

DEDNI RAK DOJK IN JAJČNIKOV

Janez Žgajnar, Mateja Krajc, Nikola Bešič, Marko Hočevar, Cvetka Bilban Jakopin, Katarina Lokar, Srdjan Novaković, Vida Stegel, Miljeva Rener, Aleš Vakselj

Onkološki inštitut Ljubljana

Enako kot za druge rake, tudi za rak dojk in jajčnikov velja, da jih je velika večina sporadičnih in le okoli 5 % dednih. **Dedni raki dojk** so večinoma posledica mutacij genov BRCA1 in BRCA 2 in le redko drugih genov v sklopu nekaterih sindromov (Li-Fraumeni- mutiran p53, Cowden – mutiran PTEN, Muir-Torre- mutirana MSH2, MLH1, Peutz-Jeghorsk, ataxia –teleangiectasia). **Dedni raki jajčnikov** so v 90% posledica mutacij BRCA1 in BRCA 2, v približno 10% rakov pa so v sklopu HNPCC –mutirana gena hMLH1 ali hMSH2. Dednega raka dojk ne moremo obravnavati ločeno od dednega raka raka jajčnikov, ker so vzrok za obe bolezni v večini primerov mutacije istih genov, BRCA 1 in BRCA 2. Gena BRCA 1 (BREAST CANCER) in BRCA 2 so odkrili sredi 90 let v družinah s kopičenjem raka dojk in jajčnikov. Prvo odkriti je dobil ime BRCA 1 (leži na 17 kromosomu) ter drugo odkriti BRCA 2 (leži na 13 kromosomu). Spadata med t.i. tumorske zaviralce (angleško »tumor supressor gene). Za oba gena je značilno, da sta zelo velika in da imata po več področij z repetitivnimi (ponavljajočimi) sekvencami; zaradi obojega je genetsko testiranje tehnično zelo zahtevna naloga.

Posledice mutacij genov BRCA1 in BRCA 2 so pogostejše zbolevanje za nekaterimi raki pri nosilcih teh okvar. Verjetnost, da bo ženska, nosilka take okvare, v svojem življenju zbolela za rakom dojk, je kar med 40-80% (sicer med 6-10%); zelo velika je tudi verjetnost, da bo zbolela za rakom jajčnikov in sicer med 20-40% (sicer med 1-2%). Zapisane številke so zgolj orientacijske; pomembno je namreč, kateri od obeh genov je mutiran in za katero mutacijo gre. Pri mutacijah gena BRCA 1 je ogroženost za rak dojk in jajčnikov bližje zgornjim vrednostim, pri BRCA 2 pa, vsaj za rak jajčnikov, spodnjim. (Ogroženost za raka jajčnikov pri nosilkah mutacij BRCA 2 je višja, če mutacija leži na t.i. »ovarian cluster region«) Nosilke mutacij gena BRCA 1 zbolevalo v povprečju mlajše kot nosilke mutacij BRCA 2.

Mutacija BRCA 2 močno poveča ogroženost za rak dojk tudi pri moških. Rak dojk je med moškimi sicer zelo redka bolezen in predstavlja manj kot 1% rakov dojk. Med nosilci mutacije BRCA 2 pa jih zbolijo tudi do 15%.

Zelo je pomembna tudi vrsta mutacije in kje na genu je do nje prišlo. Ogroženost za zbolevanjem (penetranca) je lahko mnogo nižja, kot na primer pri mutaciji gena BRCA2 odkriti med Islandci, kjer je za rak dojk pri ženskah le okoli 40 %.

V nekaterih zaključenih in zaprtih skupinah ljudi (narodnostnih ali zemljepisnih), se pojavljajo za to skupino tipične mutacije. Take mutacije so našli pri številnih narodih, na primer pri Judih, Islandcih, Nizozemcih in - kot kaže - tudi v Sloveniji. To genetsko testiranje močno poenostavi in tudi poceni.

V družinah, v katerih je mutacija navzoča, najdemo kopičenje bolezni, sorodniki zbolevaro v mlajših letih, več je tudi primerov, ko se bolezen pojavi na obeh dojkah. Raki dojk pri nosilkah mutacij BRCA 1 so v povprečju bolj maligni (visoka malignostna stopnja, negativni estrogenski receptorji, negativni progesteronski receptorji, negativen Her-2- po genskem podpisu sodijo med »basal type« rake dojk), kar pa ne drži za BRCA 2.

Mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 so povezane z večjo ogroženostjo tudi za nekatere druge rake. Pri nosilcih mutacij gena BRCA 1 je ogroženost za raka širokega črevesa 2 krat večja kot pri nenosilcih. Mutacija gena BRCA 2 je povezana s kar 7 krat večjo ogroženostjo za raka prostate pri moških. Mutacija BRCA2 povezana tudi z povečano ogroženostjo za raka trebušne slinavke, želodca in melanomom.

Gledano s strogimi genetskimi merili se bolezen prenaša avtosomno recesivno, glede na visoko verjetnost zbolevanja nosilcev mutacij pa govorimo kar o avtosomno dominantnem načinu dedovanja.

Ukrepi pri nosilcih mutacij BRCA 1 ali BRCA2

Na voljo je več različnih ukrepov, ki pa imajo vsi pomankljivosti. O vseh možnostih se z nosilcem mutacij BRCA 1 ali BRCA 2 natančno pogovorimo. Prizadeti osebi prepustimo izbiro, ki ji najbolj ustreza.

