



VĚDA A VÝZKUM V PERIOPERAČNÍ PÉČI

Mgr. Markéta Jašková

Dana Svobodová

Gynekologicko-porodnická klinika

Fakultní nemocnice Ostrava

VĚDA A VÝZKUM NA GOS

- Detekce mutace genu BRCA1 a BRCA2, a to přímo z nádorové tkáně ovaria.
- Studie Sentix, která je zaměřena na využití sentinelové uzliny u pacientek s časným stadiem karcinomu děložního hrdla.

BRCA

- BRCA gen se uplatňuje v regulaci buněčného cyklu a mechanismů odpovědných za opravu zlomů v DNA. V případě mutace genu dochází k nestabilitě genomu → nekontrolované buněčné dělení.
- Enzym PARP – poly (ADP ribóza) polymeráza- se nachází v těle, kde v normálních buňkách pomáhá opravit poškozený řetězec DNA. Ve zdravých buňkách se *BRCA1*, *2* a PARP účastní procesu oprav poškozené DNA.
- Olaparib je inhibitor PARP.

V případě mutace genů BRCA závisí oprava DNA buněk nádoru především na PARP. Pokud je však i PARP inhibována (pomocí PARP inhibitoru – Olaparib), mění se neopravené jednoduché zlomy během replikace na dvojité zlomy, které jsou za normálních okolností opravovány mechanismem, na kterém se podílí právě geny *BRCA1* a *BRCA2*. Jejich mutací při současné inhibici aktivity PARP dochází k následné chromozomální instabilitě, zástavě buněčného cyklu a apoptóze. Inhibice PARP u nádorových buněk s mutacemi *BRCA* tak vede k potlačení schopnosti opravy DNA. Z onkologického hlediska nádory vykazující *BRCA* mutaci mají lepší prognózu, protože jsou více senzitivní na léčbu.

CÍL:

1. Aplikovat cílenou personalizovanou léčbu.
2. Význam genetického vyšetření pokrevních příbuzných (mutace *BRCA* celoživotně zvyšuje riziko rakoviny prsa, vaječníků, peritonea, prostaty, žaludku).

PODMÍNKY:

- Dokumentace (informované souhlasy, žádanka k molekulárně genetickému vyšetření).

POSTUP:

- Během operace je odebrán vzorek z nádorové tkáně ovaria, který je naložen do fyziologického roztoku a se žádankou následně odeslán na genetické vyšetření.

LÉČBA:

1. chirurgická léčba,
2. dle výsledku histologického a genetického vyšetření – chemoterapie, při recidivě 2. fáze chemoterapie + nasedající užívání PARP inhibitoru (Lynparza).

Genetické vyšetření trvá 6 – 12 měsíců, pacientky jsou kontaktovány přímo z genetiky, při pozitivním výsledku je dohodnuta schůzka i s rodinnými příslušníky, odběr krve (mutace může být jen v nádorové tkáni).

STUDIE SENTIX

- SENTinel node in cervix cancer.
- Prospektivní observační studie.
- Délka trvání 7 let, předpoklad 600 žen, třetí největší centrum celosvětově.

CÍL:

1. Ověřit, že postačuje odstranit pouze SLN.
2. Snížit riziko komplikací během výkonu (poranění velkých cév a nervových struktur).
3. Snížit riziko pooperačních komplikací (lymfedém, lymfocysty).

PODMÍNKY:

1. dokumentace (informovaný souhlas, souhlas se studií, standardizovaný dotazník kvality života QLQ-C30),
2. histologický typ nádoru (dlaždicobuněčný, adenokarcinom),
3. velikost nádoru ≤ 4 cm,
4. časné stadium onemocnění (IA1,IA2,IB2),
5. věk (18-75 let),
6. UZ, MRI,
7. perioperační nález,
 - a) nebude patrné šíření nádoru mimo děložní hrdlo,
 - b) oboustranný nález SLN,
 - c) FS s negativním výsledkem.

POSTUP:

