

Medicinska genetika u kliničkoj obradi raka dojke

Clinical genetics and breast cancer

Gorazd Rudolf, Borut Peterlin*

Sažetak. Genetički čimbenici već su dugo poznati kao važni rizični čimbenici kod raka dojke. Procjenjuje se da je oko 5 do 10 % slučajeva raka dojke posljedica monogenske genetičke predispozicije. U medicinskoj obradi raka dojke važno je prepoznati one žene i obitelji kod kojih postoji velika mogućnost monogenske genetičke predispozicije, kako bi im se omogućila primjerena genetička i klinička obrada. Naime, osobama s visokim rizikom može se ponuditi mogućnost otkrivanja genetičkim testom (dijagnostičko ili presimptomatsko testiranje) i drugačiju razinu medicinske obrade u smislu rane prevencije i liječenja u usporedbi s općom populacijom.

Ključne riječi: BRCA1, BRCA2, genetičko savjetovanje, genetičko testiranje, rak dojke

Abstract. It is known that genetic factors play an important role as risk factors in breast cancer. 5 to 10% of breast cancer is of monogenetic predisposition. In the process of clinical evaluation of patients with breast cancer it is very important to identify those patients with high probability of having cancer predisposing mutations and to provide them relevant and professional genetic and clinical management. This can lead to the identification of genetic etiology of breast cancer and allow earlier and more efficient prevention, screening and treatment of breast cancer.

Key words: BRCA1, BRCA2, breast cancer, DNA testing, genetic counseling

Institut za medicinsku genetiku,
Ginekološka klinika, Ljubljana

Primljeno: 26. 11. 2009.

Prihvaćeno: 27. 2. 2010.

Adresa za dopisivanje:

***Prof. dr. sc. Borut Peterlin, dr. med.**
Institut za medicinsku genetiku,
Ginekološka klinika,
Klinični centar Ljubljana,
Šljajmerjeva 3, 1 000 Ljubljana, Slovenija
e-mail: borut.peterlin@guest.arnes.si

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Članak je posvećen prim. dr. Slaku Peterlinu, dr. med., jednom od pionira istraživanja genetike raka dojke u Sloveniji.

UVOD

U suvremenoj medicini vrlo je značajan koncept identifikacije visokog rizika za genetičku predispoziciju raka jer se takvim osobama može ponuditi mogućnost otkrivanja genetičke etiologije i drugačija razina medicinske obrade u smislu rane

Procjenjuje se da je oko 5 do 10 % slučajeva raka dojke posljedica monogenske genetičke predispozicije. U suvremenoj medicini vrlo je značajan koncept identifikacije visokog rizika za genetičku predispoziciju raka, jer se takvim osobama može ponuditi mogućnost otkrivanja genetičke etiologije i drugačija razina medicinske obrade u smislu rane prevencije i liječenja u usporedbi s općom populacijom.

prevencije i liječenja u usporedbi s općom populacijom. Ranim otkrivanjem raka povećava se mogućnost izlječenja, a ciljanom i preventivnom terapijom te mijenjanjem životnih navika može se smanjiti smrtnost.

Genetički čimbenici su već dugo poznati kao važni rizični čimbenici kod raka dojke. Mnoge genetičke epidemiološke studije pokazale su da je oko 5 % tumora posljedica monogenske genetičke predispozicije i da kod 20 do 30% tumora genetički čimbenici igraju ključnu ulogu u etiopatogenezi bolesti u smislu multifaktorijskog modela nasljeđivanja^{1, 2}.

Molekularna medicinska genetika u prošlim desetljećima utemeljila je rak kao genetičku bolest. Identificirano je više vrsta gena koji sudjeluju u tumorigenezi, uključujući onkogene, tumor supresorske gene i gene koji su važni kod popravljavanja DNA, a važna je i telomerazna aktivnost u stanicama raka. Pomoću metoda pozicijskog kloniranja i analize gubitka heterozigotnosti prepoznati su geni ili područja u ljudskom genomu gdje se ovi geni nalaze kod pojedinih vrsta tumora.