1. Pogoste redne kontrole

Dojka:

- redno mesečno samopregledovanje (10. dan od začetka zadnje menstruacije) od 18 leta naprej
- klinični pregled vsakih 6 mesecev od 25 leta naprej
- mamografija 1x letno od 25-35 leta naprej
- ultrazvok 1x letno od 25-35 leta naprej
- magnetna resonanca dojk

Namen pogostih kontrol je odkriti bolezen čimbolj zgodaj. V oporo so nam podatki nekaterih raziskav, ki kažejo, da aktivno mamografsko presejanje za rak dojk lahko zmanjša smrtnost za to boleznijo tudi do 30%. Ti izzidi seveda ne veljajo samoumevno tudi za nosilce mutacij genov BRCA 1 ali BRCA2. V zadnjem času se kot rutinska preiskava vse bolj uveljavlja magnetna resonanca, ki je v primerjavi z ostalimi slikovnimi preiskavami mnogo bolj občutljiva preiskava pri tej skupini žensk

Jajčnik:

- klinični pregled 1x letno od 30-35 leta naprej
- transvaginalni ultrazvok 1x letno od 30-35 leta naprej
- CA 125 1x letno od 30-35 leta naprej

Uspešnost zgodnjega odkrivanja raka jajčnikov je manj prepričljiva, kljub temu pa ostaja ena od možnih izbir.

2. Preprečevanje nastanka bolezni z zdravili (Kemopreventiva)

Nekatere raziskave so namreč dokazale uspešno preprečevanje raka dojk pri določenih skupinah žensk z uporabo zdravil, t.i. selektivnimi blokatorji hormonskih receptorjev. Zanesljivih podatkov o ospešnosti te strategije ni, zato danes kemopreventivo pri nosilcih mutacij genov BRCA 1 ali BRCA 2 lahko predlagamo le okviru kliničnih raziskav.

Vse kaže, da uporaba oralne kontracepcije pri nosilkah mutacij BRCA 1 in BRCA 2 zniža ogroženost za rakom jajčnikov. Sporna ostaja uporaba hormonskega nadomestnega zdravljenja po opravljeni profilaktični ovariectomiji pri mladih ženskah.

3. Kirurški posegi

Dojka

- Odstranitev obeh dojk
- Obojestranska odstranitev dojk s takojšnjo rekonstrukcijo (z umetnimi vsadki ali z lastnim tkivom - reznji)
- Obojestranska podkožna odstranitev dojk z ohranitvijo bradavice in kožnega kolobarja in takojšnja rekonstrukcija

Najuspešnejši, in obenem najnasilnejši način zmanjševanja ogroženosti za rak dojk je kirurški poseg. Odstranitev obeh dojk (profilaktična mastektomija) zmanjša verjetnost za rak dojk za približno 85-90%. Odstranitev obeh dojk je, kljub morebitni rekonstrukciji, zelo nasilen poseg v celovitost ženske s hudimi psihičnimi posledicami. Število žensk, ki se odloči za tak poseg je zelo odvisno od okolja, v katerem živijo. Še pred nekaj leti se je v Evropi, v nasprotju z ZDA, za to možnost odločilo zelo malo žensk. V zadnjih letih pa je število teh posegov tudi v Evropi (in Sloveniji) vedno večje. Ker je odločitev za odstranitev obeh dojk težka mora imeti ženska za premislek na voljo vsaj pol leta časa ali več.

Jajčnik

- Kirurška odstranitev jajčnikov z jajcevodi

Daleč najuspešnejša metoda preprečevanja raka jajčnikov je odstranitev jajčnikov skupaj z jajcevodi (ogroženost zmanjša za 98%). Odločitev za ta poseg je lažja kot to velja za dojke, čeprav še vedno ne lahka. Ker gre

večinoma za mlade ženske, s tem posegom povzročimo predčasno menopavzo in z njo povezane težave. Kljub temu smo mnenja, da velja premisliti o tem posegu kmalu po tem, ko si ženska ustvari družino. Z odstranitvijo jajčnikov se zmanjša tudi ogroženost za raka dojk za približno 50%. Zanimivo je, da se ogroženost zmanjša tudi pri nosilkah BRCA 1 mutacij, pri katerih so tumorji hormonsko neodvisni – pojav še ni pojasnjen, odpira pa številna vprašanja biologije tumorjev.

Viri in literatura

1. American society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21:2397-2406
2. Ang P, Garber JE. Genetic susceptibility for breast cancer—risk assessment and counseling. *Semin Oncol* 2001; 28(4):419-433.
3. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposing syndromes. *J Clin Oncol* 2005; 23 (2) :276-292
4. Hodgson SV and Maher ER, ed. A practical guide to Human cancer genetics, 2th ed. Cambridge: Cambridge university press, 1999
5. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al. Efficacy of MRI in mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *NEJM* 2004; 351 : 427-437
6. Mahowald MB et al, ed. Genetics in the clinic, St. Louis, Mosby, Inc., 2001
7. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *NEJM* 2001; 345: 159-164
8. Narod S, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(8): 1656-1663
9. Prat J, Ribe A, Gillardo A. Hereditary ovarian cancer. *Human Pathology* 2005; 36: 861-870.
10. Spletna stran National Cancer Institute