

# DEDNI RAK

*Marko Hočevar*

## MALIGNA TRANSFORMACIJA IN KANCEROGENEZA

Nastanek raka dojke je tako kot pri drugih vrstah raka zapleten proces, v katerem posamezna celica postopno pridobi sposobnost nenadzorovanega razmnoževanja in rasti. Tako spremenjena celica v procesu celične delitve to sposobnost prenese naprej na vse naslednje generacije celic in ko se te dovolj namnožijo, nastane viden in tipen tumor. Proces pridobivanja sposobnosti nenadzorovane rasti se strokovno imenuje maligna alteracija. Odvisen je od dejavnikov okolja in raznih genov. V genih je zapis za vse značilnosti (npr. barvo oči, las itd.) in jih potomec prejme od staršev. Geni so v parih, enega v par prispeva mati, drugega oče. Nekateri od genov regulirajo rast in delitev celice, drugi skrbijo za nevtralizacijo snovi, ki bi lahko poškodovale celico. Nemoteno in usklajeno delovanje genov je nujno za normalno rast in življenje celice in vsega telesa.

## ZNAČILNOSTI DEDNEGA RAKA

V procesu maligne alteracije celice se delovanje faktorjev okolja prepleta z delovanjem raznih genov. Enkrat prevladujejo dejavniki okolja, drugič dedni dejavniki (razni geni). Pri približno 5–10% vseh rakov delovanje raznih genov toliko prevlada, da je mogoče govoriti kar o dednem raku. Pomembno pri tem je, da se gen za nastanek raka deduje od staršev enako kot gen za barvo oči, las itd. Bolniki z dednim rakom imajo na srečo nekaj značilnosti, po katerih je mogoče pri posamezniku posumiti, da ima najverjetneje dedno obliko raka.

Trije tipični znaki dednega raka so:

- rak je ugotovljen pri več družinskih članih v prvem in drugem kolenu;
- bolnik je ob postavitvi diagnoze za več let (10–20) mlajši, kot so drugi bolniki z isto vrsto raka;
- bolnik pogosteje ponovno zboli za isto vrsto raka (rak na obeh dojkah) ali pa dobi še kakega drugega, pri čemer so kombinacije specifične, npr. rak dojk in jajčnikov; drugi rak pa je lahko tudi bolezen še koga drugega v bolnikovi družini.

## GENETSKO SVETOVANJE

Pojav dednega raka pri enem človeku razkrije skupino, ki je bolj ogrožena. Nujna je večja pozornost do morebitnega novega pojava bolezni, s čimer

pa je olajšano pravočasno odkritje novega primera raka, pri kakem družinskem članu pa je omogočeno tudi preprečenje raka.

Pri vseh bolnikih z rakom, ki ima značilnosti dednega raka, je indicirano onkološko genetsko svetovanje. Z onkološkim genetskim svetovanjem se ukvarja skupina strokovnjakov, ki jo sestavljajo:

- onkolog, strokovno usmerjen v konkretno vrsto dednega raka;
- klinični genetik;
- psiholog/psihiater;
- višja medicinska sestra.

Naloge skupine za onkološko genetsko svetovanje so:

- oceniti verjetnost, da gre pri posamezniku/družini za dedno obliko raka;
- indicirati genetsko testiranje v primerih zadosti visoke verjetnosti dednega raka;
- opraviti svetovanje kot pri nedednem raku, ko je verjetnost dednega raka majhna;
- predlagati ukrepe, ki so potrebni pri dednem raku.

## **DEDNI RAK DOJK IN JAJČNIKOV**

Slošna dejstva o dednem raku veljajo tudi za dedni rak dojk in jajčnikov. Znana sta dva gena – BRCA1 in BRCA2 – ki lahko mutirata in povzročita dednega raka dojk in jajčnikov. Ker samo z mutacijo teh dveh genov ni mogoče razložiti vseh primerov raka dojk in jajčnikov, ki izpolnjujejo merila dednega raka, so v ozadju najverjetneje še drugi, doslej neodkriti geni.

Verjetnost dednega raka dojk in jajčnikov pri posamezniku/družini ocenimo tako, da najprej naredimo rodovnik (družinsko drevo) posamezne družine, ki naj zajame vsaj tri generacije. V ta namen uporabljamo poseben obrazec, ki omogoča, da zberemo vse potrebne podatke za konstrukcijo rodovnika. Zlasti pomembno je število vseh posameznikov v družini, ki so zboleli za rakom, vrsta raka, ki so ga imeli, in starost ob postavitvi diagnoze.

Ker je rak dojk najpogostejši rak pri ženskah, imamo na voljo statistične modele (BRCAPro, Myriad...), s katerimi iz rodovnika izračunamo verjetnost, da gre pri posameznici/družini za dednega raka dojk in jajčnikov. Po izračunani verjetnosti dednega raka lahko nato, če je treba, indiciramo genetsko testiranje, ki lahko dokaže mutacije genov BRCA1 in BRCA2.

