and D. BOEHNING. Structure-Function of the tumor suppressor Brca1. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2012, **1**(1), 1-8. ISSN 2001-0370.
- [8] VENKITARAMAN, A. R. Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage. *Journal of cell science*. 2001, **114**(20), 3591-3598. ISSN 0021-9533.
- [9] HOJNÝ, Jan. *Struktura, funkce a význam proteinu BRCA1*. Praha, 2010. 37 s. Bakalářská práce. Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce MUDr. Zdeněk Kleibl, PhD.
- [10] YOSHIDA, K. AND Y. MIKI. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004, **95**(11), 866-71.
- [11] BERTWISTLE, D. and A. ASHWORTH. Functions of the BRCA1 and BRCA2 genes. *Elsevier*. 1998, **8**(1), 14-20.
- [12] LINKOS. *Zásady testování Brca1 a Brca2 genu* [online]. ©2018
[cit. 2018-01-19]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/cinnost-skupiny-1/zasady-testovani-brca1-2-genu/>.
- [13] PUCHMAJEROVÁ, Alena. *Klinická genetika u karcinomu prsu*. *Postgraduální medicína* [online]. ©2012
[cit. 2018-01-19]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/klinicka-genetika-u-karcinomu-prsu-464236>.
- [14] WIWANITKIT, V. Structure of human BRCA2-RAD51 by molecular docking study. *Gynecology nad obstetrics*. 2007, **27**(6), 625-627.

- [15] FORETOVÁ, L., M. NAVRÁTILOVÁ a E. MACHÁČKOVÁ. Limitace genetického testování v onkologii. *Klinická onkologie*. 2009, **22**, 65-68.
- [16] HECZKOVÁ, M., E. MACHÁČKOVÁ, M. JIRSA, J. ŠPIČÁK, L. FORETOVÁ a T. HUCL. Hodnocení variant nejasného významu v genu BRCA2. *Klinická onkologie*. 2012, **25**, 87-98.
- [17] ZIKÁN, M. Gynekologická prevence a gynekologické aspekty péče u nosiček mutací genů BRCA1 a BRCA2. *Klinická onkologie*. 2016, **26**(1), 22-30.
- [18] LIEDE, A., B.Y. KARLAN and A. NAROD. Cancer Risks for Male Carriers of Germline Mutations in BRCA1 or BRCA2: A Review of the Literature. *Journal Of Clinical Oncology*. 2004, **22**(4), 735-742.
- [19] MARTÍNKOVÁ, V. Karcinom prsu u mužů. *Kcsolid* [online]. ©2005 [cit. 2018-01-31]. Dostupné z: http://www.kcsolid.cz/zdravotnictvi/klinicka_kapitola/ter/ter-7/poster-ter-7.pdf .
- [20] ŠTERN, P., K. VRANOVSKÝ a K. ŠAFARČÍK. Karcinom prostaty – molekulární podstata, diagnostika a ekonomika prevence. *Klinická Biochem. Metab.*. 2008, **16**(37), 19-26.
- [21] LINKOS. *O nádorech prostaty* [online]. ©2006 [2018-01-31]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/zhoubne-nadory-muzskeho-pohlavniho-ustroji-c60-c62/o-nadorech-prostaty/>.
- [22] ZAVORAL, M. Epidemiologie karcinomu pankreatu. *Bulletin HPB*. 2002, **1**(10), 1-2.
- [23] LOVEČEK, M. P. SKALICKÝ, D. KLOS, Č. NEORAL, J. EHRMANN, J. ZAPLETALOVÁ, H. ŠVÉBIŠOVÁ, T. YOGESWARA, M. GHOTHIM, R. VRBA a R. HAVLÍK. Resekabilní karcinom pankreatu – 5leté přežití. *Rozhledy v chirurgii*. 2015, **11**, 470-476.
- [24] ŠMÍD, D., T. SKALICKÝ, J. DOLEŽAL, D. KUBÁČKOVÁ, J. FICHTL, M. PEŠTA, J. WINDRICOVÁ, T. SVOBODA, V. KULDA a O. DAUM. Karcinom žaludku – komplexní pohled na nemocného. *Practicus (Praha)*. 2014, **2**(13), 14-17. ISSN 1213-8711.
- [25] PENKA, I. a Z. KALA. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 2008, **2**(1), 12-16.
- [26] BRABCOVÁ, I., M. KYSELOVÁ a A. MACHOVÁ. Prevence kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 2009, **3**(5), 316-318.
- [27] JECH, Z. a J. HOCH. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu. *Interní medicína pro praxi*. 2004, **2**, 81-84.
- [28] FIKRLE, T. a K. PIZINGER. Maligní melanom. *Onkologie*. 2010, **4**(4), 225-228.
- [29] DOUBEK, R., D. PETROVOVÁ, J. KALVODOVÁ a M. DOUBEK. Hematologické malignity v graviditě. *Česká Gynekologie*. 2009, **2**(74), 138-143.
- [30] PÁLA, M. Léčba karcinomu laryngu. *Onkologie*. 2016, **10**(3), 138-141.
- [31] CHOVANEC, J., Z. DOSTÁLOVÁ a J. NAVRÁTILOVÁ. Karcinom prsu – aktuální problém. *Interní medicína pro praxi*. 2008, **10**(2), 84-89.