Na ovaj su način kod raka dojke identificirana dva gena, **BRCA 1 na 17. kromosomu i BRCA 2 na 13. kromosomu** (engl. *BR*east *C*ANcer *g*ene). Oba

gena pripadaju u skupinu tumor supresorskih gena i imaju važnu ulogu u regulaciji staničnog ciklusa i kod popravljavanja DNA molekule. Oba gena su velika, BRCA1 ima 24 kodirajuća egzona i BRCA2 27 kodirajućih egzona. U svakom genu opisano je više od 800 patoloških mutacija i veći dio njih rasut je po čitavim genima. Manji dio ovih mutacija pronađen je ponovljeno u različitim obiteljima, a veći dio samo u pojedinih obiteljima¹.

Zbog razvoja metoda molekularne genetike kojima je danas omogućen pristup dijagnostici bolesti s genetičkom predispozicijom, u kliničku obradu određene skupine bolesnika s rakom dojke kod kojih genetički čimbenici imaju ulogu kod nastanka bolesti uključena je i medicinska genetika. Iako samo u 5 do 10 % slučajeva raka dojke postoji snažna genetička predispozicija, u hrvatskoj populaciji gdje je incidencija raka dojke u žena 112/100.000 (Registar za rak dojke Hrvatske, 2007.), snažna genetička predispozicija očekuje se kod 5.000 do 10.000 žena, što ukazuje da nasljedni oblici raka dojke predstavlja i važan javnozdravstveni problem. Za učinkovitu obradu ovih bolesnika vrlo je važan multidisciplinarni pristup medicinskog kadra na primarnim i višim razinama zdravstvenog sustava, stoga je nužno da već liječnik koji je u prvom kontaktu s bolesnicima prepozna pojedince i obitelji kod kojih postoji veći rizik za nasljedni oblik raka dojke i da ih zna dalje odgovarajuće usmjeriti.

Procjenjuje se da je oko 5 do 10 % slučajeva raka dojke posljedica monogenske genetičke predispozicije. U suvremenoj medicini vrlo je značajan koncept identifikacije visokog rizika za genetičku predispoziciju raka, jer se takvim osobama može ponuditi mogućnost otkrivanja genetičke etiologije i drugačija razina medicinske obrade u smislu rane prevencije i liječenja u usporedbi s općom populacijom.

ODABIR BOLESNICA S RAKOM DOJKE ZA GENETIČKO SAVJETOVANJE

Genetičke službe su po pravilu dostupne na sekundarnoj razini zdravstvenog sustava. S obzirom na to moraju biti na raspolaganju jasne indikacije kada je potrebno s primarne ili više razine zdravstvenog sustava uputiti osobe s rakom dojke na genetičku obradu. Cilj zdravstvenog sustava obu-

hvatiti je sve one pojedince i obitelji koje genetičku obradu stvarno trebaju, a da se istovremeno mnogobrojnim slučajevima gdje se bolest javlja u obitelji ne optereti genetičke službe.

Zbog činjenice da je rak dojke posljedica monogenske predispozicije (mutacije u jednom genu) samo kod 5 % svih bolesnika, važno je definirati skupinu bolesnika kod kojih je indicirano genetičko savjetovanje i genetičko testiranje. Klinički, naime, nema razlike između raka dojke koji je posljedica monogenske predispozicije i raka dojke gdje u etiopatogenezi genetički čimbenici nisu odlučujući. Među bolesnicima je važno prepoznati i odabrati one za koje postoji veća mogućnost da je kod njih prisutna monogenska predispozicija¹. Ovaj odabir olakšat će kriteriji koji su navedeni u tablici 1.

Dob u kojoj se bolest javlja važan je čimbenik kod ocjene moguće genetičke predispozicije. Tako je bilo ocijenjeno da je oko 35 % slučajeva raka dojke posljedica monogenetskog nasljeđivanja u skupini bolesnica mlađih od 35 godina i samo 1 % u skupini bolesnica s početkom bolesti u 80. godini³.

Važan čimbenik je i obostrana zahvaćenost dojki. U skladu s Knudsonovom hipotezom obostrana

zahvaćenost u parnih organa indikator je za nasljednu predispoziciju.

