

# ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE PRI RAKU DOJK

*Marko Hočevar*

## Dedni rak

Dejavnike, ki sodelujejo pri nastanku raka, delimo v dve skupini: genetske dejavnike in dejavniki iz okolja. Običajno se ti faktorji med seboj prepletajo - enkrat bolj prevladujejo dejavniki iz okolja, drugič spet genetski faktorji. Pri 5-10% bolnikov z rakom pa prevladujejo genetski dejavniki v tolikšni meri, da govorimo kar o dednem raku. Pri tej skupini bolnikov povzroči nastanek raka sprememba genetskega materiala na ravni germinalne celice, ki se prenaša iz roda v rod na avtosomen dominanten način.

### Skupne značilnosti vseh dednih vrst raka so:

- pozitivna družinska anamneza s prizadetostjo več ožjih družinskih članov;
- starost bolnika z rakom ob postavitvi diagnoze je za več let (10-20) nižja, kot je običajno za vrsto raka, ki ga ima bolnik;
- multipli primarni tumorji (dojka in ovarij; kolon in endometrij; ščitnica in supracralka) in bilateralnost.

Prepoznavanje te skupine bolnikov nam lahko omogoči, da pri bolniku pravočasno odkrijemo novo primarno obliko raka, pri drugih družinskih članih pa nastanek raka preprečimo ali pa ga odkrijemo v zgodnejšem stadiju in s tem močno povečamo možnost ozdravitve. Pri vseh bolnikih, pri katerih dobimo v družinski anamnezi podatke, ki so značilni za dednega raka, je indicirano onkološko genetsko svetovanje. V ta namen na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje skupina za onkološko genetsko svetovanje, ki jo sestavljajo zdravniki onkologi (senologí, ginekolog, gastroenterolog), psiholog in višja medicinska sestra. V prihodnosti bi radi vključili v skupino še kliničnega genetika.

### Naloga skupine so naslednje:

- Oceniti, kolikšna je verjetnost, da gre pri družini, ki ji določena oseba pripada, za dedno obliko raka. V ta namen konstruiramo rodovnik, ki zajema vsaj tri generacije. Pri vseh prizadetih družinskih članih, ki so že zboleli za rakom, so za potrditev zaželeno histološke diangoze.
- S pomočjo statističnih modelov (BRCApro pri dednem raku dojk in jajčnikov) ocenimo verjetnost, da so navzoče mutacije genov, ki povzročajo raka v družini (pri dednem raku dojk in jajčnikov gena BRCA1/2).
- V primerih, ko je verjetnost mutacije večja od 10%, predlagamo genetsko testiranje. Pri tem je osnovno vodilo, da predlagamo genetski test le, če je njegove rezultate mogoče ustrezno interpretirati in če rezultati bistveno vplivajo na obravnavo bolnika ali njegove družine.

---

*Dr. Marko Hočevar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana*

---

- V primerih, ko je verjetnost mutacije majhna (<1%), opravimo le natančno svetovanje. Razložimo, za kakšno bolezen gre, kakšno je tveganje, da bolezen nastane ali da se ponovi. Predlagamo konkretne ukrepe (redne kontrolne preglede, presejalne preglede družinskih članov...).

Čeprav je kar 5-10% vseh vrst raka dednih, pa imamo ustrezne genetske teste na voljo le pri naslednjih vrstah dednega raka:

- dedni rak širokega črevesa in danke,
- dedni rak dojke in ovarijev,
- multiple endokrine neoplazije z medularnim rakom ščitnice,
- dedni maligni melanom.

## **Dedni rak dojke in jajčnikov**

Glavni del aktivnosti skupine za onkološko genetsko svetovanje na Onkološkem inštitutu predstavljajo bolnice z dednim rakom dojke in jajčnikov. Vzrok za to je dejstvo, da je incidenca raka dojke najvišja med vsemi vrstami dednega raka, pri katerih je indicirano onkološko genetsko svetovanje. Vsako leto na novo odkrijemo v Sloveniji že od 900 do 1000 primerov raka dojke. Če je 5-10% primerov dednih, pomeni to kar 50-100 primerov dednega raka na leto.

Nastanek dednega raka dojke in jajčnikov v veliki večini primerov povzročita mutacija tumorskih supresorskih genov (geni, ki zavirajo nastanek raka, če niso okvarjeni) BRCA1 in BRCA2. V manj kot 1% primerov pa je dedni rak dojke v sklopu različnih genetskih sindromov (Li-Fraumeni, Mb. Cowden ...). Pri nosilcih mutiranega gena BRCA1 je verjetnost, da bo oseba zbolela za rakom dojke, kar 60-85% (ženska brez mutacije 10%) in za rakom jajčnikov 20-40% (ženska brez mutacije 1-2%). Večja je tudi ogroženost za nastanek raka na širokem črevesu, ki je 10% (sicer 6%); tudi pri moškem mutacija istega gena za 3-4 krat poveča ogroženost za nastanek raka na širokem črevesu in prostati.