- [32] PRAUSOVÁ, J. Karcinom prsu – problém i v 21. století. *Interní medicína pro praxi*. 2010, **12**(1), 26-32.
- [33] WEINBERGER, V. a M. ZIKÁN. Karcinom prsu – specifika gynekologické péče a poradenství. *Klinická onkologie*. 2016, **29**(3), 7-15.
- [34] ZÁVESKÝ, L. Karcinom ovaria – na cestě k lepší diagnostice a léčbě. *Interní medicína*. 2011, **3**(12), 490-492.
- [35] EAU Patient Information. *Lokálně pokročilý karcinom prostaty* [online]. ©2015 [cit. 2018-02-05]. Dostupné z: <http://patients.uroweb.org/cs/jsem-urologicky-pacient/rakovina-prostaty/lokalne-pokrocily-karcinom-prostaty/>.
- [36] CANCER4ME. *Colonoscopy – Polyp Garden* [online]. ©2015 [cit. 2018-02-05]. Dostupné z: <https://cancer4me.wordpress.com/>.
- [37] POHLREICH, P., Z. KLEIBL, P. KLEIBLOVÁ, M. JANATOVÁ, J. SOUKUPOVÁ, E. MACHÁČKOVÁ, J. HÁZOVÁ, P. VAŠIČKOVÁ, E. ŠTAHLOVÁ HRABINCOVÁ, M. NÁVRÁTILOVÁ, M. SVOBODA a L. FORETOVÁ. Klinický význam analýz genů středního rizika pro hodnocení rizika vzniku karcinomu prsu a dalších nádorů v České republice. *Klinická onkologie*. 2012, **25**, 59-66.
- [38] FORETOVÁ, L., K. PETRAKOVÁ, M. PALACOVÁ, R. KALABOVÁ, M. SVOBODA, M. NAVRATILOVÁ, M. SCHNEIDEROVÁ, K. BOLČÁK, E. KREJČÍ, L. DRAŽAN, M. MIKOVÁ, J. HÁZOVÁ, P. VAŠIČKOVÁ a E. MACHÁČKOVÁ. Genetic Testing and Preventions of Hereditary Cancer at the MMCI – Over 10 Years of Experience. *Klinická onkologie*. 2010, **23**, 338-400.
- [39] BARTOŇKOVÁ, H., L. FORETOVÁ, E. HELMICHOVÁ, R. KALABOVÁ, Z. KLEIBL, B. KONOPÁSEK, V. KRUTÍLKOVÁ, E. MACHÁČKOVÁ, J. NOVOTNÝ, K. PETRÁKOVÁ, L. PETRUŽELKA, P. PLEVOVÁ, P. POHLREICH, L. ROB, M. SKOVAJSOVÁ, J. VESELÝ a J. ŽALOUĐÍK. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječníku a zdravé osoby se zárodečnými mutacemi genů BRCA1 nebo BRCA2. *Klinická onkologie*. 2003, **16**, 28-33.
- [40] HUNČÍKOVÁ, Z. *Primární a sekundární prevence karcinomu prsu*. Praha, 2006. 22 s. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, 3. Lékařská Fakulta Univerzity Karlovy v Praze. Vedoucí práce MUDr. Pavla Nováková.
- [41] KOLOMBO, I., M. PORŠOVÁ, I. ZEMANOVÁ, M. HORECKÝ, P. ANTONOVÁ, T. VLÁSEK, J. PORŠ, M. HRUBÝ, J. HAIN, P. KAŠÁK, J. PONĚŠICKÝ, J. KAŠÍK, S. BLAŽEJ, M. BARTŮNĚK a R. PABIŠTA. Prostatický specifický antigen (PSA) a digitální rektální vyšetření (DRE) v diagnostice karcinomu prostaty. *Urologie pro Praxi*. 2008, **9**, 83-88.
- [42] JALANKO, H., P. KUUSELA, P. ROBERTS, P. SIPPONEN, C. HAGLUND, O. MÄKELÄ. Comparison of a new tumor marker, CA 19-9, with α -fetoprotein and carcinoembryonic antigen in patients with upper gastrointestinal diseases. *J Clin Pathol*. 1984, **37**, 218-222.

