

OBRAVNAVA DEDNEGA RAKA DOJK IN JAJČNIKOV

Janez Žgajnar

Povzetek. Pri nosilcih mutacij genov, za katere danes vemo, da so povezane s pogostim zbolevanjem za rakom dojk in jajčnikov, uporabljamo različne ukrepe, s katerimi poskušamo zmanjšati zbolewnost za temi raki, podaljšati pričakovano življenjsko dobo in izboljšati kakovost življenja. V ta namen uporabljamo več strategij, med katerimi so: (i) poostren nadzor ogroženih zdravih posameznikov z namenom zgodnjega odkrivanja rakov dojk in jajčnikov, za katerega so značilni od zgodnjih let pogosti kontrolni pregledi z uporabo slikovne diagnostike (ii) preprečevanje zbolewnja z odstranjevanjem ogroženih organov (iii) preprečevanje zbolewnja s kemopreventivo. S kombinacijo ukrepov, najbolj pa s kirurško profilakso, lahko dosežemo dokazano podaljšanje pričakovane življenjske dobe ogroženih. Pri nosilcih mutacij je prilagojeno tudi kirurško in sistemsko zdravljenje že zbolelih. Pričakujemo lahko hiter razvoj obravnave teh ljudi v bližnji prihodnosti, načela individualne obravnave pa se bodo prenašala na obravnavo vseh bolnikov z rakom.

UVOD

Večina rakov dojk in jajčnikov je sporadičnih, le okoli 5–10 % jih je posledica dednih mutacij različnih genov v sklopu več sindromov, med katerimi so najpogostejše mutacije genov BRCA 1 in 2, sindrom Li-Fraumeni (gen p53), Cowdenov sindrom (gen PTEN), dedni sindrom difuznega raka želodca (gen CDH1) in Peutz-Jeghersov sindrom (gen STK 11). Ženske s temi sindromi niso bolj ogrožene le z rakoma dojk in jajčnikov, ampak tudi z nekaterimi drugimi raki, kar je pri obravnavi teh bolnic prav tako treba upoštevati. Največ pozornosti namenjamo obravnavi nosilk mutacij genov BRCA 1 in 2, ker so tudi najpogostejše. V večini populacij je nosilcev teh mutacij približno 1 : 300–500, so pa nekatere bolj zaprte populacije, kjer je prevalenca mutacij večja, na primer pri Aškenazih, kjer je pogostost mutacij 1 : 40.

Nosilci mutacij so torej bolj ogroženi z rakoma dojk in jajčnikov ter nekaterimi drugimi raki; bolezen se pojavlja v zgodnejših letih, več je tudi bilateralnih rakov, patohistološke značilnosti tumorjev pa se lahko razlikujejo glede na mutacijo genov. Pri nosilcih mutacij BRCA 1 so tumorji večinoma hormonsko neodzivni in HER-2-negativni, pri BRCA 2 pa običajno hormonsko odzivni. Zato so se v zadnjih 20 letih razvili usmerjeni pristopi k obravnavi spoznanih nosilcev, ki jih lahko delimo v tri velike skupine, in sicer: poostreni nadzor zdravih nosilcev, preprečevanje nastanka bolezni in prilagojeno zdravljenje bolnih nosilcev mutacij. Pomembno je poudariti, da je v izboru ukrepov za posameznika ključna vloga vsakega nosilca posebej, ki se lahko odloči sam, kateri ukrep mu najbolj ustreza, svojo odločitev pa seveda lahko kasneje spremeni.

NADZOR NOSILCEV MUTACIJ

Zaradi večje ogroženosti z raki ter pojavljanja pri mlajših, kot to velja za sporadične rake, je intenzivni nadzor usmerjen v čim hitrejšo odkrivanje rakov, da bi bilo zdravljenje čim uspešnejše. Metaanaliza je pokazala, da je verjetnost za razvoj raka dojk pri nosilkah gena BRCA 1 do 70. leta starosti v povprečju 57-odstotna (47–66-odstotna), za razvoj raka jajčnikov pa 25–65-odstotna. Verjetnost razvoja raka dojk pri nosilkah mutacij BRCA 2 je v povprečju 49-odstotna (40–57-odstotna), raka jajčnikov pa 15–20-odstotna (1). Pri mutacijah obeh genov je relativna ogroženost z rakom trebušne slinavke večja za 2,2–3,5-krat. Zlasti so z rakom dojk ogroženi moški, ki so nosilci mutacij BRCA 2, in to skoraj 100-krat bolj kot nenosilci, z rakom prostate pa skoraj 20-krat (2, 3).