Vrlo je važan podatak o raku dojke kod muških članova obitelji, koji je u stvari vrlo rijedak, ali mutacije u BRCA 2 genu predstavljaju od 4 do 14 % svih slučajeva¹.

Nasljedni rak dojke ili dojke i jajnika najčešće se ponavlja u sklopu nasljednog sindroma raka dojke i jajnika zbog mutacija u BRCA1 i BRCA2 genu, a poznati su i drugi genetički sindromi s monogenom genetičkom predispozicijom kod kojih se rak dojke može pojaviti. Neki od tih navedeni su u tablici 2.

Identifikacija spominjanih sindroma nema samo dijagnostičku važnost, nego je i vrlo važna kod genetičkog savjetovanja za sprječavanje ili rano otkrivanje bolesti u obitelji. Klinički protokol za rano otkrivanje raka dojke i drugih tumora potrebno je prilagoditi obilježjima svakog od sindroma.

GENETIČKA OBRADA KOD RAKA DOJKE

Glavni su elementi genetičke obrade, koju po pravilu izvodi klinički genetičar, ocjena rizika za monogenomsku predispoziciju raka dojki kod bolesnika i u obitelji, organizacija genetičkog testiranja u

Tablica 1. Kriteriji za izbor bolesnika s rakom dojke za genetičko savjetovanje

Table 1. *Criteria for genetic counseling of patients with breast cancer*

Rak dojke ili jajnika kod najmanje dvije bolesnice u najužem srodstvu, posebno ako je jedna od srodnica oboljela mlađa od 50 godina.
Najuža srodnica s rakom dojke koja je oboljela mlađa od 40 godina.
Najuža srodnica s obostranim rakom dojke.
Muški srodnik s rakom dojke.
Jasan dominantan način nasljeđivanja ranog raka dojke ili jajnika s jednim bolesnikom u prvom koljenu.
Prisutnost mutacije BRCA1 i BRCA2 gena kod jednog ili više članova obitelji.
Najuža srodnica s genetičkim sindromom kod kojeg je rak dojke jedna od mogućih kliničkih manifestacija.

Tablica 2. Rak dojke u monogenim nasljednim sindromima

Table 2. *Hereditary monogenic syndromes with breast cancer*

Sindrom	Gen	Zahvaćeni organi
Nasljedni sindrom raka dojke i jajnika	BRCA1 BRCA2	Dojka, jajnik, gušterača, prostata, endometrij, melanom
Cowden sindrom	PTEN	Dojka, štitnjača, središnji živčani sustav, endometrij
Li-Fraumeni sindrom	TP53	Sarkomi, dojka, leukemija, kolon, središnji živčani sustav
Peutz-Jeghers sindrom	STK11	Gastrointestinalni hamartomi, dojka, endometrij, jajnik
Ataksija-telangiektazija	ATM	Cerebelarna ataksija, imunodeficijencija, leukemija, limfom, dojka, jajnik

slučaju odgovarajuće indikacije, genetičko savjetovanje prije i poslije genetičkog testiranja⁴. Također je važna i suradnja s ostalim medicinskim profilima kod socijalne i psihološke potpore, kod organizacije i provedbe testiranja za ranu detekciju raka dojke i ostalih profilaktičkih aktivnosti. Za preciznu ocjenu rizika za monogensku predispoziciju važna je obiteljska i osobna anamneza, posebno podaci koji su već navedeni u tablici 1. Ocjena rizika jedan je od ključnih postupka u procesu

Zbog činjenice da je rak dojke posljedica monogenske predispozicije kod samo 5 % svih bolesnika, važno je definirati skupinu bolesnika kod kojih je indicirano genetičko savjetovanje i genetičko testiranje. Važni kriteriji koji nam kod toga pomažu su obiteljska anamneza, dob u kojoj se bolest javlja, obostrana zahvaćenost dojki i pojavljivanje raka dojke u sklopu sindroma.

genetičkog savjetovanja i važan je čimbenik kod odabira metoda rane detekcije raka dojke. Danas postoje različiti kompjutorski programi i tablice kojima se može pomoći kod ocjene rizika za prisutnost mutacija u BRCA1 ili BRCA2 genima u obitelji.