- [43] SKOVAJSOVÁ, M., O., MÁJEK, J., DANEŠ, H. BARTOŇKOVÁ, O., NGO a L. DUŠEK. Výsledky Národního programu screeningu karcinomu prsu v České republice. *Klinická onkologie*. 2014, **27**, 69-78.
- [44] SYMPTOMY. *Rakovina prsu* [online]. ©2009 [cit. 2018-02-16]. Dostupné z: <https://www.symptomy.cz/nemoc/rakovina-prsu>.
- [45] KOTYKOVÁ, M. *Moderní léčba nádoru prsu*. Pardubice, 2012. 75 s. Diplomová práce. Univerzita Pardubice, Fakulta zdravotnických studií. Vedoucí práce doc. MUDr. Jiří Šiller, Ph.D.
- [46] HOSKINS, P. J. and W. H. WALTER. Mised Therapeutic and Prevention Opportunities in Women with BRCA.Mutated Epithelial Ovarian Cancer and Their Families Due to Low Referral Rates for Genetic Counseling and BRCA Testing: A Review of the Literature. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2017, **67**, 493-506.
- [47] NAROD, S. A. Hormonal Prevention of Hereditary Breast Cancer. *Annals New York Academy of Sciences*. 2001, 36-41.
- [48] WOŁCZYŃSKI, S., J. SWIATECKA, T. ANCHIM, M. DABROWSKA and J. DZIECIOŁ. Biochemical mechanism of raloxifen and tamoxifen action for the prevention of the breast cancer. Studies in vitro. *Ginekologia Polska*. 2000, **71**, 1147-1152.
- [49] NABHOLTZ, J. M., A. BUZDAR, M. POLLAK, W. HARWIN, G. BURTON, A. MANGALIK, M. STEINBERG, A. WEBSTER and M. VON EULER. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2000, **18**, 3758-3767.
- [50] Příbalová informace: informace pro uživatele. Zoladex depot 3,6 mg
- [51] GØTZSCHE, P. C., K. J. JØRGENSEN, J. M. NABHOLTZ, A. BUZDAR, M. POLLAK, W. HARWIN, G. BURTON, A. MANGALIK, M. STEINBERG, A. WEBSTER. Screening for breast cancer with mammography (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, **6**, 1-4.
- [52] ŽALOUDÍK, J. *Vyhněte se rakovině aneb prevence zhoubných nádorů pro každého*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2008. 25 s. ISBN 978-80-247-2307-5
- [53] ABRAHÁMOVÁ, J. *Co byste měli vědět o rakovině prsu*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, 144 s. ISBN 978-80-247-3063-9.
- [54] VORLÍČEK, J., Z. ADAM, L. ŠMARDOVÁ a H. VORLÍČKOVÁ. *Chemoterapie a vy*. Praha: MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., 2013, 33 s. ISBN 978-80-87135-51-8.
- [55] HYNKOVÁ, L. a DOLEŽALOVÁ H. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku. *Onkologie*. 2008, **2**, 88-90.
- [56] KRŠKA, Z., D. HOSKOVEC, L. PETRUŽELKA a kolektiv. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2014, 904 s. ISBN 978-80-247-4284-7.
- [57] ADAM, Z., J. VORLÍČEK, J. VANÍČEK a kolektiv. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2004, 696 s. ISBN 80-247-0896-5.

