

PRAKTIČNI NAPOTKI ZA GENETSKO SVETOVANJE: RAK JAJČNIKOV IN DOJK

Marjetka Uršič Vrščaj, Nikola Bešić, Marko Hočevar,
Cvetka Bilban Jakopin, Mateja Krajc, Janez Žgajnar,
Katarina Lokar

Uvod

Že dolgo je znano, da je v nekaterih družinah pogostejše zbolevanje zaradi določenih vrst raka. Onkološka genetika je v zadnjem desetletju doživela velik razvoj, predvsem na področju dednega raka dojk in jajčnikov. Po dosedanjih podatkih povezujemo z nastankom dednega raka dojk in jajčnikov prirojene mutacije genov BRCA 1 in 2.

Gen BRCA 1 je bil odkrit prvi, leta 1995 in leto dni kasneje drugi gen, BRCA 2. Kratice BRCA so začetnice angleškega izraza »breast cancer gene«. Gen BRCA 1 leži na kromosomu 17 in BRCA 2 na kromosomu 13. Oba gena sodita v skupino t.i. tumorskih zaviralcev ali supresorskih genov. Najpomembnejša naloga genov BRCA 1 in 2 je preprečevati okvare genoma, saj domnevamo, da je prav obsežnejša okvara genoma vzrok za nastanek karcinomske celice. Pri dedno že okvarjenih, mutiranih genih – zaradi okvarjene ene kopije, podedovane od očeta ali matere – je zato nastanek karcinomsko spremenjenih celic jajčnikov ali dojke verjetnejši (pogostejši) in hitrejši (pri mlajših bolnicah). Ker je vzrok za nastanek raka dojk in jajčnikov mutacija istih genov, BRCA 1 in 2, in čeprav želimo poudariti dedni rak jajčnikov, pa obeh boleznih ne smemo obravnavati ločeno.

Dedni rak jajčnikov

Ogroženost za rak jajčnikov je med ženskami v splošni populaciji en do dva odstotka, kar pomeni, da bosta od stotih žensk zboleli zaradi raka jajčnikov ena do dve ženski. Družinska obremenjenost z rakom jajčnikov je eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja (slika 1). Pri ženski, pri kateri je ena od sorodnic prvega reda (mati, sestra, hči) imela raka jajčnikov, je tveganje za nastanek raka jajčnikov trikrat večje. V kolikor je teh bližnjih sorodnic z rakom jajčnikov več pa je tveganje še večje. Podatek, da je v določeni družini za rakom jajčnikov zbolelo več žensk, predvsem sorodnic prvega reda, kaže na veliko verjetnost genetske okvare – mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2. Vendar pa družinska obremenjenost z rakom jajčnikov sama po sebi še ne pomeni

prisotnosti mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 v določeni družini. Mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 so redke, odkrijemo jih le pri približno petih odstotkih bolnic. Vsi ostali primeri so, ali povezani z mutacijami danes neznanih genov, najverjetneje pa sporadični. Tovrstna vprašanja so vse pogostejša, pravilna razlaga in podajanje podatkov, ustrezni nasveti in napotitev v genetsko posvetovalnico pa toliko bolj pomembni.

Ogroženost, da bo ženska, nosilka mutiranega gena BRCA 1 ali BRCA 2, do sedemdesetega leta starosti zbolela zaradi raka jajčnikov je med 16-65 odstotkov: v primeru mutiranega gena BRCA 1 30-40 odstotkov in BRCA 2 – 20 odstotkov. Kako velika je ogroženost za rak jajčnikov v primeru mutacije genov BRCA 1 ali BRCA 2, najbolje ponazori podatek, ki smo ga že omenili – le en do dva odstotka med ženskami v splošni populaciji.

