

DEDNI RAK DOJK

**mag. Mateja Krajc, dr. med., specialistka
javnega zdravja**

IZVLEČEK

V razvitem svetu je rak dojk najpogostejša vrsta raka pri ženskah. Vsako leto pri nas zboli nekaj več kot tisoč dvesto žensk. Najbolj pomembna nevarnostna dejavnika za raka dojk sta starost ženske in družinska anamneza.

Ženske, ki imajo sorodnico z rakom dojk v prvem kolenu, imajo dva do trikrat večje tveganje za raka dojk kot tiste, ki ga v družinski anamnezi nimajo. Ogroženost take posameznice pa je tem večja, čim mlajša je sorodnica, ki je zbolela za rakom dojk. Približno dvajset odstotkov žensk z rakom dojk navaja pozitivno družinsko anamnezo. Od teh jih ima le manjšina lastnosti t. i. visoko rizičnih družin, kot so nizka starost ob diagnozi, bilateralnost ter pojavljanje raka v več generacijah. Rak dojk je etiološko heterogena bolezen.

Obsežno družinsko anamnezo zasledimo pri treh do petih odstotkih bolnic z rakom dojk – te navajajo več sorodnikov v več generacijah po eni strani družine (mami ali očetu), ki so prav tako zbolele za rakom dojk. Raki so v teh družinah največkrat povezani s podedovano genetsko okvaro oziroma mutacijo. Tem rakom dojk pravimo »dedni raki dojk«. Nastanek dednega raka dojk povezujemo z dedovanjem določene mutacije, torej okvare dednega materiala, največkrat na *BRCA1/2* genu. Za dednega raka dojk pa so lahko odgovorne mutacije tudi na drugih, manj prebojnih genih. Naj poudarimo, da lahko ženske, ki se na podlagi genetskega izvida zavedajo večje ogroženosti za raka dojk, lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu kontrol in rednih pregledov.

Ključne besede: dedni rak dojk, mutacija, *BRCA1/2*.

UVOD

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v Sloveniji (Cancer in Slovenia 2009. Ljubljana: Institute of oncology Ljubljana). Največkrat se pojavlja sporadično, kar pomeni, da zbolita ena ali dve sorodnici iz iste družine. Pri obravnavi družin ugotavljamo, da je v populaciji nekaj družin, kjer se rak dojk pojavlja pogosteje. Pri 25–30 odstotkih na novo odkritega raka dojk ugotavljamo, da je v isti družini več posameznikov v več generacijah zbolelo za to vrsto raka. Takim rakom pravimo »družinski raki dojk«. Za to obliko raka dojk običajno zbolijo bolnice v podobni starosti kot bolnice s sporadičnim rakom (Yang et al., 1998, Colditz et al., 1993, Slattery and Kerber, 1993, Johnson et al., 1995, Pharoah et al., 1997).

Pri treh do petih odstotkih bolnic z rakom dojk pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo (Burke et al., 1997). V teh družinah najdemo več sorodnic v več generacijah, ki so zbolele za rakom dojk. Velikokrat navedejo tudi, da se v družini pojavlja rak jajčnikov. Te bolnice so pogosto mlajše od petdeset let in zbolevalo 10–20 let prej, kot je to običajno v populaciji. Pri njih lahko najdemo genetsko okvaro, ki se deduje v družini. Tem rakom dojk pravimo »**dedni raki dojk**«. Nekatere bolnice z ugotovljeno dedno okvaro – mutacijo lahko zbolijo tudi za več kot enim rakom. Nastanek dednega raka dojk povezujemo z dedovanjem mutacije (največkrat na *BRCA* genih) – okvare dednega materiala, zaradi katere je oseba, ki to napako podeduje, bolj ogrožena (Claudine Isaacs, 2008). Torej verjetnost, da se rak dojk pojavi pri ženski, ki podeduje gensko okvaro, je večja glede na splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak dojk tudi razvije.

V Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje in testiranje napotimo posameznike, pri katerih menimo, da je rak v družini posledica genetske okvare. Indikacije za napotitev so naslednje:

- znana mutacija (okvara gena) v družini,
- rak dojk pred štiridesetim letom,
- obojestranski rak dojk,
- rak dojk in jajčnikov,
- trojno negativni rak dojk,
- moški z rakom dojk,
- pozitivna družinska anamneza:
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred štiridesetim letom,
 - sorodnik (moškega spola) v prvem kolenu z rakom dojk,
 - sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk,

- dve sorodnici v prvem in drugem kolenu z rakom dojk pred šestdesetim letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost,
- tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk in/ali jajčnikov.