- [58] KUBECOVÁ, M. Radioterapie karcinomu prsu. *Onkologie*. 2009, **3**, 28-31.
- [59] BAYLOR UNIVERSITY BLOGS. *Lab 13: Posters and PCR* [online]. ©2017 [cit. 2018-03-16]. Dostupné z: <http://blogs.baylor.edu/cili-cure-spring2017/2017/04/30/lab-13-posters-and-pcr-3/>.
- [60] OPLÍŠTILOVÁ, Š. *Vyšetření mutací v BRCA1 a BRCA2 genech*. Pardubice, 2016. 54 s. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická. Vedoucí práce RNDr. Renata Dvořáková.
- [61] TECH COUNCIL. *The Sanger DNA Sequencing Methods* [online]. ©2017 [cit. 2018-03-16]. Dostupné z: <http://www.techcouncil.org/the-sanger-dna-sequencing-methods-1>.
- [62] NOLLAU, P. a C. WAGENER. Methods for detection of point mutations: performance and quality assessment. *Clinical chemistry*. 1997, **4**, 1114-1128.
- [63] SLIDESHARE. Metodi electroforetici. *Heteroduplex analysis* [online]. ©2010 [cit. 2018-05-15]. Dostupné z: <https://www.slideshare.net/MorciViolet/metodi-elettroforetici>.
- [64] TOMANOVÁ, B. *PCR v reálném čase a její využití v potravinářství*. Brno, 2015. 43 s. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická. Vedoucí práce Ing. Štěpánka Trachtová, Ph.D.
- [65] MULTIMEDIÁLNÍ UČEBNICE DNA DIAGNOSTIKY. *Elektroforetické metody* [online]. ©1998 [cit. 2018-03-19]. Dostupné z: <http://stary.lf2.cuni.cz/projekty/prusa-dna/newlook/defa7.htm>.
- [66] SKUPNÍKOVÁ, B. *Genové mutace jako příčina mentálních retardací*. Brno, 2016. 53 s. Bakalářská práce. Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce Mgr. Markéta Wayhelová.
- [67] Slovníky. *Velký lékařský slovník* [online]. ©1998-2018 [cit. 2018-05-22]. Dostupné z: <http://lekarske.slovníky.cz/>.

Přílohy

Příloha 1 Příbalová informace pro uživatele

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zoladex depot 3,6 mg

goserelinum

Implantát v předplněné injekční stříkačce

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zoladex depot 3,6 mg a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zoladex depot 3,6 mg používat
3. Jak se přípravek Zoladex depot 3,6 mg používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zoladex depot 3,6 mg uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zoladex depot 3,6 mg a k čemu se používá

Přípravek Zoladex (goserelin), je syntetickým analogem přirozeného gonadoliberinu (LHRH). Při opakované aplikaci přípravku Zoladex zablokuje v hypofýze (žláza, podvěsek mozkový) sekreci luteinizačního hormonu (LH), což má za následek pokles sérové hladiny testosteronu u mužů a estradiolu u žen. Tento účinek je po přerušení léčby reverzibilní (vratný). Zpočátku může přípravek Zoladex, stejně jako ostatní LHRH agonisté, přechodně zvýšit sérovou hladinu testosteronu u mužů a estradiolu u žen. Na začátku léčby se může u žen objevit děložní krvácení proměnlivé intenzity a různě dlouhého trvání. Toto krvácení, které je pravděpodobně způsobeno poklesem hladiny estrogenu, se spontánně upraví.

Indikace:

- (1) Karcinom prostaty: přípravek Zoladex depot 3,6 mg je indikován k léčbě karcinomu prostaty, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu.
- (2) Karcinom prsu: přípravek Zoladex depot 3,6 mg je indikován k léčbě karcinomu prsu u pre- a perimenopauzálních žen, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu.
- (3) Časný karcinom prsu: přípravek Zoladex depot 3,6 mg je indikován k adjuvantní léčbě karcinomu prsu u pre- a perimenopauzálních žen s časným karcinomem prsu, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu.
- (4) Endometrióza: při léčbě endometriózy přípravek Zoladex depot 3,6 mg zmírňuje příznaky, včetně bolesti, a zmenšuje velikost a počet endometriálních ložisek.
- (5) Děložní myomy: při léčbě děložních myomů přípravek Zoladex depot 3,6 mg způsobuje jejich zmenšení, umožňuje zlepšení krevního obrazu pacientky a zmírňuje příznaky, včetně bolesti. Je používán jako doplňková léčba k chirurgickému výkonu za účelem vytvoření dobrých operačních podmínek a snížení peroperačních ztrát krve.

