

# Zgodnje odkrivanje raka dojk

*Janez Žgajnar*

Rak dojk je v Sloveniji (enako kot v drugih razvitih državah) najpogostejši rak žensk. Letno v Sloveniji zbolijo za rakom dojk približno 1000 žensk, pojavnost bolezni pa se še večja. Letno v Sloveniji umre za rakom dojk približno 400 bolnic.

Medtem ko je v nekaterih državah umrljivost za rakom dojk že začela upadati (V. Britanija, ZDA, Avstrija), tega žal ne moremo trditi za Slovenijo. Padec umrljivosti pripisujejo tako organiziranemu zgodnjemu odkrivanju raka dojk (skriningu) kot napredku v zdravljenju bolezni. Da bi zmanjšali zaostanek za razvitimi državami, pripravljamo v Sloveniji več ukrepov: organiziran skrining raka dojk, poenotenje kakovosti zdravljenja raka dojk (v sekundarnih centrih) skladno z evropskimi zahtevami in uvajanje novih dejavnosti za posebej ogrožene skupine.

## Presejanje (skrining)

Namen presejanja je **nižanje umrljivosti** za določeno boleznijo. Dokazano je, da organizirano zgodnje odkrivanje raka dojk (mamografski skrining) zniža umrljivost za približno 30 %. V Sloveniji trenutno nimamo organiziranega skrininga raka dojk. Obstaja sicer več deset ambulant za bolezni dojk, preko katerih poteka tako imenovani »oportunistični skrining«. Kakovost obravnave v teh ambulantah je zelo različna, tako zaradi razlik v opremljenosti kot v usposobljenosti osebja. Za ureditev razmer na tem področju sprejema zato Ministrstvo za zdravje pravilnik, ki določa pogoje t. i. »primarnih centrov za dojke«, v katerih bo potekal organiziran skrining. Ti centri bodo obenem tudi vstopno mesto za ženske s težavami z dojkami. Primarni centri bodo tesno povezani s sekundarnimi centri, kjer bo potekala zahtevna diagnostika in zdravljenje bolezni dojk.

Trenutno so v Sloveniji veljavna naslednja priporočila za zgodnje odkrivanje raka dojk:

1. Priporočila za redno mesečno samopregledovanje dojk
  - Ženske v rodni dobi  
vsaka ženska po 20. letu starosti naj si dojke pregleda enkrat mesečno, najbolje po končani menstruaciji
  - Ženske v meniju  
dojke naj si pregledajo na isti dan v mesecu
2. Redni preventivni pregledi (klinični pregled, mamografija) dojk
  - povprečno ogrožene ženske  
klinični pregled z mamografjo na dve leti od 50. do 69. leta starosti
  - bolj ogrožene ženske  
- klinični pregled z mamografjo na 12 do 18 mesecev od 40. do 49. leta starosti

---

*Asist. dr. Janez Žgajnar, dr. med.*  
*Onkološki inštitut Ljubljana*

Poudariti je potrebno, da bo organiziran skrining samo mamografski. Ni namreč dokazano, da klinični pregled prispeva k zmanjšanju smrtnosti za rakom dojk.

## Sekundarni centri

Sekundarni centri bodo tiste bolnišnice, kjer bo potekalo zdravljenje raka dojk skladno z evropskimi priporočili. Merila za sekundarne centre so enaka merilom, ki veljajo za »breast units«, kot jih priporoča EUSOMA. V njih bo potekalo kirurško in sistemsko zdravljenje vseh stadijev bolezni, rehabilitacija in paliativna oskrba. Najzahtevnejša sistemska terapija in radioterapija bo še vedno potekala v terciarnem centru, na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Sekundarni center bo moral izpolnjevati stroge pogoje: zdraviti bo moral najmanj 150 novih rakov dojk letno, kirurgi bodo morali operirati najmanj 50 bolnic letno, imeti bo moral najmanj dva internista onkologa, dodatno izobraženega patologa, zahtevana bo dodatna izobrazba ostalega osebja. Zelo pomembno vlogo ima po evropskih priporočilih »breast cancer nurse«. Po priporočilih EUSOMA naj bi imela bolnišnica eno posebej izobraženo medicinsko sestro na vsakih 50 novih rakov dojk na leto. V Sloveniji trenutno tega profila še nimamo, zato je skrajni čas, da pripravimo izobraževalni program.