OBITELJSKA ANAMNEZA I IZRADA RODOSLOVLJA

Obiteljska anamneza dio je kliničke metode u medicini kod genetičkog savjetovanja, pa joj je potrebno posvetiti posebnu pozornost. Potrebno je zabilježiti informacije o svim srodnicima barem u prvom i drugom koljenu, ali dobro je to učiniti i za treće koljeno ako osoba koju ispituje zna te informacije. Standardizirani upitnik za obiteljsku anamnezu sadrži podatke o tumorskim i drugim bolestima, prirođenim anomalijama i podatke o spontanom pobačajima. U slučaju pozitivne obiteljske anamneze tumorskih bolesti važno je zapisati dob pojave bolesti, vrstu tumorske bolesti, eventualnu obostranu zahvaćenost parnih organa, način liječenja i ustanovu u kojoj se srodnica liječila jer su ovi podaci važni za ocjenu rizika. Ponekad je potrebno provjeriti podatke u medicinskoj dokumentaciji ili medicinskoj ustanovi jer nerijetko, naime, osoba daje pogrešne informacije o vrsti bolesti, posebno onih trbušnih organa.

OSOBNJA ANAMNEZA I KLINIČKI PREGLED

Obiteljsku anamnezu dopunjuje precizna osobna anamneza, prvenstveno u smislu simptoma i znakova tipičnih kod tumorskih bolesti.

Kod kliničkog pregleda uvijek je važan orijentacijski klinički pregled, a kod sumnje na nasljedni sindrom, kod kojeg se može rak dojke češće pojaviti, uglavnom se fokusiramo na prisutnost znakova za dotični sindrom; na primjer promjene na koži kod sindroma Peutz-Jeghers ili sindroma Cowden.

GENETIČKO SAVJETOVANJE KOD DNA TESTIRANJA

Kao što smo već napomenuli, genetičko savjetovanje na osnovi svih anamnestičkih i kliničkih podataka počinje ocjenom rizika za monogensku genetičku predispoziciju. Ako kod osobe ili obitelji ne identificiramo važan rizik, klinički genetičar može osobu smiriti i usmjeriti na standardnu ili, s obzirom na rizik, na prilagođenu medicinsku obradu kod raka dojke. U slučaju identifikacije povećanog rizika za monogensku genetičku predispoziciju klinički genetičar mora obrazložiti ovaj rizik, mogućnost prijenosa genetičke promjene na potomke, dati objašnjenja o genetičkom testiranju, njegovim prednostima i slabostima, riziku za ostale članove obitelji i mogućnosti presimptomatskog testiranja, o rezultatima genetičkog testiranja i informacije o mogućnosti sprječavanja bolesti, preventivnim mjerama i liječenju. Bolesnike kod kojih je rezultat genetičkog testiranja potvrdio monogensku genetičku predispoziciju treba usmjeriti na medicinsku obradu za visoko rizične u smislu prevencije, ranog otkrivanja i liječenja raka¹.

MOLEKULARNO GENETIČKA DIJAGNOSTIKA (DNA TESTIRANJE)

Bolesnicima kod kojih klinički genetičar utvrdi veći rizik za postojanje monogenske genetičke predispozicije (u BRCA1/2 genima kao i u ostalih sindroma koje smo gore napomenuli) ponudit će se genetičko testiranje. Klinički možemo odvojiti dijagnostičko i presimptomatsko genetičko testiranje.

1. DIJAGNOSTIČKO TESTIRANJE

Dijagnostičko genetičko testiranje provodi se kod simptomatskih bolesnika, a to znači kod bolesni-

ka koji već imaju rak dojke i zadovoljavaju kriterije za genetičko testiranje. Svrha testiranja je potvrditi kliničku dijagnozu, u dotičnom slučaju utvrditi monogensku predispoziciju za rak dojke. Kada utvrdimo patološku mutaciju kod simptomatskog člana obitelji, možemo ponuditi testiranje i drugim članovima obitelji, simptomatskim, kao i onima koji imaju veliku mogućnost da naslijede mutaciju⁴.