- (6) Ztenčení děložní sliznice (endometria): přípravek Zoladex depot 3,6 mg je indikován k ztenčování endometria před ablací (chirurgickým odstraněním) endometria. *Dávkování při ztenčování endometria*: dvě podkožní injekce depotní dávky aplikované po 4 týdnech, operace má být uskutečněna do dvou týdnů po aplikaci druhé dávky.
- (7) Asistovaná reprodukce: snížení funkce hypofýzy (podvěsku mozkového) jako příprava na superovulaci.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zoladex depot 3,6 mg používat

Nepoužívejte přípravek Zoladex depot 3,6 mg:

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na ostatní analogy LHRH, např. busirelin, leuprorelin a triptorelin.
- přípravek Zoladex depot 3,6 mg se nesmí podávat dětem.
- přípravek Zoladex depot 3,6 mg se nesmí podávat v průběhu těhotenství a kojícím ženám.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře, pokud trpíte něčím z následujícího:

Jakékoliv srdeční či cévní onemocnění, včetně poruch srdečního rytmu (arytmie), nebo léčba těchto onemocnění. Při používání přípravku Zoladex depot 3,6 mg může být zvýšeno riziko poruch srdečního rytmu.

Použití přípravku u pacientů s rizikem obstrukce (ucpání, neprůchodnosti) močových nebo komprese (stlačení, útlaku) míchy je třeba pečlivě zvážit a pacient musí být pod pravidelnou kontrolou v průběhu prvního měsíce léčby. V případě, že se komprese míchy nebo poškození ledvin v důsledku obstrukce močových objeví, je třeba okamžitě přistoupit k obvyklé léčbě těchto komplikací.

Dlouhodobé podávání LHRH agonistů může snižovat minerální kostní denzitu. Současné údaje o přípravku Zoladex depot 3,6 mg dokumentují 4,6% průměrnou demineralizaci osově kostry po 6 měsících léčby, která je reverzibilní - za 6 měsíců po přerušení léčby bylo zaznamenáno progresivní zlepšení demineralizace - o 2,6 % ve srovnání s původním stavem. Bylo prokázáno, že u pacientek, které dostávaly přípravek Zoladex depot 3,6 mg k léčbě endometriózy, se zmenšil úbytek kostní hmoty a vazomotorické syndromy při současně aplikaci hormonální substituční léčby (jednou denně estrogen a progestogen).

Podle předběžných údajů lze předpokládat, že podávání bifosfonátů (léčivé látky pozitivně ovlivňující mineralizaci kostí) v kombinaci s LHRH agonisty u mužů může snížit kostní demineralizaci.

U mužů léčených LHRH agonisty bylo pozorováno snížení glukózy tolerance, které se může projevovat jako diabetes mellitus (cukrovka), popř. ztráta kontroly glykemie (hladiny cukru v krvi) u pacientů s již existujícím diabetem. Je třeba vzít v úvahu monitorování glukózy v krvi.

Je třeba zvážit použití přípravku Zoladex depot 3,6 mg u žen s metabolickým onemocněním kostí.

V současné době nejsou k dispozici klinické údaje popisující léčbu endometriózy přípravkem Zoladex depot 3,6 mg v období delším než šest měsíců.

Po dvouleté léčbě časného karcinomu prsu bylo prokázáno průměrné snížení minerální kostní denzity (BMD) o 6,2 % v krčku stehenní kosti a o 11,5 % v bederní páteři. Tato demineralizace je částečně reverzibilní – o 3,4 % v krčku stehenní kosti a o 6,4 % v bederní páteři po roce sledování po ukončení léčby.

Zoladex depot 3,6 mg může zvýšit rezistenci (tuhost) děložního hrdla, a tím působit obtíže při jeho dilataci (roztažení; např. při vkládání oplodněného vajíčka do dělohy).