Dedni rak dojk in drugi dedni raki

Domnevamo, da je dednih rakov dojke le okoli 5-10 odstotkov, ki so največkrat posledica mutacij genov BRCA1 in BRCA 2 in le redko drugih genov v sklopu nekaterih sindromov (Li-Fraumeni, Cowden, Muir Torre in še nekaterih). Verjetnost, da bo ženska, nosilka genov BRCA 1 ali 2 v svojem življenju zbolela za rakom dojke je 60-85 odstotna, v splošni populaciji med 6-10 odstotna. Mutacija BRCA 2 močno poveča ogroženost za rak dojke tudi pri moških, ki je sicer med moškimi zelo redka bolezen in predstavlja manj kot en odstotek rakov dojke, med nosilci mutacije BRCA 2 pa jih zbolijo kar 15 odstotkov.

Mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 so povezane z večjo ogroženostjo tudi za nekatere druge rake. Pri nosilcih mutacije gena BRCA 1 je ogroženost za raka širokega črevesa dva- do trikrat večja in štirikrat večja za rak prostate kot pri nenosilcih. Pri nosilcih mutacije gena BRCA 2 se kaže povečana ogroženost za raka trebušne slinavke, želodca in ustne votline.

Onkološko genetsko svetovanje – kdaj in za koga?

Člani družin, katerih sorodniki pogosto zbolevali za rakom dojke in/ali jajčnikov so zaradi tega pogosto zelo prestrašeni. Glede na številne podatke, ki vedno bolj poudarjajo pomen genetike pri nastanku raka in po zgledu drugih držav, smo z onkološko genetskim svetovanjem pričeli tudi pri nas, da bi ugotavljali dednost raka v ogroženih družinah. V primeru dednega raka je osnovni namen svetovanje o primernih ukrepih. Večinoma pa kljub navidez pogostemu zbolevanju v družini, dednega raka ne odkrijemo, takrat je svetovanje primernih in pravih ukrepov zelo pomembno in za bolnico/bolnika pomirjujoče.

Za svetovanje pri dednem raku dojke in jajčnikov se odločimo pri osebah, ki ustrezajo vsaj enemu od naštetih pogojev:

- rak dojke pred štiridesetim letom starosti
- obojestranski rak dojke
- rak dojke in jajčnikov

- moški z rakom dojk
- pozitivna družinska anamneza
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred štiridesetim letom starosti
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk
 - sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk
 - dve sorodnici v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk pred šestdesetim letom starosti ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost
 - tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk ali jajčnikov, ne glede na starost

Kako poteka genetsko svetovanje in kdaj se odločimo za testiranje?

Prvi korak je ocena verjetnosti, da je pogosto zbolevanje v družini posledica dedovanja mutiranih genov BRCA1 ali BRCA 2; oceno določimo z natančno družinsko anamnezo. Preiskovano osebo prosimo, da točno izpolni vprašalnik s podatki o svojih krvnih sorodnikih do tretjega kolena – glede raka pri vsakem od krvnih sorodnikov, starosti ob diagnozi in morebitni smrti. Verjetnost mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 izračunamo šele po pogovoru. V izčrpnem pogovoru smo preiskovano osebo dolžni opozoriti na vse koristne in hkrati obremenjujoče strani genetskega svetovanja in testiranja. Za izračun verjetnosti mutacij uporabljamo poseben računalniški program (CaGene 3.3).

Kadar je verjetnost, da je preiskovana oseba nosilec mutacij BRCA 1 ali BRCA 2 nad deset odstotkov svetujemo genetsko testiranje saj le tako lahko potrdimo ali ovržemo prisotnost mutacij BRCA 1 ali 2.

Pred testiranjem se moramo s preiskovano osebo podrobno pogovoriti o možnih izidih testiranja in o posledicah. Spoznanje, da smo nosilci mutacij genov BRCA 1 ali 2 lahko za nekoga pomeni le opozorilo in potrebo po preventivnem ukrepanju, pri drugem pa lahko izzove velik občutek krivde, predvsem do svojih potomcev.

