

Ženske, moški in dedni rak s poudarkom na dednem raku dojke in jajčnikov

Mateja Krajc

Uvod

S pomočjo biotehnologije vse bolj podrobno spoznavamo vzroke za razvoj rakov, med katerimi so mnogi tudi dedni. Rak je bolezen, ki prizadene tako moške kot ženske in ima svoj vzrok v mutaciji ali mutacijah DNK, zaradi katerih se celice nenadzorovano delijo in postanejo nesmrtni. Večinoma gre za mutacije, ki se v celici kopičijo v času življenja posameznika. Ob kombinaciji ravno pravih mutacij postane celica maligna. Takim rakom pravimo **sporadični**.

Pri okrog 10 odstotkih bolnikov z rakom ugotavljamo kopičenje istih vrst raka v družini. Ti bolniki so ob postavitvi diagnoze za več let (10-20) mlajši kot so drugi bolniki z isto vrsto raka. Pri njih so pogostejši bilateralni raki parnih organov, sočasno pa lahko ponovno zbolijo za isto vrsto raka ali za rakom, ki je lahko povezan z določenim dednim rakom. Takim rakom pravimo **družinski raki**. Vzrok za tak vzorec zbolevanja je lahko deden.

Družinski raki, za katere poznamo gen ali gene, ki mutirani privedejo do bolezni, pa se imenujejo **dedni raki**. Odstotek dednih rakov varira glede na tip raka in je na primer pri retinoblastomu 40-odstoten, pri raku dojke pa okoli 5-odstoten.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

■ RAK DOJKE

- BRCA1
- BRCA2
- Cowden
- Li-Fraumeni
- AT heterozigoti

■ RAK DEBELEGA ČREVEŠJA

- FAP
- HNPCC
- Muir-Torres
- Peutz-Jeghers

■ KROMOSOMSKE STRUKTURNE MOTNJE

- Fanconi anemija
- Bloomov sindrom
- Ataxia-Telangiektazija
- Xeroderma Pigmentosa

■ MULTIPLA ENDOKRINA NEOPLAZIJA

- MEN1
- MEN2a
- MEN2b
- FMTC

MOŽNA TESTIRANJA

■ SINDROM

- RAK DOJKE -
- RAK DEBELEGA ČREVEŠJA -
- Cowden -
- FAP -
- von Hippel-Lindau -
- Li-Fraumeni -
- Ataxia-Telangiektazija -
- XP -
- Bloom -
- MEN2& FMTC -
- Wilmsov tumor -
- Dedni retinoblastom -

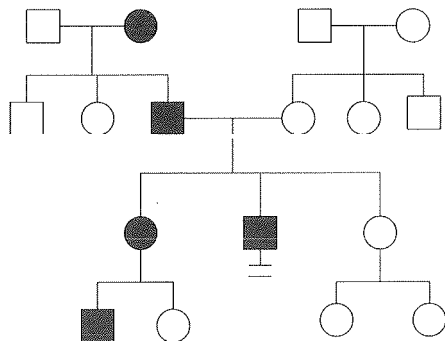
GEN

- BRCA1, BRCA2
- MSH2, MLH1, PMS1, PMS2
- PTEN
- APC
- VHL
- p53
- ATM
- XPA,C,D,F
- BLM
- RET
- WT1
- RBI

mag. Mateja Krajc, dr. med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Vsaka oblika raka je lahko dedna, prizadane lahko tako moške kot ženske. Večina dednih rakov se deduje avtosomno dominantno. Poznavanje genov, ki so odgovorni za dedne vrste raka, je v nekaterih primerih torej omogočilo molekularno diagnozo, ki je dopolnila klinično ter omogočila boljše spremljanje ogroženih oseb. V tabelah predstavljamo tiste, kjer se testiranje lahko opravlja v redni klinični praksi.

PRIMER DRUŽINE, KJER SE RAK POJAVLJA BOLJ POGOSTO



■ =zboleli za rakom

Namen onkološkega genetskega svetovanja je poiskati posameznike in družine, kjer bi lahko bil vzrok za pogosto zbolevanje za nekaterimi raki deden, in jim svetovati najprimernejše ukrepe. Z njimi želimo zmanjšati zbolevanje in/ali umrljivost za rakom ter olajšati življenjsko stisko oseb iz ogroženih družin.

