

Onkološko genetsko svetovanje in testiranje – dedni rak dojk

Doc. dr. Mateja Krajc, dr. med., Ana Blatnik, dr. med., znan. svet. dr.
Srdjan Novaković, dr. Erik Škof, dr. med., prof. dr. Janez Žgajnar, dr.
med.
Onkološki inštitut Ljubljana

Izvleček

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitem svetu. V Sloveniji vsako leto zbolijo nekaj več kot tisoč dvesto žensk. Najpomembnejša nevarnostna dejavnika za raka dojk sta starost ženske in družinska anamneza.

Kadar ima ženska sorodnico z rakom dojk v prvem kolenu, ima dva- do trikrat večjo ogroženost za raka dojk kot ženska, ki raka dojk v družinski anamnezi nima. Ogroženost ženske pa je tem večja, čim mlajša je sorodnica, ki je zbolela za rakom dojk. Med bolnicami, ki navajajo pozitivno družinsko anamnezo, teh je okoli 25 %, jih ima le manjšina lastnosti visoko ogroženih družin. Mednje sodijo: nizka starost ob diagnozi, bilateralnost, pojavljanje raka v več generacijah, rak dojk pri moških. Pri 3–5 % bolnic z rakom dojk zasledimo obsežno družinsko anamnezo, kjer bolnice navajajo več sorodnikov v več generacijah, ki so prav tako zboleli za rakom dojk. Raka dojk v teh družinah povezujemo z dedovanjem genske okvare. Tem rakom dojk pravimo »dedni raki dojk«. Nastanek dednega raka dojk največkrat povezujemo z dedovanjem mutacij na genih *BRCA1/2*. Za dednega raka dojk pa so lahko odgovorne tudi patogene mutacije na drugih, manj penetrirajočih genih. Pomembno je, da lahko ženske, ki se na podlagi genetskega izvida zavedajo večje ogroženosti za raka dojk, lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu kontrol in rednih pregledov, bolne pa poleg preventive lažje soodločajo pri načrtovanju zdravljenja.

Uvod

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitih državah, tudi v Sloveniji. Največkrat se pojavlja sporadično, kar pomeni, da zbolita ena ali dve sorodnici

iz iste družine. Pri jemanju družinske anamneze v smislu raka lahko pri okoli 25 % bolnikih z novo odkritim rakom dojk izvemo, da je v isti družini za to vrsto raka zbolelo več posameznikov v več generacijah. Takim rakom pravimo »družinski raki dojk«. Za to obliko raka dojk običajno zbolijo bolnice v podobni starosti kot bolnice s sporadičnim rakom.

Pri 3–5 % bolnic z rakom dojk pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo. V teh družinah najdemo več sorodnic v več generacijah, ki so zbolele za rakom dojk. Velikokrat navedejo tudi podatek, da se v družini pojavlja rak jajčnikov. Te bolnice so pogosto mlajše od petdeset let, zbolevalo od deset do dvajset let prej, kot je to običajno v populaciji. Pri njih lahko najdemo prirojeno gensko okvaro na enem izmed genov, ki so povezani z dednim rakom dojk. Tem rakom dojk pravimo »dedni raki dojk«. Nastanek dednega raka dojk tako povezujemo z dedovanjem patogene mutacije (največkrat na genih *BRCA*). Verjetnost, da se rak dojk pojavi pri ženski, ki podeduje gensko okvaro, je torej večja v primerjavi s splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak dojk tudi razvije. Vse nosilke genskih okvar namreč ne zbolijo za rakom dojk, jih pa zboli velika večina (do 85 % nosilk mutacij na genih *BRCA1/2* do dopolnjenega 85. leta zbolijo za rakom dojk).

Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje je namenjena posameznikom in družinam, kjer se rak pojavlja pogosteje in kadar je genetski izvid pomemben za načrtovanje zdravljenja. Dejavnost izvaja multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo zdravniki različnih specialnosti (klinični genetik, genetski epidemiolog, kirurg, radioterapevt, internist onkolog, ginekolog, radiolog, pediater...), medicinska sestra, molekularni biolog in psiholog.