2. PRESIMPTOMATSKO GENETIČKO TESTIRANJE

Posebno mjesto u genetičkom testiranju ima presimptomatsko genetičko testiranje. To je genetičko testiranje prije pojave znakova bolesti. Možemo reći da je u sklopu genetičkog testiranja to noviji koncept koji zahtijeva složenu medicinsku obradu. Provodi se, naime, kod zdravog ispitanika, a pozitivan rezultat donosi psihološko, socijalno i etičko opterećenje. Indicirano je kod osoba kod kojih je prisutan velik obiteljski rizik za nasljednu bolest. Testiranje se provodi posebno kod autosomno dominantnih bolesti koje se izražavaju u odrasloj dobi ili kasnom djetinjstvu.

Presimptomatsko testiranje tako je važno kod osoba koje imaju velik rizik za nasljedne mutacije za rak dojke. Svrha testiranja je otkriti rizične osobe s nasljednom mutacijom s posljedičnim prilagođenim planiranjem i izvođenjem akcija ranog otkrivanja ili sprječavanja raka. Informacija je važna i u reproduktivnom smislu i kao mogućnost u prenatalnoj dijagnostici. Presimptomatsko testiranje ne provodimo kod djece, kada rezultati genetičkog testiranja ne utječu na liječenje ili rano otkrivanje bolesti. S testiranjem ćemo pričekati dok osoba ne postane punoljetna i može sama odlučiti hoće li se testirati ili ne.

Budući da se presimptomatsko testiranje provodi kod zdravih osoba, provodi se po posebnom protokolu koji se sastoji od barem triju susreta s kliničkim genetičarom i obavezne obrade kod kliničkog psihologa⁴.

3. PRENATALNO TESTIRANJE

Kod bolesti koje nastupaju u odrasloj dobi i kod kojih postoji mogućnost učinkovitog liječenja, odluke o prenatalnoj dijagnostici nisu česte. Kada znamo da detekcija kao i liječenje raka dojke nisu

potpuni, postoji i mogućnost prenatalne dijagnostike u slučajevima visokog rizika za nasljedne mutacije i poznavanju mutacije u obitelji. Prenatalna dijagnostika može se učiniti analizom DNA izolirane ili iz korionskih resica u 12. tjednu ili iz amnionske tekućine u 16. tjednu trudnoće. Druga novija i modernija mogućnost je preimplantacijska genetička dijagnostika – radi se o varijanti umjetne oplodnje (IVF postupak), ali se prije transfera embrija trećeg dana po oplodnji na jednoj ili dvjema stanicama izvrši genetičko testiranje i transfer embrija koji nije naslijedio mutacije^{1,4}.

OBILJEŽJA DNA TESTA KOD RAKA DOJKE

Kao što smo već napomenuli, za monogensku genetičku predispoziciju raka dojke za sada poznajemo dva visoko penetrantna gena, BRCA1 i BRCA2, tako da se genetičko testiranje izvodi testiranjem ovih dvaju gena. U slučaju mogućnosti drugih sindroma, testira se odgovarajuće specifične gene, na primjer gen PTEN kod sindroma Cowden.

Kao i kod drugih laboratorijskih testova za evaluaciju rezultata genetičkog testiranja raka dojke važne su senzitivnost i specifičnost uporabljenog genetičkog testa⁴.

U BRCA1 i BRCA2 genima do danas poznato je puno različitih mutacija. U nekim specifičnim populacijama značajne su pojedinačne (tzv. "founder") mutacije, kao npr. 3 mutacije kod Askenazi Židova. U takvim slučajevima genetičko testiranje može se izvoditi ciljanom mutacijskom analizom ovih triju mutacija. Osjetljivost genetičkog testa kod raka dojke u ovom slučaju je oko 90 %, a to znači da se analizom ovih triju mutacija identificira 90 % molekularne patologije raka dojke kod Askenazi Židova.

