

RAK DOJKE: SKUPNI GENETSKI IMENOVALCI IN KLINIČNE DILEME

Romi Cencelj-Arnež

Izvleček

Rak dojke ostaja najpogostejši malignom pri ženskah, pri čemer imajo nosilke patogenih različic genov BRCA1 in BRCA2 bistveno povečano tveganje za razvoj bolezni ter za pojav sekundarnih malignomov. Napredek na področju molekularne genetike je omogočil boljše razumevanje patogeneze bolezni in razvoj individualiziranih terapevtskih pristopov. Kljub temu ostajajo pomembne klinične dileme, zlasti pri mladih bolnicah po prebolelem raku dojke, kjer je treba uravnotežiti tveganje za ponovitev bolezni in razvoj novih primarnih tumorjev. Nedavna mednarodna kohortna raziskava je pokazala, da operacije za zmanjšanje tveganja za raka dojk in salpingo-ooforektomija povezane z izboljšanim celokupnim preživetjem pri mladih nosilkah BRCA mutacij .

Ključne besede: rak dojke, družinska obremenjenost, BRCA1, BRCA2

Uvod

Rak dojke predstavlja eno najpomembnejših javnozdravstvenih bremen sodobne družbe. Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju ostaja vodilni vzrok smrti zaradi raka pri ženskah. Posebno skupino predstavljajo bolnice z dedno predispozicijo, predvsem nosilke patogenih različic genov BRCA1 in BRCA2, pri katerih je tveganje za razvoj raka dojke in jajčnikov bistveno povečano. Po ocenah znaša življenjsko tveganje za rak dojke pri teh bolnicah med 40 in 70 %, tveganje za rak jajčnikov pa med 10 in 50 % .

Razvoj genetskega testiranja je omogočil zgodnje prepoznavanje ogroženih posameznic, vendar hkrati odpira številna vprašanja glede optimalne obravnave, zlasti pri bolnicah, ki so že zbolele za rakom dojke v mladosti. Pri teh bolnicah se klinično odločanje pogosto giblje med tveganjem za ponovitev bolezni in preprečevanjem novih malignomov.

Genetski in molekularni vidiki

Gena BRCA1 in BRCA2 igrata ključno vlogo pri popravljanju poškodb DNA, zlasti dvojnih prelomov, preko mehanizma homologe rekombinacije. Okvara teh genov vodi v akumulacijo genetskih poškodb in posledično v razvoj malignih celic. Tumorji, povezani z mutacijami BRCA1, so pogosto trojno negativni in biološko agresivnejši, medtem ko so tumorji pri BRCA2 mutacijah pogosteje hormonsko odvisni.

Poleg teh dveh genov so v patogenezo vključeni tudi drugi geni z zmernim tveganjem, kot so PALB2, CHEK2 in ATM, ki prav tako sodelujejo pri ohranjanju genomske stabilnosti. Skupni imenovalac teh genetskih sprememb je motena sposobnost popraviljanja DNA, kar ima pomembne terapevtske implikacije, zlasti pri uporabi PARP inhibitorjev.

Klinične značilnosti in epidemiologija

Rak dojke pri nosilkah BRCA mutacij se pogosto pojavi v mlajši starosti, običajno pred 40. letom. V veliki mednarodni kohortni raziskavi, ki je vključevala več kot 5000 bolnic, je bila mediana starost ob diagnozi 35 let. Za to populacijo je značilno povečano tveganje za razvoj kontralateralnega raka dojke ter drugih primarnih malignomov.

Klinični potek bolezni je pogosto agresivnejši, kar dodatno otežuje terapevtsko odločanje. Hkrati pa napredek v sistemskem zdravljenju omogoča boljše preživetje, kar povečuje pomen dolgoročnega obvladovanja tveganja.

Sodobni terapevtski pristopi

Zdravljenje raka dojke pri nosilkah BRCA mutacij temelji na enakih načelih kot pri sporadičnih oblikah bolezni, vendar z določenimi posebnostmi. Kirurško zdravljenje vključuje ohranitvene posege ali mastektomijo, odvisno od značilnosti tumorja in želja bolnice. Sistemsko zdravljenje zajema kemoterapijo, hormonsko terapijo in tarčno zdravljenje.