V svetu je v uporabi več algoritmov nadzora nosilcev mutacij; značilni so pogosti klinični pregledi ter izmenjajoče se slikovne preiskave, kot so mamografija, ultrasonografija ter magnetnoresonančno slikanje (MRI). MRI se je uveljavil kot daleč najboljša metoda pri mlajših nosilkah, ker je zelo občutljiva, hkrati pa neškodljiva preiskava; obstajajo namreč podatki, da pogoste mamografije, zlasti pri mlajših ženskah, lahko večajo verjetnost raka dojk. Zelo intenzivno je pri teh nosilkah presejanje za raka jajčnikov, žal pa vsi podatki kažejo, da je pri njih neučinkovito in ne zmore odkriti zgodnejših oblik raka jajčnikov. Algoritem, ki ga uporabljamo na OI Ljubljana je zapisan v Smernicah zdravljenja raka dojk in dostopen na elektronskem naslovu http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_zdravljenja_raka_dojk_2011.pdf.

PREPREČEVANJE RAKA DOJK IN JAJČNIKOV

Na voljo imamo dve strategiji: kirurško profilakso (odstranjevanje ogroženih organov) in farmakopreventivo.

Kirurška profilaksa je daleč najuspešnejša metoda preprečevanja raka dojk in jajčnikov. Dolgoletno sledenje dokazuje, da zmanjša verjetnost raka dojk za najmanj 90 %. Zdi se, da k podaljšanju pričakovane življenjske dobe nosilke največ prispeva odstranitev dojk v četrtem desetletju življenja, pričakovana korist pa je odvisna tudi od tega, ali je mutiran gen BRCA 1 ali BRCA 2 (4). Nosilkam mutacij vselej ponudimo tudi takojšnjo rekonstrukcijo, zato je tip kirurškega poseg odvisen od izbire rekonstrukcije. Po zadnjih podatkih je varna tudi mastektomija z ohranitvijo bradavice (ang. *nipple sparing mastectomy*), pri kateri kirurg ohrani kožni pokrov dojk in kolobar z bradavico, pa čeprav je ostanek žleznega tkiva pri tem posegu nekoliko večji kot pri standardni mastektomiji z ohranitvijo le kože (ang. *skin sparing mastectomy* (5)).

Še uspešnejša je kirurška odstranitev jajčnikov, ki zmanjša ogroženost z rakom za najmanj 96 %. Pri tem posegu je nujno vselej odstraniti jajcevod, od koder pri nosilkah mutacij izvira rak jajčnikov. Zato preizkušajo kirurško metodo, pri kateri bi ohranili jajčnike, odstranili bi le jajcevod ter fimbrije (6); največji stranski učinek odstranitve jajčnikov je namreč zgodnja menopvza, ki bi se ji tako lahko izognili. Zaenkrat metode še ne priporočajo. Prav tehtanje med učinkovito kirurško profilakso in stranskimi učinki postavi večino preventivnih odstranitvev jajčnikov v starostno obdobje 35–40 let. Odstranitev jajčnikov pomembno zmanjša tudi grožnjo raka dojk, če je opravljena pri ženskah v rodni dobi: za 1/3 pri nosilkah mutacij gena BRCA 1 in kar za 2/3 pri nosilkah mutacij gena BRCA2 (7).

Odstranitev jajčnikov seveda poruši hormonsko ravnovesje operirane ženske, predvsem v predmenopavznem obdobju, pa tudi v meni (8), kar pomembno poslabša življenje, hkrati pa še zveča ogroženost z nekaterimi boleznimi, kot so kardiovaskularne, osteoporoza idr. (9). Dolgoročne posledice so danes še dokaj neznane. Zato je nadomestno hormonsko zdravljenje teh žensk pomembno vprašanje. Zdi se, da je kratkotrajna uporaba (3–4 leta) predvsem estrogenskih preparatov varna in statistično značilno ne zveča ogroženosti z rakom dojk (10). V vsakem primeru pa je pri ženskah, ki so že zbolele za rakom dojk, uporaba nadomestnega hormonskega zdravljenja kontraindicirana.