Po podpisu soglasja, preiskovana oseba odda kri za testiranje, iz levkocitov izoliramo in analiziramo dedni zapis za ugotovitev morebitne mutacije BRCA1 ali BRCA 2 genov.

Pri preiskovani osebi lahko:

1. *Najdemo okvaro gena BRCA1 ali BRCA 2 (pozitiven izvid).* V tem primeru je preiskovana oseba bolj ogrožena za rak dojk in jajčnikov
2. *Okvare gena BRCA1 ali BRCA 2 ne najdemo (negativen izvid).* Razlogi za to so lahko trije:
 - a./ preiskovana oseba nima mutacije genov BRCA1 ali BRCA 2
 - b./ mutacije nismo našli zaradi tehničnih omejitev testa (v 15-20 odstotkih primerov)
 - c./ vzrok za povečano zbolevanje v družini je kak drug, še neodkrit gen.
3. *Odkrijemo mutacijo gena BRCA1 ali BRCA2, katere pomen je še neznan.*

O izidih testiranja se ponovno skrbno pogovorimo s preiskovanko in svetujemo ukrepe. Osnovno vodilo pri pogovoru je dejstvo, da negativen izvid testiranja ne pomeni, da preiskovana oseba ne more zboleti za rakom dojke in/ali jajčnikov; ogroženost je enaka, kot velja v povprečju za vse prebivalstvo. V primeru pozitivnega izida testiranja pa moramo ob pogovoru poudariti, da prisotnost mutacij gena BRCA 1 ali 2 ne pomeni zanesljive bolezni, pač pa le povečano verjetnost zanj.

Kaj svetovati nosilkam mutacij BRCA 1 ali BRCA 2?

Ko ugotovimo mutacijo genov BRCA 1 ali BRCA2 predlagamo ustrezne ukrepe. Iskanje močno ogroženih družin in posameznikov je smiselno samo takrat, ko lahko ponudimo sprejemljiv ukrep. O možnostih različnih ukrepov, ki pa tudi niso brez pomanjkljivosti, se natančno pogovorimo in prizadeti osebi prepustimo izbiro, ki ji najbolj ustreza.

1. Pogosti kontrolni pregledi

Jajčnik:

klinični pregled enkrat letno od 30-35 leta starosti

transvaginalni ultrazvok enkrat letno od 30-35 leta starosti

CA 125 enkrat letno od 30-35 leta starosti (prvih 10 dni od začetka menstruacije)

Zgodnje odkrivanje raka jajčnikov je manj uspešno, kljub temu pa ostaja ena od možnih izbir.

Dojka:

redno mesečno samopregledovanje (10. dan od začetka zadnje menstruacije) od 18 leta starosti

klinični pregled vsakih 6 mesecev od 25 leta starosti

mamografija enkrat letno od 25-35 leta starosti

ultrazvo enkrat letno od 25-35 leta starosti

Namen pogostih kontrolnih pregledov je odkriti bolezen dovolj zgodaj, da bo še ozdravljiva. V oporo so nam podatki nekaterih raziskav, ki kažejo, da aktivno mamografsko presejanje za rak dojke lahko zmanjša smrtnost za to boleznijo tudi do 30 odstotkov. Ti izidi seveda ne veljajo samoumevno tudi za nosilce mutacij genov BRCA 1 ali BRCA2, vendar rezultatov raziskav samo na tej skupini še ni. Za ta ukrep se, vsaj v Evropi, odloči največ žensk.