Novost pri vključevanju bolnikov na genetsko svetovanje in testiranje je vključevanje tistih s trojno negativnimi raki dojk. Leta 2010 je Kwon s sodelavci objavil raziskavo (Kwon et al., 2010), ki je razkrila, da je na dednega raka dojk potrebno pomisliti tudi pri trojno negativnih rakih dojk, torej kadar so estrogenski, progesteronski in HER-2 receptorji negativni, saj je pri bolnicah s trojno negativnim rakom dojk, ki so jim diagnozo postavili pred štiridesetim letom starosti, verjetnost prisotnosti okvare na *BRCA* genih večja od desetih odstotkov.

OGROŽENOST ZA RAKA DOJK

Na splošno, kadar ne govorimo o nosilkah genetskih okvar, je ogroženost za nastanek raka dojk povezana s številnimi faktorji. Med njimi je poleg genetske okvare najpomembnejša starost ženske. Ogroženost za nastanek raka dojk raste s starostjo. Med ženskim prebivalstvom do tridesetega leta starosti je ogroženost za nastanek raka dojk en odstotek (torej bo zbolela ena od stotih žensk), do 85. leta starosti pa že enajst odstotkov (rak dojk se bo razvil pri vsaki deveti ženski) (King et al., 2003, Antoniou et al., 2003). Drugi pomembni vzroki raka dojk so reproduktivni in hormonalni faktorji (Narod, 2002).

Ti imajo pomembno vlogo pri razvoju raka dojk; večja kot je izpostavljenost dojk hormonom (estrogenom in progesteronom), večja je ogroženost za nastanek raka dojk. Večjo ogroženost opažamo tudi pri tistih ženskah, ki so prvo menstruacijo dobile pred dvanajstim letom starosti in prišle v menopavzo po petdesetem letu starosti ter pri tistih, ki so prvič rodile po tridesetim letu. Z drugimi besedami, k zmanjšani obolenosti za raka dojk prispevata prvi porod pred tridesetim letom in v malo manjši meri tudi dojenje. Nekatere raziskave kažejo, da uporaba hormonske kontracepcije nekoliko zviša ogroženost za nastanek raka dojk, vendar le takrat, ko ženska začne z uporabo v mladosti, pred prvo nosečnostjo in jo uporablja dalj časa (dlje od osem let). Prav tako ugotavljajo večjo ogroženost raka dojk tudi ob dolgotrajni uporabi nadomestnega hormonskega zdravljenja (Schuurman et al., 1995). Povezava je še zlasti pomembna ob prejetju kombinacije estrogenov in progesteronov. Pred odločitvijo za uvedbo nadomestnega hormonskega zdravljenja je smotno pretehtati pozitivne in negativne posledice takega zdravljenja.

DRUŽINSKA IN GENETSKA OBREMENJENOST

Ženske, katerih krvni sorodniki so zboleli za rakom dojk ali jajčnikov, so bolj ogrožene za pojavitev raka dojk. Ogroženost je še večja, če so sorodnice zbolele pred menopavzo in če gre za sorodnice v prvem kolenu (mati, sestra, hčerka).

V genih nosimo zapis za vse naše značilnosti (npr. barva oči, las itd.) in jih zato podedujemo od naših staršev. Geni so v parih, enega podedujemo od matere in enega od očeta. Nekateri med njimi regulirajo rast in delitev celice, spet drugi skrbijo za nevtralizacijo snovi, ki bi lahko poškodovale celico. Nemoteno in usklajeno delovanje genov je nujno za normalno rast in življenje celice ter celega telesa. Celica postane rakava v zapletenem procesu, v katerega so vpleteni različni geni in faktorji iz okolja, ki medsebojno vplivajo. Rak dojk se lahko pojavi zaradi različnih vzrokov. Večinoma, pri 90-ih do 95-ih odstotkih, je nastanek raka dojk posledica okvar (mutacij) večjega števila genov, do katerih pride tekom življenja zaradi vplivov iz okolja. Mnogo redkeje, med tremi in petimi odstotki, je rak dojk posledica dedne genske okvare, ki se prenaša s staršev na potomce. Če sta gena, ki sta povezana z dedno obliko raka dojk in jajčnikov, okvarjena, se imenujeta *BRCA1* in *BRCA2* (ang. *breast cancer gene*) (Hall et al., 1990, Narod et al., 1991, Wooster et al., 1994, Miki et al., 1994, Cipak et al., 2006).