U pacientů používajících přípravek Zoladex depot 3,6 mg byly hlášeny případy deprese, která může být závažná.

Pokud používáte přípravek Zoladex depot 3,6 mg a rozvine se u Vás depresivní nálada, informujte svého lékaře.

Asistovaná reprodukce

Přípravek Zoladex depot 3,6 mg může být používán jako část postupu pro asistovanou reprodukci pouze pod dohledem specialisty v tomto oboru.

Podobně jako u ostatních agonistů LHRH se v souvislosti s používáním přípravku Zoladex depot 3,6 mg v kombinaci s gonadotropinem vyskytly případy syndromu ovariální hyperstimulace. Je třeba pečlivě sledovat stimulační cyklus, aby bylo možno identifikovat pacientky s rizikem možného vývoje syndromu ovariální hyperstimulace. V případě potřeby je třeba lidský choriový gonadotropin vysadit.

Při používání přípravku Zoladex depot 3,6 mg v režimu asistované reprodukce je třeba postupovat s opatrností u pacientek se syndromem polycystických ovarií, jelikož se může vyskytnout zvýšený počet zrajících folikulů (vážků s vajíčkem).

Další léčivé přípravky a přípravek Zoladex depot 3,6 mg

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to důležité, protože užívání několika léků najednou může někdy zesilovat nebo naopak oslabovat jejich účinek. Může být potřebné, aby Vám lékař věnoval zvláštní pozornost.

Přípravek Zoladex depot 3,6 mg a souběžně užívané přípravky k léčbě poruch srdečního rytmu (např. chinidin, prokainamid, amiodaron a sotalol) se mohou navzájem ovlivňovat. Zoladex depot 3,6 mg může zvyšovat riziko poruch srdečního rytmu, pokud je užíván s dalšími přípravky (např: metadon (užívaný pro úlevu od bolesti nebo jako součást odvykací terapie), moxifloxacin (antibiotikum), antipsychotika užívaná k léčbě závažných duševních poruch), přípravky ke snížení srážlivosti krve.

Těhotenství a kojení

Nepoužívejte přípravek Zoladex depot 3,6 mg, jste-li těhotná nebo pokud kojíte. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Zoladex depot 3,6 mg se nesmí používat v těhotenství, jelikož při užívání agonistů LHRH během těhotenství existuje teoretické riziko potratu nebo abnormality plodu. U potenciálně plodných žen se musí před započítím léčby přípravkem Zoladex depot 3,6 mg pečlivým vyšetřením vyloučit těhotenství. Během léčby se aplikují nehormonální kontracepční prostředky a v případě endometriózy se s nimi pokračuje až do obnovy menstruace.

Před použitím přípravku Zoladex depot 3,6 mg pro asistovanou reprodukci je třeba vyloučit těhotenství. Podle současných klinických výsledků pro toto použití se neprokázala příčinná souvislost mezi užíváním přípravku Zoladex depot 3,6 mg a následnými abnormalitami vývoje oocyty, průběhem těhotenství a porodu.

Rízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by přípravek Zoladex depot 3,6 mg ovlivňoval Vaši schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje. Po léčbě přípravkem Zoladex depot 3,6 mg se můžete cítit unaveni. Pokud k tomu dojde, neřídte a neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Zoladex depot 3,6 mg používá

Dospělí

Jedna podkožní injekce depotní dávky aplikovaná do přední stěny břišní každých 28 dnů. Zvláštní pozornost bude lékař věnovat velmi štíhlým pacientům (pacientkám).

Asistovaná reprodukce

Po snížení funkce hypofýzy pomocí přípravku Zoladex depot 3,6 mg se pro dosažení superovulace a odsátí oocytů postupuje standardními zavedenými metodami.

Dávkování při ztenčování endometria

Dvě podkožní injekce depotní dávky aplikované po 4 týdnech, operace má být uskutečněna do dvou týdnů po aplikaci druhé dávky.

Dávku není třeba upravovat u pacientů s poškozením jater.

Dávku není třeba upravovat u pacientů s poškozením ledvin.

Dávku není třeba upravovat u starších pacientů.