2. Preprečevanje nastanka bolezni z zdravili

Pri ženskah z družinsko obremenjenostjo z rakom jajčnikov naj bi desetletno jemanje kontracepcijskih tablet zmanjšalo tveganje za rak jajčnikov pod povprečje, ki sicer velja za splošno populacijo žensk. Pri ženskah z mutiranimi geni BRCA 1 in 2 naj bi petletna uporaba kontracepcijskih tablet znižala tveganje za nastanek raka jajčnikov za 60 odstotkov. Vendar pa je prav pri teh

ženskah pomembno povečana tudi ogroženost za raka dojk. Ker vprašanje o vplivu kontracepcijskih tablet na večje tveganje za nastanek raka dojk prav v tej skupini žensk še ni rešeno, pravkar zapisanih ugotovitev o protektivnem vplivu kontracepcijskih tablet pri ženskah z družinsko obremenjenostjo ali z mutiranimi geni BRCA 1 ali 2 ne smemo razumeti kot priporočilo za uspešno in enostavno preprečevanje raka jajčnikov

Nekatere raziskave so namreč dokazale uspešno preprečevanje raka dojk pri določenih skupinah žensk z uporabo zdravil, t.i. blokatorji hormonskih receptorjev. Zanesljivih podatkov o uspešnosti kemopreventive raka dojk pri nosilkah mutacij BRCA1 ali BRCA2 nimamo. Še zlasti uspešna naj bi postala kemopreventiva raka dojk v primeru mutacije gena BRCA 2, zaradi tumorjev, ki so večinoma hormonsko odvisni. Kemopreventivo raka dojk zaenkrat predlagamo le v okviru kliničnih raziskav.

3. Kirurgija

Jajčnik – bilateralna adneksektomija (salpingo-ooforektomija)

Pri ženskah, starejših od 35. let veljajo priporočila za profilaktično adneksektomijo, po zaključenem rojevanju. Ob tem je potrebno poudariti, da je povprečna starost zbolevanja zaradi raka jajčnikov v splošni populaciji 59 let, pri bolnicah z Lynch sindromom 45 let pri mutaciji genov BRCA 52 let. Pri bolnicah z mutiranimi geni BRCA 1 ali 2 so ugotovili patohistološke spremembe epitelijskega tkiva jajčnikov – inkluzijske ciste, fisure, metaplazijo in papilarne spremembe. Podobne spremembe so bile odkrite tudi v jajcevodih, zato najnovejša priporočila poleg bilateralne ooforektomije vključujejo tudi profilaktično odstanitev obeh jajcevodov.

Pri profilaktični adneksektomiji (salpingo-ooforektomija) upoštevamo možnost že prisotnega karcinoma jajčnikov in ukrepamo v skladu s priporočili (natančen pregled abdominalne votline, citološki pregled proste intraperitonealne tekočine, ev. radikalna operacija v primeru ugotovljenega karcinoma jajčnikov). V primeru laparoskopske profilaktične adneksektomije in odkritega karcinoma jajčnikov čim prej naredimo laparatomijo in ustrezen operativni poseg. Histerektomija ni sama po sebi del preventivne adneksektomije. Za histerektomijo se, po dogovoru z bolnico, odločamo v primeru: Lynch sindroma, zdravljenja s tamoksifenom, v primeru že prisotnih benignih bolezni maternice in ev. zaradi lažjega hormonskega nadomestnega zdravljenja

Unilateralna ooforektomija ne zmanjšuje tveganja za rak jajčnikov, kar tretjina bolnic ima po operativnem posegu izrazite menopavzalne simptome že po enem do dveh letih, kasneje pa tudi osteoporozo. Po ameriških statističnih podatkih ima kar 18.2 odstotka bolnic z rakom jajčnikov pred tem operacijo v mali medenici: 50 odstotkov po štiridesetem letu starosti.

Profilaktična odstranitev jajčnikov pri premenopavzalnih ženskah nujno vodi k akutnemu pomankanju estrogenov in androgenov, s tem pa do akutnih klimakteričnih težav in osteoporoze. Vprašanje upravičenosti hormonskega nadomestnega zdravljenja pri bolnicah z največjim tveganjem za raka dojk je zato

umestno. Vendar pa glede na rezultate raziskav, preventivna ooforektomija zmanjšuje tveganje za rak dojke za več kot 50 odstotkov, hormonsko nadomestno zdravljenje pa naj ne bi zmanjševalo tega zaželenega učinka. Alternativa za preprečevanje nastanka osteoporoze so selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM) in fitoestrogeni.