Ocena verjetnosti dednega raka

Ocena temelji na natančni družinski anamnezi. Zbrati moramo čim več podatkov o vseh boleznih v družini, predvsem so pomembni sorodniki v prvem kolenu, in biti pozorni na: histološko diagnozo, starost ob pojavu bolezni, bilateralnost ali multiple rake. Če je le možno, je potrebno histološko diagnozo preveriti. Pomembni so tudi podatki o zdravih članih družine. Pri oceni ogroženosti za nekatere rake (dojka, široko črevo) so nam na voljo matematični modeli, s katerimi izračunamo verjetnost mutacije v družini in verjetnost, da bo preiskovana oseba zbolela v svojem življenju za določeno obliko raka. Če je verjetnost, za zbolevanje za rakom ali raki v družini dovolj visoka, svetujemo genetsko testiranje.

Genetsko testiranje

Danes poznamo številne gene, katerih mutacije povzročajo rake. Genetsko testiranje svetujemo takrat, ko je verjetnost mutacije pri preiskovani osebi vsaj 10-odstotna. Pri avtosomnem dedovanju testiramo najprej, če je to le mogoče, najmlajšega obolelega člana družine; verjetnost, da bomo tako našli mutacijo, je na ta način kar dvakrat večja, kot če bi testirali zdravega sorodnika v prvem kolenu.

Pri razlagi rezultata genetskega testa moramo upoštevati:

- analitsko zanesljivost testa;
- klinični pomen testa (pomeni verjetnost, da bo preiskovana oseba, pri kateri smo našli mutacijo, zbolela za določenim rakom; odvisna ni le od najdene mutacije, temveč tudi od vrste mutacije in okolja, iz katerega oseba izhaja; slednje lahko vpliva na penetranco mutacije (verjetnost, da se lastnost, zapisana v genih, tudi izrazi), zato je lahko pomen mutacije v različnih okoljih drugačen; oboje govori, kako pomembno je opraviti raziskave v vsakem okolju posebej (tudi v Sloveniji));
- klinično uporabnost testa (zanima nas, kakšno korist bo imel nosilec mutacije, če se odloči za predlagane ukrepe; ukrepe, ki jih predlagamo nosilcem mutacij, lahko razdelimo v tri skupine: presejanje (screening) - kjer s pogostimi kontrolami odkrivamo bolezni v čim zgodnejših stadijih bolezni, ukrepi za zmanjševanje ogroženosti in ukrepi za dvig kakovosti življenja.

Dedni rak dojke in jajčnikov

Tako kot za druge rake, velja tudi za rak dojke, da je velika večina sporadičnih in le okoli 5 odstotkov dednih. Dedni so večinoma posledica mutacij genov BRCA 1 in BRCA 2. Okvara na teh dveh genih je povezana tako z večjo ogroženostjo za nastanek raka dojke, kot za raka jajčnikov, zato v primeru mutacije ta dva raka obravnavamo skupaj

Osnovni namen svetovanja je identifikacija posameznikov v družini, ki so mutacijo podedovali (temu sledi svetovanje ustreznih ukrepov), ter ugotavljanje, kdo v družini okvare ni podedoval, saj se tako njegova ogroženost za rak dojke in/ali jajčnikov zmanjša na populacijsko ogroženost, kljub temu, da izhaja iz družine, kjer se rak bolj pogosto pojavlja.

Indikacije za svetovanje

Za svetovanje se odločimo, kadar oseba ustreza vsaj enemu od pogojev:

- rak dojk pred 40. letom,
- obojestranski rak dojk,
- rak dojk in jajčnikov,
- moški z rakom dojk,
- pozitivna družinska anamneza:
 - i. sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 40. letom,
 - ii. sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk,
 - iii. sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk,
 - iv. dve sorodnici v prvem in drugem kolenu z rakom dojk pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost
 - v. tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk ali jajčnikov

Družinska obremenjenost

Ženske, katerih krvni sorodniki so zboleli za rakom dojk ali jajčnikov, so bolj ogrožene, da se tudi pri njih pojavi rak dojk in/ali jajčnikov. Ogroženost je še večja, če so sorodnice zbolele pred menopavzo in če gre za sorodnice v prvem kolenu (mati, sestra, hčerka). Še posebno močno družinsko obremenjenih je 10-15 % žensk z rakom dojk in nekaj manj od 10 % z rakom jajčnika.

Geni in dedna ogroženost za nastanek raka

V genih nosimo zapis za vse naše značilnosti (npr. barva oči, las itd.) in jih 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 in celega telesa. Celica postane rakava v zapletenem procesu, v katerega so vpleteni različni geni in dejavniki iz okolja, ki medsebojno vplivajo. Večinoma (90-95 %) je rak dojk posledica okvar (mutacij) večjega števila genov, do katerih pride ščasoma in zaradi vplivov iz okolja. Mnogo redkeje je posledica dedne genske okvare, ki se prenaša s staršev na potomce.