V družinah, kjer se deduje mutiran (okvarjen) gen *BRCA1*, lahko najdemo več članov družine zbolelih za rakom dojk in/ali jajčnikov že pred petdesetim letom starosti. Pri nosilki okvarjenega gena je v njenem življenju tako 60–85-odstotna verjetnost obolenosti za raka dojk (pri ženskah brez mutacije je tveganje okoli desetodstotno) in 20–40-odstotna verjetnost obolenosti za raka jajčnikov (pri ženskah brez mutacije je tveganje ena- do dvo odstotno). Nekoliko večja, desetodstotna, je tudi ogroženost za nastanek raka debelega črevesa (sicer šestodstotna) (King et al., 2003).

Tudi pri nosilkah mutiranega *BRCA2* gena opažamo povečano zbolevanje za rakom dojk (ogroženost nekoliko nižja kot pri *BRCA1*) in jajčnikov; tudi pri slednjem je ogroženost nosilk *BRCA2* nekoliko nižja, tj. 10–20-odstotna, kot pri *BRCA1* nosilkah. Sicer pa je mutacija *BRCA2* gena povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojk pri moških in raka prostate (Cancer Risks, 1999; Liede et al., 2004). Zdi se tudi, da je mutacija *BRCA2* povezana s povečano ogroženostjo za nastanek nekaterih ostalih vrst raka: trebušne slinavke, želodca in ustne votline (Liede et al., 2002).

Vsak od nas ima torej dve kopiji istega gena, tudi *BRCA1* in *BRCA2*. Kadar podedujemo po enem od staršev en okvarjen (mutiran) gen je verjetnost, da

bomo zboleli za nekaterimi raki, večja kot pri tistih, ki imajo oba gena normalna. Verjetnost, da se bo okvarjen gen prenesel na potomce je petdesetodstotna, ne glede na to ali okvaro podeduje po očetu ali po materi.

MOŽNI UKREPI PRI ŽENSKAH Z VEČJO OGROŽENOSTJO ZA NASTANEK RAKA DOJK

Ko pri posameznici odkrijemo mutacijo na genu *BRCA1/2*, ji to informacijo predamo na genetskem svetovanju. Na posvetu se prav tako pogovorimo o možnih ukrepih v smislu preventive. V okviru delovanja ambulante za spremljanje visoko ogroženih omogočamo in priporočamo spodaj navedene ukrepe. Zdravnik, ki spremlja posameznike, se lahko glede na zadnje izvide odloči za morebitne spremembe le-teh. Priporočeni ukrepi so torej (http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov.pdf):

- mesečno samopregledovanje dojk (deseti dan od začetka zadnje menstruacije);
- polletni klinični pregled dojk;
- letna mamografija v kombinaciji z UZ preiskavo dojk in letno MRI dojk (pregled dojk z magnetno resonanco med 30-im in 49-im letom starosti oz. glede na priporočila radiologa), izmenjaje na šest mesecev;
- možnost preventivne mastektomije z ali brez rekonstrukcije (po predhodnem posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje);
- polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom;
- spremljanje tumorskih markerjev CA 15-3 in CA 125;
- možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju (po posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje).

Ženske, ki to želijo, preventivno spremljamo v okviru ambulantnih pregledov na Onkološkem inštitutu. Vse, ki bi rade opravile preventivne operacije, napotimo k ustreznim specialistom na obravnavo za dogovor o operacijah. Vključena je tudi obravnava pri psihologu.

ONKOLOŠKO GENSKO TESTIRANJE – PRAVNI IN ETIČNI VIDIK

Za posameznike, ki so nosilci mutacij in vedo za visoko ogroženost za nastanek določenega raka, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Pri sorodnikih, kjer mutacije nismo odkrili, pa velikokrat opažamo občutek krivde.