Ob upoštevanju strogih pogojev in ob dosledni kontroli kakovosti zdravljenja želimo omogočiti vsem ženskam enake možnosti za najboljše zdravljenje.

## Onkološko genetsko svetovanje za dednega raka dojk in jajčnikov

Rak je bolezen, ki ima svoj vzrok v mutaciji ali mutacijah DNK (deoksiribonukleinska kislina), zaradi katerih se celice nenadzorovano delijo in postanejo nesmrtno. Večinoma gre za mutacije, ki se v celici nakopičijo sčasoma. Ob kombinaciji ravno pravnih mutacij celica postane maligna. Takim rakom pravimo **sporadični** raki.

Pri okoli 10% bolnikov z rakom ugotavljamo kopičenje istih vrst raka v družini, bolniki zbolevaro mlajši od povprečja za posameznega raka, pogostejši so bilateralni raki parnih organov. Takim rakom pravimo **familiarni** raki. Sumimo lahko, da je vzrok za tak vzorec zbolevarja deden. Familiarni raki, za katere poznamo gen (ali gene), ki mutirani privedejo do bolezni, se imenujejo dedni raki. Familiarni in **dedni** raki so predmet onkološkega genetskega svetovanja.

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

Enako kot za druge rake tudi za raka dojk velja, da jih je velika večina sporadičnih in le okoli 5% dednih. Med dednimi so večinoma posledica mutacij genov BRCA 1 in BRCA 2 in le redko drugih genov v sklopu nekaterih sindromov (Li-Fraumeni,

Cowden, Muir Torre in še nekaterih). Dednega raka dojke ne moremo obravnavati ločeno od dednega raka jajčnikov, ker so vzrok za obe boleznici mutacije istih genov, BRCA 1 in BRCA 2.

Gena BRCA 1 (BREAST CANCER) in BRCA 2 so odkrili sredi 90. let pri družinah s kopičenjem raka dojke in jajčnikov. Spadata med t. i. tumorske zaviralce (angleško »tumor suppressor gene«).

Posledica mutacij genov BRCA 1 in BRCA 2 je pogostejše zbolevanje za nekaterimi raki pri nosilcih teh okvar. Verjetnost, da bo ženska, nosilka take okvare, v svojem življenju zbolela za rakom dojke, je kar med 60-85 % (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 kakšna je mutacija. Pri mutacijah gena BRCA 1 je ogroženost za raka dojke in jajčnikov bližja zgornjim vrednostim, pri BRCA 2 pa, vsaj za rak jajčnikov, spodnjim.

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

V nekaterih zaključenih in zaprtih skupinah ljudi (narodnostnih ali zemljepisnih) se pojavljajo za to skupino tipične mutacije. Take mutacije so našli pri Judih, Islandcih, Nizozemcih in, kot kaže, tudi pri Slovencih.

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 3-4 krat večja kot pri nenosilcih. Mutacija gena BRCA 2 je povezana s 3-4 krat večjo ogroženostjo za raka prostate pri moških. Zdi se, da je mutacija gena BRCA 2 povezana tudi s povečano ogroženostjo za raka trebušne slinavke, želodca in ustne votline.

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.

Družinam, katerih člani pogosto zbolijo za rakom dojke in/ali jajčnikov, priporočamo onkološko genetsko svetovanje. Namena svetovanja sta dva. Prvi namen je ugotoviti ali gre v ogroženi družini za dednega raka, in svetovati primerne ukrepe. Drugi namen je svetovanje ukrepov pri nedednem raku; takrat, ko kljub pogostemu zbolevanju v družini dednega raka ne odkrijemo.