Na posvet je smiselno napotiti:

A. Bolnico oz. bolnika z rakom:

- bolnik potrebuje genetski test zaradi načrtovanja zdravljenja,
- znana mutacija v družini (mutiran gen, ki ga povezujemo z večjo ogroženostjo za raka dojk),
- rak dojk pred 45. letom,
- trojno negativni (TN) rak dojk pred 60. letom,
- dva primarna raka dojk (vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom),
- rak dojk in jajčnikov pri isti osebi,
- rak jajčnikov (histološko serozni karcinom visoke malignostne stopnje),
- moški z rakom dojk,
- rak dojk pri bolnici s pozitivno družinsko anamnezo – vsaj ena soro-

dnica z rakom dojk in/ali jajčnikov v prvem ali drugem kolenu (pri dveh bolnicah z rakom dojk v družini mora biti vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom).

B. Zdravega posameznika s pozitivno družinsko anamnezo:

- znana mutacija v družini,
- sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 45. letom,
- sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk,
- sorodnica v prvem kolenu z dvema primarnima rakoma dojk (vsaj ena diagnoza raka dojk postavljena pred 50. letom),
- sorodnica v prvem kolenu z rakom jajčnikov (histološko serozni karcinom visoke malignostne stopnje),
- dve sorodnici v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali rakom jajčnikov (vsaj ena diagnoza raka dojk postavljena pred 50. letom),
- tri ali več sorodnic v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali jajčnikov.

C. Osebna ali družinska anamneza vsaj treh od spodaj naštetih obolenj **po isti krvni veji**, sploh če se pojavljajo pri mlajših bolnikih (diagnoza postavljena pred 50. letom): rak trebušne slinavke, rak prostate, sarkom, adrenokortikalni karcinom, tumor možganov, endometrijski rak, rak ščitnice, rak ledvic, difuzni rak želodca, dermatološke posebnosti (trihilemom, palmoplantarna keratoza, papilomatoza, verukozne papule) – predvsem v kombinaciji z makrocefalijo in hamartomski polipi prebavnega trakta.

V Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje lahko bolnika napoti osebni zdravnik ali zdravnik specialist, ki trenutno obravnava posameznika.

Naj poudarimo, da so na genetski test po posvetu poslani le tisti posamezniki, ki ustrezajo kriterijem za testiranje (po sklepu multidisciplinarnega konzilija onkološkega genetskega svetovanja in testiranja). Pri odločitvah sledimo trenutno veljavnim mednarodnim smernicam in priporočilom.

Za izračun verjetnosti prisotnosti mutacije v družini imamo na voljo tudi računalniške programe, ki na podlagi različnih matematičnih modelov izračunajo verjetnosti prisotnosti mutacije pri posamezniku in posameznikovo ogroženost za določene vrste raka.

Gena *BRCA1* in *BRCA2*

V družinah, kjer se deduje mutiran gen *BRCA1*, praviloma najdemo več članov družine, ki zbolijo za rakom dojk in/ali jajčnikov že pred 50. letom. Pri nosilcih okvarjenega gena je tako verjetnost, da bo oseba zbolela za rakom dojk v svojem življenju, kar 60- do 85-% (pri ženski brez mutacije okoli 10-%) in za rakom jajčnikov 20- do 40-% (pri ženski brez mutacije 1- do 2-%). Tudi pri nosilkah mutiranega gena *BRCA2* opažamo povečano zbolevanje za rakom dojk (ogroženost podobna kot pri *BRCA1*) in rakom jajčnikov; pri slednjem je ogroženost nekoliko nižja kot pri *BRCA1*, in sicer 10- do 20-%. Pač pa je mutacija gena *BRCA2* lahko povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojk in raka prostate pri moških. Zdi se tudi, da je mutacija *BRCA2* povezana s povečano ogroženostjo za nastanek nekaterih drugih vrst raka: trebušne slinavke, želodca in raka ustne votline.