Zaradi okvare popravljalnih mehanizmov DNA so tumorji pri BRCA mutacijah bolj občutljivi na kemoterapijo, zlasti na zdravila, ki povzročajo poškodbe DNA. Uporaba PARP inhibitorjev predstavlja pomemben napredek, saj selektivno delujejo na tumorske celice z okvarjenim popraviljanjem DNA.

Vloga preventivnih kirurških posegov

Ena ključnih dilem pri obravnavi bolnic z BRCA mutacijami je odločitev o preventivnih kirurških posegih. Obojestranska mastektomija z ali brez ohranitvijo kože in ali kompleksa bradavica in kolobar bistveno zmanjša tveganje za razvoj kontralateralnega raka dojke. V nedavni veliki mednarodni raziskavi je bila povezana tudi z izboljšanim celokupnim preživetjem, saj je zmanjšala tveganje smrti za približno 35 %.

Podobno profilaktična salpingo-ooforektomija ne zmanjšuje le tveganja za rak jajčnikov, temveč tudi tveganje za rak dojke zaradi znižanja ravni estrogena. Ta poseg je bil prav tako povezan z izboljšanim preživetjem, z zmanjšanjem tveganja smrti za približno 42 %. Učinek je bil izrazitejši pri nosilkah BRCA1 mutacij.

Kombinacija obeh posegov se je izkazala za posebej učinkovito, pri čemer vsak poseg prispeva neodvisno k izboljšanju preživetja.

Klinične dileme pri odločanju

Kljub jasnim dokazom o učinkovitosti preventivnih posegov ostaja odločanje kompleksno. Časovna umestitev operacij je ključnega pomena, saj mora upoštevati starost bolnice, obojestranske mastektomije manj kot eno leto po diagnozi, medtem ko je bil čas do salpingo-ooforektomije daljši, približno tri leta.

Pomemben vidik predstavlja tudi vpliv na kakovost življenja. Prezgodnja menopavza po odstranitvi jajčnikov lahko povzroči številne simptome, vključno z vazomotornimi težavami, osteoporozo in spolno disfunkcijo. Po drugi strani mastektomija vpliva na telesno podobo in psihološko stanje bolnice.

Dodatno kompleksnost predstavlja potreba po individualizaciji zdravljenja. Razlike med mutacijami BRCA1 in BRCA2, biološke značilnosti tumorja ter osebne preference bolnice zahtevajo prilagojen pristop. Raziskava je pokazala tudi pomembne razlike v dostopu do zdravljenja med državami, kar kaže na neenakosti v zdravstvenem sistemu .

Pomen multidisciplinarne obravnave

Zaradi kompleksnosti odločanja je ključnega pomena multidisciplinarni pristop. Sodelovanje med onkologi, kirurgi, ginekologi, genetskimi svetovalci in psihologi omogoča celostno obravnavo bolnice. Tak pristop omogoča boljše razumevanje tveganj in koristi ter podpira bolnico pri sprejemanju informiranih odločitev.

Prihodnji izzivi

Kljub pomembnemu napredku ostajajo številna odprta vprašanja. Potrebne so dodatne raziskave, ki bodo ovrednotile dolgoročni vpliv preventivnih posegov na kakovost življenja ter določile optimalno časovno zaporedje terapevtskih ukrepov. Razvoj novih tarčnih zdravil in naprednih genetskih modelov bo omogočil še bolj natančno individualizacijo zdravljenja.

Zaključek

Rak dojke pri nosilkah BRCA mutacij predstavlja poseben klinični izziv, kjer se prepletajo genetski dejavniki, agresivnost bolezni in dolgoročna tveganja. Dokazi kažejo, da operacije za zmanjšanje tveganje za raka dojk pomembno izboljšajo preživetje, vendar odločanje ostaja kompleksno in še vedno temelji na individualnem pristopu. Celostna, multidisciplinarna obravnava je ključna za optimalno zdravljenje in dolgoročno kakovost življenja bolnic.

Literatura

1. Blondeaux E, Sonnenblick A, Agostinetto E, Bas R, Kim HJ, Franzoi MA, et al. Association between risk-reducing surgeries and survival in young BRCA carriers with breast cancer: an international cohort study. *Lancet Oncol.* 2025;26(6):759–70.

2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–16.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Risk Reduction. Version 2024.
4. 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.
5. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80–7.
6. Finch AP, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547–53.
7. Heemskerk-Gerritsen BAM, Menke-Pluijmers MBE, Jager A, Tilanus-Linthorst MMA, Koppert LB, Obdeijn IM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4121–7.
8. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(18):2080–106.