### **Indikacije za svetovanje**

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

- rak dojke pred 40. letom,
- obojestranski rak dojke,

- rak dojk in jajčnikov,
- moški z rakom dojk,
- pozitivna družinska anamneza;
  - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 40. letom,
  - 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 60. letom ali z rakom jajčnikov ne glede na starost,
  - tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk ali jajčnikov, ne glede na starost.

### **Potek genetskega svetovanja in testiranja**

Prvi korak je ocena verjetnosti, da je pogosto zbolevanje v družini posledica dedovanja mutiranih genov BRCA 1 ali BRCA 2. Temelj take ocene je natančna družinska anamneza (krvni sorodniki do tretjega kolena). Po temeljitem pogovoru s preiskovancem o vseh plateh svetovanja in testiranja izračunamo verjetnost mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 za preiskovanca. V ta namen uporabljamo razvit računalniški program (CaGene 3.3). Kadar je verjetnost, da je preiskovana oseba nosilec mutacij genov BRCA 1 ali BRCA 2 nad 10 %, svetujemo genetsko testiranje.

Po podpisu soglasja preiskovana oseba odda kri za testiranje.

Kadar je le mogoče, kot prvo v družini obravnavamo že zbolelo osebo. Možnost, da bomo v družini našli mutacijo genov BRCA 1 ali BRCA 2, je namreč tako kar dvakrat večja, kot če preiskujemo sorodnika v prvem kolenu, ki doslej še ni zbolel. Prav zato je pri onkološkem genetskem svetovanju sodelovanje cele družine izjemno pomembno.

Izidi testiranja niso enoznačni.

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

O izidih testiranja se ponovno skrbno pogovorimo s preiskovancem in mu svetujemo ukrepe.

## Ukrepi pri nosilcih mutacij genov BRCA 1 ali BRCA 2

- Pogoste redne kontrole
  - Dojke
    - mesečno samopregledovanje (10. dan od začetka zadnje menstruacije) z začetkom med 18. in 21. letom
    - klinični pregled dojk na pol leta (prvi pregled med 25. in 35. letom)
    - mamografija v kombinaciji z ultrazvokom 1x letno (prvi pregled med 25. in 35. letom)
  - Jajčniki
    - transvaginalni UZ (z barvnim Dopplerjem) na pol leta (prvi pregled med 25. in 35. letom)
    - transvaginalni UZ 1x letno od 30. do 35. leta naprej
    - Ca 125 na pol leta (prvi pregled med 25. in 35. letom)
  - Kemopreventiva  
samo v okviru kliničnih raziskav
- Kirurgija
  - Dojke
    - profлактиčna bilateralna mastektomija  
(možna takojšnja ali odložena rekonstrukcija)
  - Jajčniki
    - kirurška odstranitev jajčnikov  
po končanem rodnem obdobju oz. v starosti, ki je 5 let nižja od najmlajše zbolele sorodnice

## Ukrepi pri družinsko močno ogroženih (mutacija ni bila dokazana)

enak program kontrol kot pri nosilcih mutacij genov BRCA 1 ali BRCA 2

## Ukrepi pri zmerno ogroženih osebah

testiranje ni bilo indicirano, doživljenjska ogroženost po Clausovem modelu >15 %

- Pogoste redne kontrole
  - Dojke
    - mesečno samopregledovanje (10. dan od začetka zadnje menstruacije) z začetkom med 18. in 21. letom
    - klinični pregled dojk 1x letno (prvi pregled med 25. in 35. letom)
    - mamografija v kombinaciji z ultrazvokom letno (med 35. in 50. letom), kasneje na 18 mesecev
  - Jajčniki
    - transvaginalni UZ (z barvnim Dopplerjem) 1x letno (prvi pregled med 25. in 35. letom)
    - Ca 125 1x letno (prvi pregled med 25. in 35. letom)