Drugi geni, povezani z višjo ogroženostjo za rak dojk in/ali jajčnikov

V nekaterih družinah, kjer se rak dojk pojavlja pogosteje, je to lahko posledica okvar v genih, povezanih z zmerno zvišano ogroženostjo za pojav te bolezni. Med tovrstne gene prištevamo npr. *PALB2*, *CHEK2* in *ATM*. Nosilke patogenih sprememb v teh in nekaterih drugih genih so približno 2- do 3-krat bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojk, pri pozitivni družinski anamnezi pa je ogroženost lahko tudi višja. Na ogroženost pomembno vplivajo dejavniki okolja, zelo verjetno pa tudi določene dodatne, trenutno še neznane ali nezadostno raziskane različice v dednem zapisu. Smernice za spremljanje nosilk genskih sprememb v genih, povezanih z zmerno ogroženostjo za pojav raka dojk, se pomembno razlikujejo od tistih, ki veljajo za nosilke mutacij genov *BRCA*. Ker je o omenjenih genih vsako leto na voljo več podatkov, pričakujemo, da se bodo navodila za spremljanje nosilcev v prihodnosti spreminjala, zato jih je treba redno posodabljanje.

Poleg že omenjenih genov so spremembe v genih, ki so značilni za različne dedne sindrome (npr. *TP53*, *STK11*, *PTEN*, *CDH1*), prav tako povezane z občutno večjo ogroženostjo za pojav raka dojk pri nosilcih. Nosilci okvar v teh genih pogosteje zbolevali še za nekaterimi drugimi raki (npr. difuzno obliko raka želodca, različnimi sarkomi, rakom ščitnice, maternice, jajčnikov, črevesja...), pri njih se maligne bolezni praviloma pojavijo prej kot v splošni populaciji.

Pomen izvida genetskega testiranja za izbiro zdravljenja raka dojk in jajčnikov

Izvidi genetskega testiranja so lahko v nekaterih primerih pomembni za načrtovanje nadaljnjega zdravljenja pri bolnikih, ki so že zboleli za rakom.

1. Pomen izvida genetskega testiranja za načrtovanje kirurškega zdravljenja bolnic z rakom dojk

Raziskave kažejo, da je pri nosilkah mutacij *BRCA*, ki so zbolele za rakom dojk, v sklopu primarnega kirurškega zdravljenja smiselno opraviti obojestransko odstranitev tkiva dojk, saj tovrstno zdravljenje pri njih lahko podaljša dolgoročno preživetje. Obojestransko odstranitev dojk priporočajo tudi pri bolnicah z rakom dojk, ki so nosilke mutacij v genih *CDH1*, *PTEN*, *PALB2* in *TP53*.

2. Pomen izvida genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka jajčnikov

Ob ponovitvi raka jajčnikov, ki je občutljiv na preparate platine, lahko internist onkolog bolnici z znano mutacijo *BRCA* predpiše tarčno zdravilo olaparib (Lynparza™), ki je iz skupine t.i. inhibitorjev PARP. Olaparib je registriran kot vzdrževalno zdravljenje po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine, če je bilo zdravljenje s kemoterapijo učinkovito.

Možni preventivni ukrepi pri ženskah z dedno ogroženostjo za nastanek raka dojk in/ali jajčnikov

Kadar pri posameznici odkrijemo mutacijo na genu, ki je povezan z večjo ogroženostjo za nastanek raka dojk in/ ali jajčnikov oz. drugih rakov, ji to informacijo predamo na genetskem svetovanju. Na posvetu se prav tako pogovorimo o možnih preventivnih ukrepih. V okviru delovanja ambulate za spremljanje visoko ogroženih priporočamo in omogočamo naslednje ukrepe. Zdravnik, ki spremlja posameznike, pa se glede na zadnje izvide lahko odloči za morebitne spremembe, saj se lahko trenutno veljavne smernice v prihodnosti tudi spremenijo:

- mesečno samopregledovanje dojk (10. dan od začetka zadnje menstruacije),
- polletni klinični pregled dojk, prvi pregled pri 25. letih,
- letna mamografija v kombinaciji z UZ-preiskavo dojk in letno MR-slikanje dojk (pregled dojk z magnetno resonanco od 25. leta dalje, letno mamografija od 30. leta dalje oz. glede na priporočila in mnenje radiologa glede na

- zadnji klinični izvid), izmenjaje na šest mesecev;
- možnost preventivne mastektomije z rekonstrukcijo ali brez (po predhodnem posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje);
 - polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom;
 - spremljanje tumorskega označevalca CA 125;
 - možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju (po posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje),
 - drugi preventivni ukrepi glede na najdeno gensko okvaro.