V kemopreventivi raka dojk je na voljo že precej podatkov, ki kažejo, da tamoksifen manjša ogroženost z rakom dojk za približno 60 %, vendar le pri nosilkah mutacij BRCA 2, ne pa BRCA 1. To je razumljivo, ker so prvi večinoma hormonsko odzivni. Zanimivo je, da pri že bolnih nosilkah manjša verjetnost raka druge dojke pri mutacijah obeh genov. Ne glede na to, se danes kemopreventiva le redko uporablja za preprečevanje raka pri zdravih nosilkah. Pričakujemo pa nove podatke. Še posebej je izziv preprečevanje hormonsko neodzivnega raka dojk pri nosilkah mutacij BRCA 1 (11).

Zanimiva je kemopreventiva raka jajčnikov z uporabo peroralnih kontraceptivov. Rezultati si precej nasprotujejo, in to predvsem zaradi zelo različnih oblik kontracepcije v preteklosti in različne dolžine jemanja. Nedavna metaanaliza pa je pokazala, da peroralna kontracepcija pomembno zmanjša verjetnost raka jajčnikov pri nosilkah mutacij BRCA 1 in 2, ne da bi hkrati zvečala ogroženost z rakom dojk (12).

ZDRAVLJENJE RAKA PRI NOSILKAH MUTACIJ

V zdravljenju nosilk mutacij se postavlja več vprašanj, ki so povezana z verjetnostjo ponovitve bolezni, odziva tkiv na zdravljenje in morebitne specifične občutljivosti na določena zdravila. Verjetnost raka druge dojke je pri

nosilkah med 28 in 30 % v 15 letih (pri nenosilkah 5–10 %) (13), kar vsekakor vpliva na kirurški pristop. Ne glede na večjo verjetnost ponovitve lokalne bolezni je preživetje bolnic nosilk mutacij in tistih s sporadičnimi tumorjem enako, zato so strokovno sprejemljive vse opcije kirurškega zdravljenja. Za odstranitev druge dojke se odloči več bolnic nosilk mutacije kot pa nenosilk. Zanimivo je, da je verjetnost ponovitve raka dojke v isti dojki mnogo večje pri nosilkah, če niso dobivale adjuvantne kemoterapije, sicer pa ni statistično značilne razlike (14). Sistemsko zdravljenje je torej ključno, ki omogoča varno ohranitveno kirurško zdravljenje. Izbira kirurškega zdravljenja je odvisna od informacije o navzoči mutaciji; včasih nam je že ob nastopu bolezni na voljo, kar moramo uporabiti v pogovoru z bolnico.

Nosilke mutacij z rakom dojk načeloma zdravimo enako kot nenosilke. Kljub temu se nam že v bližnji prihodnosti obetajo spremembe, saj se zdi, da utegnejo biti nekatera zdravila, kot so inhibitorji PARP ter cisplatin, zaradi svojega mehanizma delovanja še posebej učinkovita pri trojno negativnih tumorjih nosilk mutacij BRCA 1, vendar moramo počakati na izsledke kliničnih raziskav, ki so v teku (15, 16).

LITERATURA

1. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25 (11): 1329–33.
2. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germ-line mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22 (4): 735–42.
3. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (3): 1112–20.
4. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2010; 28 (2): 222–31.
5. Stoler AJ, Wang J. Terminal duct lobular units are scarce in the nipple: implications for prophylactic nipple-sparing mastectomy: terminal duct lobular units in the nipple. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (2): 438–42.
6. Leblanc E, Narducci F, Farre I, Peyrat JP, Taieb S, Adenis C, et al. Radical fimbriectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol* 2011; 121 (3): 472–6.
7. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304 (9): 967–75.
8. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo study. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85 (2): 645–51.
9. Parker WH, Jacoby V, Shoupe D, Rocca W. Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Womens Health (London, Engl)* 2009; 5 (5): 565–76.
10. Stan DL, Shuster LT, Wick MJ, Swanson CL, Pruthi S, Bakkum-Gamez JN. Challenging and complex decisions in the management of the BRCA mutation carrier. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 22 (10): 825–34.

11. Christinat A, Pagani O. Practical aspects of genetic counseling in breast cancer: lights and shadows. *Breast* 2013; 22 (4): 375–82.
12. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11 (8): 1197–207.
13. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2011; 104 (9): 1384–92.
14. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121 (2): 389–98.
15. Bayraktar S, Gluck S. Systemic therapy options in BRCA mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135 (2): 355–66.
16. Lowry KP, Lee JM, Kong CY, McMahon PM, Gilmore ME, Cott Chubiz JE, et al. Annual screening strategies in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: a comparative effectiveness analysis. *Cancer* 2012; 118 (8): 2021–30.