Tudi pri nosilkah mutiranega gena BRCA2 opažamo povečano zbolevanje za rakom dojke (ogroženost je podobna kot pri BRCA1) in jajčnikov; pri slednjem je ogroženost nekoliko nižja kot pri BRCA1, in sicer 10-20%. Pač pa je mutacija gena BRCA2 povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojke pri moških. Zdi se tudi, da je mutacija BRCA2 povezana tudi s povečano ogroženostjo za nastanek nekaterih drugih vrst raka: trebušne slinavke, želodca in ustne votline.

Kot pri drugih vrstah dednega raka je tudi pri dednem rakom dojke in jajčnikov bistvena natančna anamneza. Pri družinski anamnezi zato vprašamo, ali je kdo v družini zbolel za rakom dojke in/ali jajčnikov in koliko je bil takrat star. Pozorni smo na podatek o morebitnih bilateralnih oblikah raka dojke v družini. Pomemben je tudi podatek o drugih vrstah raka v družini, saj se, kot smo že omenili, rak dojke včasih pojavlja tudi v sklopu različnih genetskih sindromov, (npr. Mb. Cowden, Li-Fraumeni sy ...). Pri ginekološki anamnezi vprašamo, koliko je bila ženska stara ob prvi menstruaciji, kolikokrat je bila noseča, kolikokrat je splavila, v kateri starosti je prvič rodila, kako dolgo je otroke dojila, kdaj je imela zadnjo menstruacijo in ali je kdaj uporabljala hormonsko kontracepcijo oz. hormonsko nadomestno zdravljenje.

V družinski anamnezi tako dobimo vse podatke, na osnovi katerih lahko s pomočjo statističnega modela (BRCApro) izračunamo verjetnost mutacije genov BRCA1 v družini. V ginekološki anamnezi pa dobimo vse podatke o znanih dejavniki tveganja za rak dojke, na osnovi katerih lahko pri nedednem rakom dojke napovemo verjetnost za nastanek raka dojke. Le-ti so:

## Starost

Ogroženost za nastanek raka dojk raste s starostjo. Med ženskim prebivalstvom je ogroženost za nastanek raka dojk do starosti 30 let 1% (od 100 žensk bo ena zbolela za rakom dojk), do starosti 85 let pa že 11% (pri vsaki 9. ženski se bo razvil rak dojk).

## Reproduktivni in hormonalni dejavniki

Večja izpostavljenost dojke ženskim spolnim hormonom (estrogenom in progesteronom) poveča ogroženost za nastanek raka dojk. Dojka doseže dokončno zrelost šele pod vplivom ženskih spolnih hormonov med nosečnostjo in po porodu. Po porodu je tako dojka manj občutljiva za vse vplive, ki lahko prispevajo k nastanku raka dojk.

### Večjo ogroženost za nastanek raka dojk opažamo v naslednjih primerih:

- pri tistih ženskah, ki so prvo menstruacijo dobile pred 12. letom starosti in so prišle v menopavzo po 50. letu;
- pri ženskah, ki so prvič rodile po 30. letu (obratno: prvi porod pred 30. letom in, v nekoliko manjši meri, dojenje prispevata k zmanjšani zbolelosti za rakom dojk);
- nekatere raziskave kažejo, da uporaba hormonske kontracepcije nekoliko zviša ogroženost za nastanek raka dojk, vendar le takrat, ko ženska začne to obliko kontracepcije uporabljati v mladosti, pred prvo nosečnostjo, in jo uporablja dalj časa (dlje od 8 let).

## Nadomestno hormonsko zdravljenje

je ob dolgotrajni uporabi prav tako povezano z večjo ogroženostjo za nastanek raka dojk, še zlasti ob kombinaciji estrogenov in progesteronov. Pred odločitvijo za uvedbo nadomestnega hormonskega zdravljenja velja pretehtati pozitivne in negativne posledice takega zdravljenja.

Kadar je verjetnost za navzočnost mutacije genov BRCA 1/2 in s tem dednega raka manjša kot 1%, opravimo samo svetovanje, kjer ženski še enkrat razložimo, za kakšno bolezen gre. Povemo ji, da v družini najverjetneje ni dednega raka, vendar to ne pomeni, da ne more zboleli za rakom dojk, čeprav je tveganje za nastanek bolezni majhno. Na osnovi prej omenjenih dejavnikov tveganja lahko to tveganje s pomočjo Gailovega modela tudi kvantificiramo za poljubno časovno obdobje. Tako bolnici npr. povemo, da je verjetnost, da bo zbolela za rakom dojk v naslednjih 5 letih, manjša kot 1%, do njenega 75. leta pa samo 7% in podobno.

V vseh primerih, ko je verjetnost mutacije genov BRCA 1/2 večja od 10%, pa je indicirano genetsko testiranje. To lahko družini le predlagamo, odločitev pa je njihova. Za izvedbo testa je potrebna pisna privolitve.