Za gensko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za razvoj rakave bolezni in vedo, da so nosilci mutacije na genih, odgovorne za razvoj raka, lahko lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu preventivnega nadzora in rednih pregledov. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci genetske okvare, opustijo pogoste programe preventivnega nadzora. Negativen izid testa lahko tako predstavlja olajšanje tako za preiskovano osebo kot za njene sorodnike. Zavedati se moramo, da populacijska ogroženost za raka tudi pri teh posameznikih ostaja in da je pomembna njihova vključenost v presejalne programe, ki jih država omogoča splošni populaciji. Za oceno tveganja pri posamezniku potrebujemo družinsko drevo z natančnimi podatki o zbolevanju posameznih družinskih članov za več generacij. Če ugotavljamo višjo stopnjo tveganja, svetujemo gensko testiranje (odvzem vzorca krvi) najprej najmlajšemu obolelemu družinskemu članu. Zaradi zanesljivejšega vrednotenja rezultatov testa je namreč pomembno najprej testirati, če je to seveda mogoče, že zbolelo osebo v družini. Če namreč pri njej najdemo okvaro gena, pri ostalih preiskovanih sorodnikih pa ne, slednji zagotovo niso nosilci tega okvarjenega gena.

Z genetskim testom ugotavljamo, ali sta obe kopiji *BRCA1* in *BRCA2* gena preiskovane osebe zdravi ali pa je katera od njiju okvarjena. Za ta test vzamemo preiskovancu vzorec krvi in pregledamo DNK belih krvničk. DNK je molekula, v kateri je z zaporedjem baz zapisan ves genski zapis. Tako lahko najdemo okvare genov, ki jih iščemo. Rezultati testa so lahko pozitivni ali negativni. Pri pozitivnih izvidih ugotavljamo prisotnost genetske okvare na *BRCA1/2* genih. V tem primeru je preiskovana oseba bolj ogrožena za raka dojk in jajčnikov. Če okvare na *BRCA1/2* genih ne najdemo in je v družini sicer že znana genetska okvara, gre za t. i. informativno negativen izvid, ki predstavlja zelo dobro novico za posameznika. Če pa je posameznik z negativnim izvidom prvi, ki smo ga testirali, je njegova ogroženost še vedno neznana in pri obravnavi upoštevamo družinsko anamnezo.

Odločitev za gensko testiranje je svobodna. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo le-tega.

Vsi podatki o rezultatu genskega testiranja so tajni, osebe pa zavezano k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni nikomur posredovati.

ZAKLJUČEK

Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje in testiranje je torej namenjena družinam, kjer se rak pojavlja pogosteje. Dejavnost izvaja multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo zdravniki različnih specialnosti (specialist javnega zdravja – genetski epidemiolog, kirurg, radioterapevt, internist, ginekolog, rentgenolog, psihiater itd.), medicinska sestra, molekularni biolog in psiholog.

Ženske, nosilke mutacij na *BRCA* genih, so visoko ogrožene za raka dojk in/ali jajčnikov, okvaro pa lahko tako ženske kot moški prenesejo na svoje potomce. Dejstvo, da vse nosilke mutacij na genih *BRCA* ne zbolijo za rakom dojk in da se bolezen pojavi pri različnih starostih, pomeni, da so za razvoj raka dojk tudi pri nosilkah potrebni še dejavniki iz okolja, ki vplivajo na prebojnost teh genov. Dokaj malo je znanega o vplivu življenjskega sloga, hormonske nadomestne terapije ali oralnih kontraceptivov na pojavnost raka dojk pri nosilkah okvarjenih genov. V raziskavah so potrdili, da tako kot pri splošni populaciji tudi pri nosilkah drži, da jemanje oralnih kontraceptivov zmanjšuje ogroženost z rakom na jajčnikih. Premalo pa imamo podatkov o vplivu spremembe življenjskega sloga, kot je na primer prehrana z nizko vsebnostjo maščob, primeren vnos sadja in zelenjave ter redna telesna aktivnost, na ogroženost za raka dojk pri nosilkah mutacij na genih *BRCA1/2*.

LITERATURA

- ANTONIOU, A., PHAROAH, P. D., NAROD, S., RISCH, H. A., EYFJORD, J. E., HOPPER, J. L., LOMAN, N., OLSSON, H., JOHANNSSON, O., BORG, A., PASINI, B., RADICE, P., MANOUKIAN, S., ECCLES, D. M., TANG, N., OLAH, E., ANTON-CULVER, H., WARNER, E., LUBINSKI, J., GRONWALD, J., GORSKI, B., TULINIUS, H., THORLACIUS, S., EEROLA, H., NEVANLINNA, H., SYRJAKOSKI, K., KALLIONIEMI, O. P., THOMPSON, D., EVANS, C., PETO, J., LALLOO, F., EVANS, D. G. & EASTON, D. F. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 72, 1117–30.
- BURKE, W., DALY, M., GARBER, J., BOTKIN, J., KAHN, M. J., LYNCH, P., MCTIERNAN, A., OFFIT, K., PERLMAN, J., PETERSEN, G., THOMSON, E. & VARRICCHIO, C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to

- cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA. 1997; 277, 997–1003.
- CANCER IN SLOVENIA 2009. LJUBLJANA: INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA, E. A. C. R., CANCER REGISTRY OF REPUBLIC OF SLOVENIA, 2013.
 - Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. J Natl Cancer Inst, 1999; 91, 1310–6.
 - CIPAK, L., WATANABE, N. & BESSHO, T. The role of BRCA2 in replication-coupled DNA interstrand cross-link repair in vitro. Nat Struct Mol Biol. 2006; 13, 729–33.
 - CLAUDINE ISAACS, T. R. R. (ed.). Hereditary Breast Cancer, New York, NY: Informa Healthcare, USA, Inc., 2008.
 - Clinical pathways for hereditary breast and ovarian cancer patients [HTTP://WWW.ONKO-I.SI/UPLOADS/MEDIA/SVETOVANJE_IN_TESTIRANJE_ZA_DEDNI_RAK_DOJK_IN_ALI_JAJCNIKOV.PDF. (14.5.2013)].
 - COLDITZ, G. A., WILLETT, W. C., HUNTER, D. J., STAMPFER, M. J., MANSON, J. E., HENNEKENS, C. H. & ROSNER, B. A. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. JAMA.1993; 270, 338–43.
 - HALL, J. M., LEE, M. K., NEWMAN, B., MORROW, J. E., ANDERSON, L. A., HUEY, B. & KING, M. C. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science. 1990; 250, 1684–9.
 - JOHNSON, N., LANCASTER, T., FULLER, A. & HODGSON, S. V. The prevalence of a family history of cancer in general practice. Fam Pract. 1995; 12, 287–9.
 - KING, M. C., MARKS, J. H. & MANDELL, J. B. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science. 2003; 302, 643–6.
 - KWON, J. S., GUTIERREZ-BARRERA, A. M., YOUNG, D., SUN, C. C., DANIELS, M. S., LU, K. H. & ARUN, B. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in breast cancer survivors. J Clin Oncol. 2010; 28, 4214–20.
 - LIEDE, A., KARLAN, B. Y. & NAROD, S. A. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. J Clin Oncol. 2004; 22, 735–42.
 - LIEDE, A., MALIK, I. A., AZIZ, Z., RIOS PD PDE, L., KWAN, E. & NAROD, S. A. Contribution of BRCA1 and BRCA2 mutations to breast and ovarian cancer in Pakistan. Am J Hum Genet. 2002; 71, 595–606.
 - MIKI, Y., SWENSEN, J., SHATTUCK-EIDENS, D., FUTREAL, P. A., HARSHMAN, K., TAVTIGIAN, S., LIU, Q., COCHRAN, C., BENNETT, L. M., DING, W. & ET AL. 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994; 266, 66–71.
 - National Cancer Institute, Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®), <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional> [Online]. (14.5.2013).
 - National Comprehensive Cancer Network, »Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian«, <http://www.nccn.org> [Online]. (14.5.2013).

-
- NAROD, S. A. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2, 113-23.
 - NAROD, S. A., FEUNTEUN, J., LYNCH, H. T., WATSON, P., CONWAY, T., LYNCH, J. & LENOIR, G. M. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet*. 1991; 338, 82-3.
 - PHAROAH, P. D., DAY, N. E., DUFFY, S., EASTON, D. F. & PONDER, B. A. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997; 71, 800-9.
 - SCHUURMAN, A. G., VAN DEN BRANDT, P. A. & GOLDBOHM, R. A. 1995. Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cancer: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control*. 1995; 6, 416-24.
 - SLATTERY, M. L. & KERBER, R. A. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. *JAMA*. 1993; 270, 1563-8.
 - WOOSTER, R., NEUHAUSEN, S. L., MANGION, J., QUIRK, Y., FORD, D., COLLINS, N., NGUYEN, K., SEAL, S., TRAN, T., AVERILL, D. & ET AL. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*. 1994, 265, 2088-90.
 - YANG, Q., KHOURY, M. J., RODRIGUEZ, C., CALLE, E. E., TATHAM, L. M. & FLANDERS, W. D. Family history score as a predictor of breast cancer mortality: prospective data from the Cancer Prevention Study II, United States, 1982-1991. *Am J Epidemiol*. 1998; 147, 652-9.