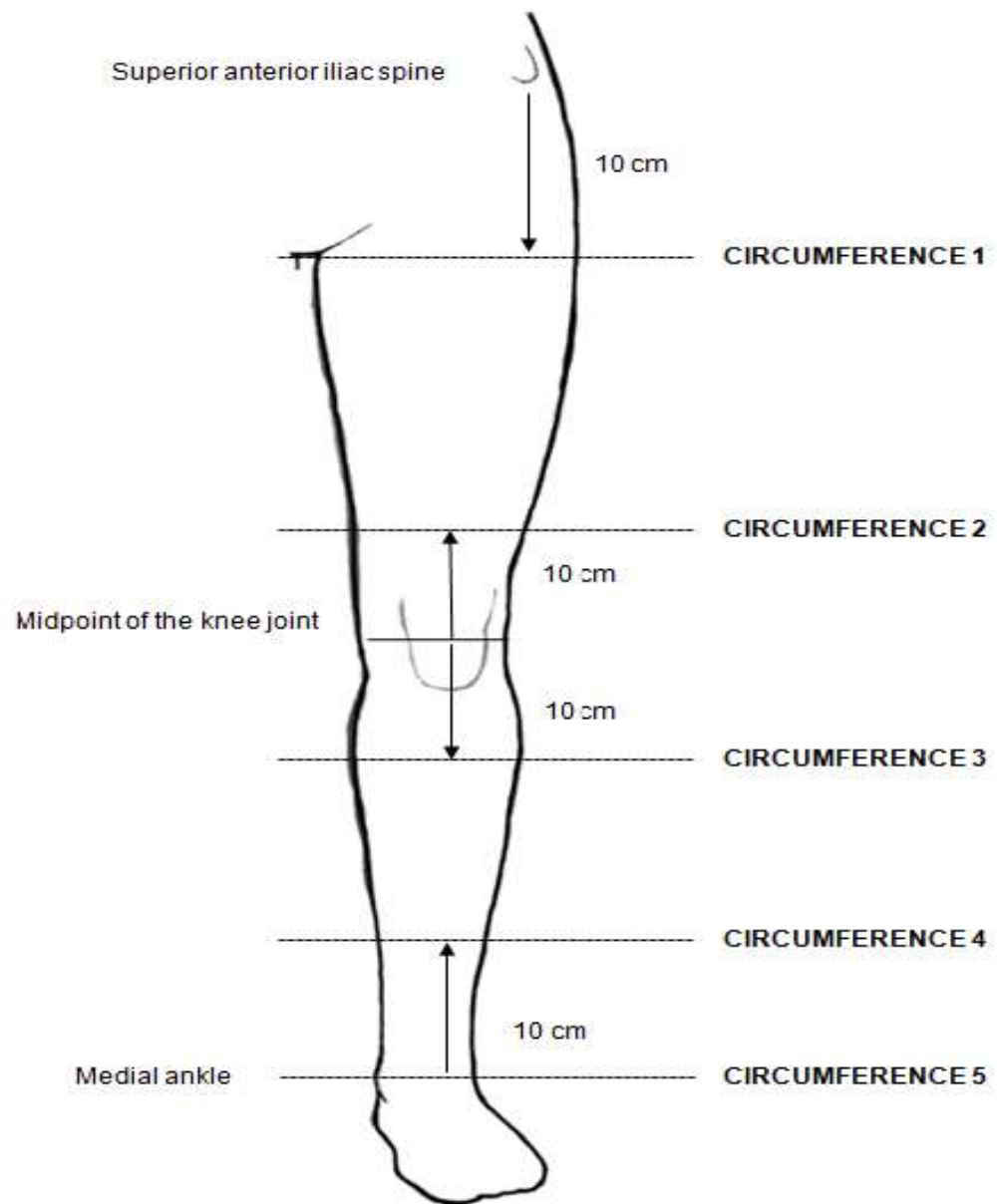
1. aplikace Patent blau a radiokoloidu těsně před operací na OS,
2. LPSK → vizuální detekce SLN oboustranně + gamasonda,
3. odeslání nefixovaných vzorků na patologii.
 - a) Jsou splněny všechny zmíněné podmínky → pokračování ve studii,
 - b) nejsou splněny všechny výše zmíněné podmínky, provedena pánevní lymfadenektomie → kontrolní skupina,
 - c) nejsou splněny všechny výše zmíněné podmínky, není provedena pánevní lymfadenektomie → konec studie.

LÉČBA:

1. FS neg. → odstranění dělohy, tub, parametrií a horní části pochvy, možnost ponechání ovarií,
2. FS poz. → + systematická pánevní lymfadenektomie.

NÁSLEDNÁ PÉČE:

1. 1. – 5. rok po operaci kontrola každých 6 měsíců, 6. – 7. rok po operaci kontrola po 12 měsících.
2. Gynekologické vyšetření, vyplnění dotazníku kvality života (jen 6 a 12 měsíců po operaci), sledování příznaků lymfedému a lymfocyst, sledování možných nežádoucích účinků léčby.
3. Pacientky zařazené do kontrolní skupiny jsou sledovány v rámci studie po dobu 2 let.



DĚKUJEME ZA POZORNOST



ZDROJE

1 Halámková J., Petráková K., et al. Specifika ovariálního karcinomu u pacientek s mutací BRCA: léčba karcinomu ovaria inhibitory PARP. *Praktická gynekologie* [online]. 2014; **18**(1), 54-59 [cit. 2019-05-12]. ISSN 1801–8750. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/prakticka-gynekologie/2014-1/specifika-ovarialniho-karcinomu-u-pacientek-s-mutaci-brca-lecba-karcinomu-ovaria-inhibitory-parp-48516>

2 Halaška J. M. Problematika mutací BRCA z klinického pohledu. *Česko-slovenská patologie* [online]. 2016, **52**(4), 197-198 [cit. 2019-05-12]. ISSN 1805-4498. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-patologie/2016-4-10/problematika-mutaci-brca-z-klinickeho-pohledu-59526>

3 Müllerová Z., Müller T., Křivánková K. et al. Molekulární podstata kancerogeneze epiteliálních ovariálních karcinomů. *Klinická onkologie* [online]. 2016, **29**(4), 46-53 [cit. 2019-05-12]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/klinicka-onkologie/2016-supplementum-4/molekularni-podstata-kancerogeneze-epitelialnich-ovarialnich-karcinomu-59482>

4 Vošmíková H., Ryška A., Siegllová K. et al. Vyšetření mutací genů BRCA1 a BRCA2 v nádorových tkáních – možnosti a limitace. *Česko-slovenská patologie* [online]. 2016, **52**(4), 210-214 [cit. 2019-05-12]. ISSN 1805-4498. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-patologie/2016-4-10/vysetreni-mutaci-genu-brca1-a-brca2-v-nadorovych-tkanich-moznosti-a-limitace-59530>