Pred testom bolnici še enkrat razložimo, kaj je pravzaprav genetski test, kaj z njim odkrivamo in kakšne so njegove omejitve. Tako povemo, da s testom ugotovljamo, ali sta obe kopiji gena BRCA1 in BRCA2 preiskovane osebe normalni ali pa je katera mutirana. Za ta test vzamemo preiskovancu 10 ml periferne venske krvi in iz nje izoliramo DNK.

### Rezultati testa so lahko:

- Najdemo že znano mutacijo gena BRCA1 ali BRCA2.
- Če ni mutacije gena BRCA1 ali BRCA2 ne najdemo, lahko za to obstajajo trije razlogi:
  - preiskovana oseba nima mutacije gena,

- okvare nismo našli zaradi tehničnih omejitev testa (v 15-20% primerov),
- vzrok za povečano zbolevanje v družini je kak drug, še neodkrit gen.
- Odkrita je mutacija gena BRCA1 ali BRCA2, njen pomen pa je še neznan.

Za zanesljivejše vrednotenje rezultatov testa je pomembno najprej testirati, če je le mogoče, že zbolelo osebo v družini. Če namreč pri njej najdemo mutacijo gena, pri preostalih preiskovanih sorodnikih pa ne, slednji zagotovo niso nosilci mutiranega gena.

Ko dobimo rezultat testa, družino znova povabimo na posvet in jo, če to še vedno želi, seznanimo z rezultati testa. Še enkrat jim razložimo, kaj rezultati pomenijo in kakšni konkretni ukrepi so potrebni.

Pri nosilkah mutacije gena BRCA 1/2 imamo na voljo več ukrepov, s katerimi poskušamo preprečiti nastanek raka dojk in/ali jajčnikov ali pa vsaj omogočiti zgodnejšo diagnozo in s tem večjo možnost ozdravitve. Ti ukrepi so:

## **Pogostejši redni kontrolni pregledi, fizična aktivnost, dieta**

### **Dojka:**

- redno mesečno samopregledovanje (10. dan od začetka zadnje menstruacije) od 18. leta naprej,
- klinični pregled vsakih 6 mesecev od 25. leta naprej,
- mamografija 1 x na leto od 25.-35. leta naprej,
- UZ 1x na leto od 25.-35. leta naprej.

### **Jajčniki:**

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

## **Farmakoprevencija**

Rezultati nekaterih raziskav kažejo, da bi določena zdravila (tamoksifen, raloksifen) lahko pomembno zmanjšala verjetnost za nastanek raka dojk.

Eden od možnih ukrepov je tudi vključitev v mednarodno raziskavo.

## **Kirurgija**

### **Dojka:**

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

### **Jajčnik:**

- Ko ženska ne namerava več zanositi (običajno v starosti od 35-40 let), kirurško odstranimo jajčnike.

## Povzetek

V času, ko dobivajo odkritja bazičnih znanosti veliko uporabno vrednost tudi v kliniki, je dolžnost vseh, ki obravnavamo bolnike z boleznimi, katerih nastanek je povezan z dednimi dejavniki, da bolnike in njihove svojce na to tudi opozorimo. Rak dojke je lep primer bolezni, pri kateri na nastanek v 5-10% primerov vplivajo predvsem dedni dejavniki. Če to upoštevamo, bomo lahko pri teh bolnikih pravočasno odkrili nov primer primarnega raka, pri drugih družinskih članih pa nastanek raka preprečili ali pa ga odkrili v zgodnejšem stadiju, kar pomeni veliko večjo možnost ozdravitve. S tem se bomo zelo približali osnovnemu cilju v medicini, ki poskuša bolezen odkriti v najzgodnejši fazi, če že ne preprečiti.

### Literatura:

1. Hodgson SV, Maher ER. *Breast cancer*. In: Hodgson SV, Maher ER, eds. *A practical guide to human cancer genetics*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999: 81-100.
2. Verp MS, Cummings SA, Olopade OI. *Cancer genetics in the clinic*. In: Mahovald MB, McKusick VA, Scheuerle AS, Aspinwall TJ, eds. *Genetics in the Clinic*. StLouis: Mosby, 2001: 41-58.
3. Lindblom A, Nordenskjöld M. *Hereditary cancer*. *Acta Oncol* 1999; 38: 439-47.
4. Weitzel JN. *Genetic cancer risk assessment: putting it all together*. *Cancer* 1999; 86: 2483-92.
5. Lyman GH, Kuderer NM. *Basic population and cancer genetics and their use in the assessment of cancer risk*. *Eur J Cancer* 1997; 13: 2160-66.
6. Lynch HT, Watson P, Shaw TG et al. *Clinical impact of molecular genetic diagnosis, genetic counseling and management of hereditary cancer*. *Cancer* 1999; 86: 1629-36.
7. Severin MJ. *Genetic susceptibility for specific cancers: medical liability of the clinician*. *Cancer* 1999; 86: 1744-9.