Dojka – bilateralna mastektomija

Obojestranska odstranitev dojke in takojšnja rekonstrukcija (z umetnimi vsadki ali z lastnim tkivom – režnji) ali obojestranska podkožna odstranitev dojke z ohranitvijo bradavice in kožnega kolobarja in takojšnja rekonstrukcija

Onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani

Skupina za onkološko genetsko svetovanje deluje na Onkološkem inštitutu od januarja 2001. V skupini so zdravniki vseh strok Onkološkega inštituta, raziskovalna medicinska sestra in po potrebi klinični psiholog.

V prvem letu smo povabili na svetovanje 87 oseb in večina med njimi se je, v nasprotju s podatki iz tujih virov, svetovanja udeležila. Že med prvimi sedmimi testiranimi slovenskimi družinami so kolegi iz Bruslje v treh družinah našli mutacijo gena BRCA 2 (pri skupaj osmih osebah). Poleg tega je bila odkrita mutacija, ki bi lahko bila specifična za prebivalce Slovenije, kar bi nam v prihodnosti lahko močno olajšalo iskanje novih nosilcev. Zadnja poročila kažejo, da so tudi v nekaterih drugih, kasneje testiranih družinah odkrili enako, za Slovence morda značilno mutacijo gena BRCA1.

Slika 1: Dejavniki tveganja za nastanek raka jajčnikov in izračunano absolutno ter relativno tveganje

Dejavniki tveganja	Absolutno tveganje (%)	relativno tveganje (RR)
Brez dejavnikov tveganja	1.4-1.8	1
družinska obremenjenost	9.4	5-7
mutacije BRCA 1	30-40	18-29
mutacije BRCA 2	27	16-19
Lynch II (HPNCC)	10	6-7
infertilitnost		2-5
nerodnost		2-3
pozna menopavza		1.5-2
zgodnje menarhe		1-1.5

Literatura

1. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 3-10.
2. Gottlieb WH et al. Prophylactic oophorectomy: clinical considerations. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 20-7.
3. Krajc M. Mutational analysis of the BRCA 1 and BRCA 2 genes in Slovenian families with a high incidence of breast and/or ovarian cancer and investigation of feasibility and the moral implications of counseling of these families in Slovenian. *Magistersko delo*. Brussels, 2000.
4. Li JA, Cass I, Karlan BY. Brca 1 and 2: genetic testing and intervetion strategies. *Contemporary OB/GYN Archive*, July 2, 2001.
5. Helzlsouer KJ. Bad news/good news: information about breast cancer risk following prophylactic oophorectomy. *JNCI* 1999; 91: 1442-43.
6. Watson P, Butzow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynec Oncol* 2001; 82: 223-8.
7. Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet* 2001; 358(9175): 56-63.
8. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with inherited predisposition to cancer. *JAMA* 1999; 277: 997-1003.
9. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BAJ, Lynch HT, Tucker MA. Prophylactic oophorectomy in inhereted breast/ovarian cancer families. *Monogr Natl Cancer Inst* 1995; 17: 33-5.
10. Ursin G, Henderson BE, Haile RW, et al. Does oral contraceptives use increase the risk of breast cancer in women with BRCA 1/BRCA 2 mutations more than in other women? *Cancer Res* 1997; 57: 3678-81.
11. Eeles RA, Powles TJ. Chemoprevention options for BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 935-95.
12. Casado E, Nettelbeck DM, Gomez-Navarro J , et al. Transcriptional targeting for ovarian cancer gene therapy. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 229-37.
13. Hensley ML, Castiel M, Robson ME. Screening for ovariancancer: what we know, what we need to know. *Oncology* 2000; 11:1601-7.