V primerih, ko gre za dedno gensko okvaro, opazamo pri več družinskih članih enako rakavo bolezen ali značilen vzorec pojavljanja sicer različnih rakov. Taki raki so posledica dedne genetske nagnjenosti in se torej prenašajo na potomce.

Kaj sta gena BRCA 1 in BRCA 2?

V družinah, kjer se deduje mutiran gen BRCA 1, lahko najdemo več članov družine, zbolelih za rakom dojke in/ali jajčnikov že pred 50. letom starosti. Pri nosilcih okvarjenega gena je tako verjetnost, da bo oseba zbolela za rakom dojke v svojem življenju kar 60-85-odstotna (ženska brez mutacije 10-odstotna) in za rakom jajčnikov 20-40-odstotna (ženska brez mutacije 1-2-odstotna). Večja je tudi ogroženost za nastanek raka širokega črevesa, ki je 10-odstotna (sicer 6 odstotna); tudi pri moškem mutacija istega gena za 3-4-krat poveča ogroženost za nastanek raka širokega črevesa in prostate.

Tudi pri nosilkah mutiranega BRCA 2 gena opazamo povečano zbolevanje za rakom dojke (ogroženost, podobna kot pri BRCA 1) in jajčnikov; pri slednjem je ogroženost nekoliko nižja kot pri BRCA 1, in sicer 10-20-odstotna. Pač pa je mutacija BRCA 2 gena povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojke pri moških. Zdi se tudi, da je mutacija BRCA 2 povezana tudi s povečano ogroženostjo za nastanek nekaterih ostalih vrst raka: trebušne slinavke, želodca in ustne votline.

Vsak od nas ima dve kopiji istega gena, tudi BRCA 1 in BRCA 2. Kadar torej 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.

Kakšna pa je verjetnost, da se bo okvarjen gen prenesel na potomce? Ker potomec dobi po en gen od matere in očeta, je torej verjetnost, da bo sin ali hči podedoval/podedovala okvarjen gen 50-odstotna. Na teh pravilih tudi temeljijo nekateri statistični modeli, s katerimi izračunavamo verjetnost, ali je preiskovana oseba nosilka okvarjenega gena.

Genski test

S tem testom ugotavljamo, ali sta obe kopiji BRCA 1 in BRCA 2 gena preiskovane osebe zdrava ali pa je katera od njih 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:

1. Najdemo že znano mutacijo BRCA 1 ali BRCA 2 gena. V tem primeru je preiskovana oseba bolj ogrožena za nastanek nekaterih vrst rakov.
2. Mutacije BRCA 1 ali BRCA 2 gena ne najdemo, za kar so lahko trije razlogi:
 - preiskovana oseba nima okvare gena (v tem primeru poznamo mutacijo, ki se deduje v družini),
 - okvare nismo našli zaradi tehničnih omejitev testa (v 15-20 % primerov),
 - vzrok za povečano zbolevanje v družini je kak drug, še neodkrit gen.
3. Odkrita je okvara BRCA 1 ali BRCA 2 gena, katere pomen je še neznan. Za zanesljivejše vrednotenje rezultatov testa je pomembno najprej testirati, če je ie mogoče, že zboieio osebo v družini. Če namreč pri njej najdemo okvaro gena, pri ostalih preiskovanih sorodnikih pa ne, slednji zagotovo niso nosilci okvarjenega gena. Temu pravimo informativno negativni rezultat.

Ne glede na različne možne izide testiranja ne pozabimo:

- negativni izvid testiranja ne pomeni, da preiskovana oseba ne more zboleti za rakom dojk in/ali jajčnikov
- ogroženost je podobna, kot velja v povprečju za splošno populacijo,
- pozitivni izvid testiranja pa ne pomeni, da bo oseba zanesljivo tudi zbolela, večja je le verjetnost, da se bo to zgodilo.

Ostali člani družine

Svetujemo, da bi vsak član prizadete družine opravil pogovor z zdravnikom, ki se ukvarja z genetskim svetovanjem. Odločitev o tem je seveda povsem svobodna in vsakdo ima tudi pravico »ne vedeti« in odkloniti tako pogovor kot morebitno gensko testiranje.

Možni ukrepi pri ženskah z večjo ogroženostjo za nastanek raka dojk in/ali jajčnikov

Pogostejše redne kontrole, fizična aktivnost, dieta

Dojka:

- redno mesečo samopregledovanje (5. - 10. dan od začetka zadnje menstruacije) od 18. leta naprej,

- klinični pregled vsakih 6 mesecev od 25. leta naprej oz. vsaj pet let prej, preden je zbolela najmlajša oseba v družini,
- mamografija ali MR 1x letno od 25.-35. leta naprej,
- UZ 1x letno od 25.-35. leta naprej, po nasvetu radiologa.