Děti

Přípravek Zoladex depot 3,6 mg se nesmí podávat dětem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Po injekčním podání přípravku Zoladex, byla hlášena poranění v místě vpichu (včetně poškození cév v oblasti břicha). Ve velmi vzácných případech tato skutečnost způsobila závažné krvácení. Pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků, okamžitě kontaktujte svého lékaře: bolesti břicha, zvětšování břicha, dušnost, závratě, nízký krevní tlak a/nebo jakoukoliv změnu vědomí.

Pokud by lékař potřeboval implantát odstranit chirurgicky, může jeho přesnou polohu zjistit pomocí ultrazvuku.

- Návaly horka a pocení. Tyto nežádoucí účinky mohou příležitostně přetrvávat delší dobu (i několik měsíců) po vysazení přípravku.
- Zvětšení prsů nebo zvýšená citlivost prsů.
- Snížená sexuální apetence/impotence.
- Časté jsou změny nálady a deprese.

- Velmi vzácně se mohou objevit psychiatrické problémy, které se mohou projevovat halucinacemi, poruchami myšlenek a změnami osobnosti.
- Řídnutí kostí.
- Po prvním podání přípravku Zoladex můžete pociťovat bolest v kostech. Pokud máte tyto problémy, lékař Vám může předepsat vhodný lék.
- V okolí místa podání injekce přípravku Zoladex můžete pociťovat bolest, svědění, krvácení, zčervenání, otok či jiné místní reakce.
- Velmi vzácně můžete mít potíže s močením či pociťovat bolest v dolní části zad.
- Vzestup hladiny krevního cukru.
- Brnění prstů u rukou nebo nohou.
- Kožní vyrážka a vzácně alergické reakce.
- Ztráta ochlupení u mužů, vypadávání vlasů u žen (obvykle mírné, ale může být i značné).
- Přibývání na váze.
- Bolesti kloubů.
- Zhoršená funkce srdce nebo srdeční infarkt.
- Změny krevního tlaku.
- „Tumor flare“ syndrom (náhlé celkové zhoršení stavu v souvislosti s nádorem), bolest v oblasti nádoru.
- Ovariální hyperstimulační syndrom u žen (soubor příznaků po stimulaci vaječnicků) projevující se únikem tekutiny z cév mimo cévy, zvětšením objemu břicha, obtížným dýcháním v důsledku hromadění tekutiny v dutině pohrudnice („voda na plicích“), zahušťováním krve a možnými komplikacemi s tím souvisejícími.
- Vznik nádoru podvěsku mozkového ve Vaší hlavě (hypofýza), nebo krvácení či rozpad nádoru hypofýzy, pokud nádor již existoval. Nádor hypofýzy se může projevovat bolestí hlavy, pocitem nevolnosti, zhoršením zraku a bezvědomím.
- Změny EKG (prodloužení QT intervalu) – není známo, jak často.
- Riziko krvácení v místě vpichu jehly v důsledku poranění cév(y).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu: *Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10*

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zoladex depot 3,6 mg uchovávat

- Váš lékař Vám může přípravek předepsat na recept, abyste si mohl(a) přípravek vyzvednout v lékárně. Přípravek předáte lékaři při Vaší další plánované návštěvě u lékaře.
- Přípravek uchovávejte v původním obalu a ponechte sáček uvnitř balení neporušený.

- Přípravek uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Přípravek uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zoladex depot 3,6 mg obsahuje

Léčivou látkou je goserelinum (ve formě goserelini acetatas). Jeden implantát přípravku Zoladex depot 3,6 mg obsahuje 3,6 mg goserelinum.

Pomocnou látkou je polyglaktin.

Jak přípravek Zoladex depot 3,6 mg vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zoladex depot 3,6 mg je implantát (velmi malý váleček) obsažený v předplněné injekční stříkačce.

Přípravek je připraven k okamžitému podání lékařem nebo zdravotní sestrou.

Balení přípravku Zoladex depot 3,6 mg obsahuje 1 implantát v předplněné injekční stříkačce.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge CB2 0AA, Velká Británie

Výrobce

AstraZeneca UK Limited

Silk Road Business Park

Macclesfield

Cheshire

Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zastoupení držitele rozhodnutí o registraci.

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel.: 222 807 111

infoservis.cz@astrazeneca.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 21. 6. 2017

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Česká republika/Státní ústav pro kontrolu léčiv na adrese www.sukl.cz