U velikoj većini drugih populacija specifične mutacije su značajne samo za pojedinačne obitelji, tako da se najčešće genetičko testiranje izvodi sekvencijskom analizom gena BRCA1 i BRCA2. Kod obitelji kod kojih je rak dojke vezan na promjene u BRCA1 i BRCA2 genu, osjetljivost takve analize je oko 88 %. Specifičnost testiranja ovisi prvenstveno o penetranci mutacija u genima BRCA1 i BRCA2. Penetranca mutacija veća se s godinama – rizik za rak dojke kod patološke mutacije u BRCA1 genu u dobi od 40 godina je oko 20 % (BRCA 2 oko 10 %), a u dobi od 70 godina oko 65 %

(BRCA2 oko 45 %). O tome ovisi i način daljnje medicinske obrade.

KLINIČKI PRISTUPI PRI RANOM OTKRIVANJU BOLESTI

Genetička obrada bolesnica s rakom dojke i njihovih obitelji smisljena je samo ako možemo s medicinskim tehnikama utjecati na razvoj bolesti. Mnogobrojne studije pokazale su važnost rane dijagnostike na preživljenje bolesnica s rakom dojke¹.

MOGUĆNOSTI PREVENCIJE

BOLESNICE S RAKOM DOJKE

Mnogo studija pokazalo je veću pojavnost ipsilateralnog i kontralateralnog raka dojke kod bolesnica s mutacijom u BRCA1/BRCA2 genu nakon liječenja primarnog raka dojke, tako da je jedna od mogućnosti obostrana profilaktička mastektomija za smanjenje rizika sekundarnih tumora. Ostale strategije su profilaktička salpingo-ovarektomija i precizan klinički nadzor⁶⁻⁹.

ASIMPTOMATSKE BOLESNICE S VISOKIM RIZIKOM

Mnogo je strategija koje su se preporučivale za sniženje rizika od pojave raka kod osoba s mutacijom u BRCA1/2 genu; to su profilaktička salpingo-ovarektomija, kemoprevencija i klinički nadzor. Niti jedna od strategija nije bila evaluirana s randomiziranim studijama ili *case-control* studijama u visoko rizičnih žena.

PROFILAKTIČKA MASTEKTOMIJA

Nekoliko studija na ženama kojima je učinjena profilaktička mastektomija pokazalo je da obostrana profilaktička mastektomija smanjuje rizik za rak dojke otprilike za 90 %. Ove studije pokazuju uvjerljiv dokaz za podršku kirurškog pristupa, ali postoje brojna važna pitanja, kao npr. optimalna dob procedure i način dugoročnog nadzora osoba po proceduri¹.

PROFILAKTIČKA SALPINGO-OVAREKTOMIJA

Dosadašnji podaci predlažu da sve nositeljice mutacija u BRCA1/BRCA2 genu čvrsto razmisle o ovoj intervenciji poslije planiranja obitelji. Pros-

pektivna studija Kauff i sur.⁶ o 170 nositelja BRCA mutacija (dvogodišnje praćenje) pokazala je značajnu redukciju pojave raka dojke kod žena kojima je učinjena PSO (4,3 %) u usporedbi sa ženama kojima nije učinjena spomenuta intervencija (12,9 %). Rak jajnika pojavio se u 3,1 % žena kojima je učinjena SAO u usporedbi sa ženama koje su bile praćene samo kliničkim nadzorom (6,9 %). Slične rezultate pokazale su i mnoge druge studije: smanjenje rizika za rak dojke za 53 % i smanjenje rizika za rak jajnika za 96 %.

KEMOPREVENCIJA

Brojne studije pokazale su uspješnost kemoprevencije tamoxifenom. King i sur.¹⁰ pokazali su da terapija tamoxifenom kod zdravih žena s nasljednom mutacijom u BRCA2 genu smanjuje rizik za rak dojke za 62 %. Narod i sur.¹¹ pokazali su da uporaba tamoxifena kod žena s mutacijom u BRCA1/BRCA2 genu smanjuje rizik za pojavu kontralateralnog raka dojke za 50 %. Nepovoljne posljedice uporabe tamoxifena češća su pojava raka endometrija i trombembolije.