Jajčnik:

- klinični pregled 1x letno od 30.-35. leta naprej,
- transvaginalni UZ 1x letno od 30.-35. leta naprej,
- Ca 125 1x letno od 30.-35. leta naprej.

Zaenkrat raziskave žal še niso potrdile, da bi te preiskave odkrile raka jajčnikov dovolj zgodaj. Večina presejalnih programov za dednega raka jajčnikov pa jih ima zaenkrat vseeno v svojih kliničnih poteh.

Farmakoprevencija - preprečevanje nastanka bolezni z zdravili

Rezultati nekaterih raziskav kažejo, da bi določena zdravila lahko pomembno zmanjšala verjetnost nastanka raka dojk. Eden od možnih ukrepov je vključitev v mednarodno raziskavo.

Kirurški posegi

Dojka:

- obojestranska odstranitev dojk,
- obojestranska odstranitev dojk in takojšnja rekonstrukcija (z umetnimi vsadki ali z lastnim tkivom - režnji),
- obojestranska podkožna odstranitev dojk z ohranitvijo bradavice in kožnega kolobarja in takojšnja rekonstrukcija.

Najuspešnejši in obenem najnasilnejši način zmanjševanja ogroženosti za nastanek raka dojk je kirurški poseg. Preventivna odstranitev obeh dojk (profilaktična mastektomija) zmanjša verjetnost za nastanek raka dojk za 85-90 odstotkov. Odstranitev obeh dojk je kljub morebitni rekonstrukciji zelo nasilen poseg v celovitost ženske z možnimi hudimi psihičnimi posledicami. Število žensk, ki se odloči za tak poseg, je odvisno od okolja, v katerem živijo. Za tako odločitev svetujemo ženskam, naj po tehtnem premisleku počakajo vsaj še pol leta, preden se odpravijo na poseg.

Jajčnik:

- kirurška odstranitev jajčnikov in jajcevodov.

To je daleč najuspešnejša metoda preprečevanja raka jajčnikov. Odločitev za tak

poseg je tukaj nekoliko lažja, vsaj kadar gre za žensko, ki se bliža menopavzi. Pri mladih ženskah pa svetujemo, da se za poseg odločijo po tem, ko si ustvarijo družino. Na žalost s posegom povzročimo predčasno menopavzo in težave, ki so z njo povezane. Z odstranitvijo jajčnikov se tako ne zmanjša le verjetnost za zbolevanje za rakom jajčnikov, temveč tudi ogroženost za nastanek raka dojk.

Zaključek

Genetsko svetovanje ogroženim družinam je torej proces, ki se odvija dalj časa, vsak nov dogodek v družinah pa privede do novih spoznanj in načinov svetovanja. Pomembno je dobro poznavanje problematike, primerno predajanje znanja in dolgotrajna medsebojna komunikacija. Le tako lahko namreč zagotovimo kakovost svetovanja. V Sloveniji poteka onkološko genetsko svetovanje in testiranje pri bolnicah s sumom na dednega raka že od leta 2001. V tem času smo poleg splošnih ugotovitev o pogostosti dednega raka dojk in jajčnikov v slovenski populaciji prišli tudi do nekaj ugotovitev, specifičnih za našo populacijo. Odkrili smo mutacijo founder, ki je značilna samo za Slovence. Skupaj s še štirimi mutacijami, ki se sicer pojavljajo tudi v drugih populacijah, razloži skoraj 70 odstotkov vseh primerov dednega raka dojk in jajčnikov v Sloveniji. To spoznanje nam obeta možnosti genetskega presejanja naših bolnic z rakom dojk in jajčnikov.

Literatura:

- Marsh DJ, Zori RT. Genetic insight into familial cancers – update and recent discoveries. *Cancer Letters* 181 (2002) 125-164
- Shattuck-Eidens D. et al. (1997). BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA*. 278(15):1242-50.
- Lynch HT, Fain PR, Golgar D, Albano WA, Mailliard JA, McKenna P. Familial breast cancer and its recognition in an oncology clinic. *Cancer* 1981 Jun 1;47(11):2730-9.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998 Mar;62(3):676-89.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, . A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994 Oct 7;266(5182):66-71.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 Dec 21;378(6559):789-92.
- Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, 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 Mar 26;277(12):997-1003.
- Krajc M, De Greve J, Goelen G, Teugels E. BRCA2 founder mutation in Slovenian breast cancer families. *Eur J Hum Genet* 2002 Dec;10(12):879-82.