Ženske lahko spremljamo v okviru ambulantnih pregledov na Onkološkem inštitutu. Prav tako vse, ki bi rade opravile preventivne operacije, napotimo k ustreznim specialistom na obravnavo za dogovor o operacijah. Vključena je tudi obravnava pri psihologu.

Prednosti in omejitve genetskega testa, pravno-etični vidik

Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za razvoj rakave bolezni in vedo, da so nosilci mutacije na genih, ki so odgovorni za pojav dednega raka dojke in jajčnikov, lahko lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu kontrolnih in rednih pregledov. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci ogrožajoče mutacije, opustijo pogoste kontrolne preglede in preiskave ter druge preventivne ukrepe. Negativen izid testa lahko tako predstavlja olajšanje tako za preiskovano osebo kot za sorodnike.

Pomembno je tudi poznavanje zdravega načina življenja in sprememba življenjskih navad z namenom zmanjšanja ogroženosti za razvoj rakavih bolezni.

Zaradi zanesljivejšega vrednotenja rezultatov testa je pomembno najprej testirati osebo, ki je najmlajša zbolela v družini, če je to seveda mogoče. Če pri njej najdemo okvaro gena, pri ostalih preiskovanih sorodnikih pa ne, imajo slednji veliko manjšo verjetnost, da so nosilci okvarjenega gena (populacijsko). Rezultati genetskega testa omogočajo natančnejšo oceno ogroženosti, kot jo omogoča samo analiza osebne ali družinske anamneze. Z opravljenimi testi pridobimo včasih tudi informacije o verjetnosti za pojav nekaterih drugih zdravstvenih težav (ne zgolj rakavih obolenj).

Za posameznike, ki so nosilci genskih okvar in vedo za visoko ogroženost za določene rake, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko

spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Za genetsko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo bolnika. Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebe pa zavezane k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati.

Zaključek

Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje in testiranje je namenjena bolnikom in družinam, kjer se rak pojavlja pogosteje. Dejavnost izvaja multidisciplinarni tim, ki obravnava družine na rednih mesečnih konzilijih.

Ženske, ki so nosilke patogenih mutacij na genih *BRCA*, so visoko ogrožene z rakom dojk in/ali jajčnikov, okvaro pa lahko tako ženske kot moški prenesejo na svoje potomce. Vse nosilke genskih okvar na genih *BRCA* ne zbolijo za rakom dojk, prav tako se bolezen pojavi pri različnih starostih, zato sklepamo, da so za razvoj raka dojk tudi pri nosilkah potrebni še dejavniki iz okolja, ki vplivajo na penetranco teh genov. Dokaj malo je znanega o vplivih življenjskega sloga, hormonske nadomestne terapije ali peroralne kontracepcije na pojavnost raka dojk pri nosilkah okvarjenih genov. V raziskavah so potrdili, da tako kot pri splošni populaciji tudi pri nosilkah drži, da jemanje peroralne kontracepcije zmanjšuje ogroženost za raka jajčnikov. Premalo pa imamo podatkov o vplivu sprememb življenjskega sloga, kot so na primer prehrana z nizko vsebnostjo maščob, primeren vnos sadja in zelenjave ter redna telesna aktivnost, na ogroženost za raka dojk pri nosilkah genskih okvar na genih *BRCA1/2*.

Literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (20.03.2016).
2. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
3. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. May 29 1997;71(5):800-809.

4. National Cancer Institute, Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional>.
5. Ljubljana Onkološki Inštitut. Informacijska zbiranka za paciente - dedni rak dojk in jajčnikov. 2016 (v tisku)
6. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast Cancer Risks in Families with Mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014,7:497-506.