KLINIČKO PRAĆENJE

Trenutno moguće varijante kliničkog nadzora kod povećanog rizika obiteljskog raka dojke su samopregledi dojki, mamografija, ultrazvuk i magnetska rezonanca¹. Preporuke za visoko rizične su mjesečni samopregledi dojki od rane zrele dobi, godišnji klinički pregledi dojki s početkom od 25. do 35. godine i godišnja mamografija s početkom u istoj dobi.

Podaci kažu da je MRI dojki senzitivnija od mamografije, što je značajnije kod mlađih žena kod kojih je gustoća dojki veća¹⁰. Iako je jasno da rak može biti dijagnosticiran i ranije, i da je kod nerandomiziranih serija u prosjeku dijagnosticiran ranije, nema konačnih dokaza o redukciji mortaliteta skriningom žena s visokim rizikom u dobi ispod 50. godine (tablica 3). Potrebno bi bilo skupiti nove činjenice za razjašnjenje optimalnih oblika skrininga, dob u kojoj je on najviše učinkovit i evaluirati moguće prednosti kod žena s visokom rizikom u uspoređi s općom populacijom^{1,7,8}.

CA125 (cancer antigen 125) i ultrazvuk jajnika nemaju dokazane efikasnosti, a klinički pokušaji su u tijeku. Za sada se ženama s mutacijama u

Tablica 3. Osjetljivost i specifičnost metoda kod probira raka dojke povezanog s mutacijama u BRCA1/BRCA2 genima
Tablica 3. Sensitivity and specificity of screening methods in patients with breast cancers and BRCA1/BRCA2 mutations

Metoda probira	Osjetljivost	Specifičnost
MRI	77 %	95,4 %
Mamografija	36 %	99,8 %
Ultrazvuk	33 %	96 %
KPD	9,1 %	99,3 %

BRCA1/BRCA2 genima preporučuje godišnji pregled nakon 35. godine¹.

Muški nositelji mutiranog BRCA1 gena imaju osim povećanog rizika za rak dojke povećan i rizik za rak prostate, zato su kod njih indicirani raniji i redoviti usmjereni pregledi¹.

ZAKLJUČAK

U ovom članku željeli smo istaknuti važnost prepoznavanja skupine žena i obitelji kod kojih postoji visok rizik za monogensku genetičku predispoziciju raka dojke jer se takvim pojedincima može ponuditi odgovarajuće genetičko testiranje i omogućiti različit postupak medicinske obrade u smislu rane detekcije, prevencije i liječenja bolesti.

LITERATURA

1. Firth HV, Hurts JA. Oxford Desk Reference Clinical Genetics. Oxford University Press, 2005.
2. Peterlin B, Writzl K. Humana genetika. Cankarjeva založba, 2003.
3. Genetika v ginekologiji in porodništvu. Zbornik prispevkov. Marec 1998.
4. Rudolf G, Peterlin B. Uporaba DNK genetičkoga testa v medicini. Zdrav Vestn 2009;78:65-71.
5. GeneTests NCBI. University of Washington. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/> Accessed March 3, 2010.
6. Kauff ND, Satogopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *New Engl J Med* 2002; 346: 1609-15.
7. Brekelmans CT, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, Bruggenwirth HT, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. *Annals of Oncology*. 2006; 17: 391-400.
8. Evans DG, Lalloo F, Ashcroft L, Shenton A, Clancy T, Baidam AD et al. Uptake of risk-reducing surgery in unaffected women at high risk of breast and ovarian cancer is risk, age and time dependent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18: 2318-24.
9. Mai PL, Lagos VI, Palomares MR, Weitzel JN. Contralateral risk-reducing mastectomy in young cancer patients with and without genetic cancer risk assessment. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3415-21.
10. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA 1 and BRCA 2. *Science* 2003; 302: 643-6.
11. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen S et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers: a case control study. *Lancet* 2000; 356: 1876-81.
12. Gierach GL, Loud JT, Chow CK, Prindiville SA, Eng-Wong J, Soballe PW et al. Mammographic density does not differ between unaffected BRCA1/2 mutation carriers and women at low-to-average risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. In press 2010.