## **GENETSKO TESTIRANJE**

Preiskovancu je treba vnaprej natančno razložiti, kakšne so prednosti in pomanjkljivosti genetskega testiranja. Test temelji na dejstvu, da geni za

isto lastnost (barvo oči, nastanek raka..) vedno delujejo v paru in da se en gen podeduje od očeta, drugi pa od matere. Bolnik z dednim rakom ima v vseh telesnih celicah v enem od parov genov, ki regulirajo rast celic, en gen okvarjen, kar je povzročilo nastanek raka. Drugače je v zarodnih celicah, pri katerih geni ne delujejo v parih, ampak je v vsaki celici le po en gen: polovica bolnikovih zarodnih celic ima okvarjen gen za regulacijo rasti celice, druga polovica zarodnih celic pa ima ta gen normalen. Ker potomec dobi od vsakega od staršev le po eno zarodno celico, je zato vedno le 50 % možnosti, da bolnikov potomec podeduje okvarjeni gen, ki bo povzročil nastanek raka. Drugače povedano to pomeni, da bo statistično le polovica potomcev podedovala gen za nastanek raka, druga polovica pa bo zdrava. Prav to, ali je posameznik podedoval zdravi ali okvarjeni gen, pa ugotavlja genetsko testiranje.

Človeku, za katerega test potrdi, da je podedoval okvarjeni gen, lahko predlagamo ukrepe, potrebne za preprečitev nastanka raka ali pa vsaj njegovo čim zgodnejše odkritje. Pri tistih, ki so podedovali normalni gen, pa ti ukrepi niso potrebni; zanje veljajo takšna priporočila kot za splošno populacijo – kot za ljudi, ki niso iz družin z dednim rakom.

Genetsko testiranje pri dednem raku dojk in jajčnikov je indicirano, ko je verjetnost mutacije, izračunana s pomočjo statističnih modelov (pri nas BRCAPro), večja kot 10 %. Vendar pa je odločitev za genetsko testiranje ne glede na verjetnost vedno osebna, potem ko se oseba seznanila z vsemi prednostmi in pomanjkljivostmi takšnega testiranja.

## **UKREPI PRI DEDNEM RAKU DOJK IN JAJČNIKOV**

Splošni ukrepi, ki jih lahko predlagamo ljudem, ki so nosilci gena za nastanek raka, so:

- pogostejši in zgodnejši kontrolni pregledi, s katerimi poskušamo nastanek raka odkriti v čim zgodnejšem stadiju, s čimer je verjetnost ozdravitve bistveno večja;
- preprečitev nastanka raka s pomočjo raznih kirurških posegov ali z zdravlili.

V primeru dednega raka dojk in jajčnikov lahko osebam z mutiranim genom BRCA1 ali BRCA2 predlagamo naslednje ukrepe:

- pogostejše in zgodnejše kontrolne preglede:
  - začetek med 25. in 35. letom,
  - kontrolne preglede na 6 mesecev,
  - slikovno preiskavo (mamografijo in ultrasonografijo dojk ter transvaginalno ultrasonografijo enkrat letno);
- preventivno bilateralno mastektomijo, običajno s takojšno rekonstrukcijo;

- preventivno odstranitev jajčnikov v starosti, ko ženska ne načrtuje več otrok (običajno med 35. in 40. letom);
- uporabo antiestrogenov v sklopu raznih kliničnih raziskav.

Kot je osebna odločitev glede genetskega testa, tako je osebna tudi odločitev glede vrste predlaganih ukrepov, potem ko se posameznik seznanil z vsemi možnimi ukrepi.

## REZULTATI GENETSKEGA TESTIRANJA V SLOVENIJI IN ZAKLJUČEK

V Sloveniji poteka onkološko genetsko svetovanje in testiranje pri bolnicah s sumom na dednega raka že 4 leta. V tem času smo poleg do splošnih ugotovitev o pogostosti dednega raka dojke in jajčnikov v slovenski populaciji prišli tudi do nekaj ugotovitev, specifičnih za našo populacijo: odkrili smo, na primer, mutacijo *founder*, ki je značilna samo za Slovence. Skupaj s še dvema drugima mutacijama, ki sta pogosti tudi v drugih populacijah, razloži skoraj 80 % vseh primerov dednega raka dojke in jajčnikov v Sloveniji. To pa nam v prihodnosti obeta možnost genetskega presejanja vseh bolnic z novo odkritim rakom dojke.

## LITERATURA

- Hodgson S, Maher ER. A practical guide to human cancer genetics. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
- Mahowald MB, McKusick VA, Scheuerle AS, Aspinwall TJ. Genetics in the clinic. Clinical, ethical and social implications for primary care. St. Louis: Mosby, 2001.
- Schneider K. Counseling about cancer. Strategies for genetic counseling. New York: Wiley-Liss, 2002.