

Dedni dejavniki, povezani z rakom dojk

Mateja Krajc, Ana Blatnik

IZVLEČEK

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitem svetu. Najpomembnejša nevarnostna dejavnika za raka dojk sta starost ženske in družinska anamneza. Ogroženost ženske 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 le manjšina navaja značilnosti, ki so povezane z dedno predispozicijo. 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 genetske okvare. Nastanek dednega raka dojk največkrat povezujemo z dedovanjem patogenih različic genov *BRCA1/2*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D* in *BARD1*, pojavlja pa se lahko tudi zaradi dedovanja neugodnih kombinacij različic, ki po malem prispevajo k ogroženosti za razvoj raka. Večjo ogroženost za raka dojk imajo tudi ženske, ki so podedovale okvaro na genih, ki jih povezujemo z določenimi, zelo redkimi dednimi sindromi (npr. Li-Fraumenijev sindrom, Cowdenov sindrom, Peutz- Jeghersov sindrom, neurofibromatoza tip1, dedni difuzni rak želodca).

Pomembno je, da lahko ženske, ki se na podlagi genetskega izvida zavedajo večje ogroženosti za raka dojk in druge rake (odvisno od okvarjenega gena), lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu kontrolnih 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 (1). Največkrat se pojavlja sporadično. Te bolnice nimajo izrazite obremenitve z rakom dojk v družini in praviloma ne zbolevalo mlade. Pri jemanju družinske anamneze o raku lahko pri okoli 25 % bolnic z novo odkritim rakom dojk izvmemo, da je v isti družini za to vrsto raka zbolel še eden ali 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, prostate, rak dojk pri moškem in rak trebušne slinavke. Te bolnice so pogosto mlajše od petdeset let, zbolevalo deset do dvajset let prej, kot je to običajno v populaciji. Pri njih je povečana verjetnost, da bomo našli prirojeno genetsko okvaro enega 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 različice (največkrat genov *BRCA1* in *BRCA2*). Verjetnost, da se rak dojk pojavi pri ženski, ki podeduje genetsko okvaro, je večja v primerjavi s splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak dojk tudi razvije. Vse nosilke močno penetrantnih genetskih okvar namreč ne zbolijo za rakom dojk, jih pa zboli velika večina (približno 70 % nosilk patogenih različic na genih *BRCA1/2* do dopolnjenega 80. leta zboli za rakom dojk). Dedovanje okvare je avtosomno dominantno, kar pomeni, da je verjetnost, da okvaro podeduje tudi potomec nosilca okvare, ne glede na spol, 50 %. Okvara se tako lahko prenaša tudi po očetovi krvni veji. Genetsko testiranje pri sorodnikih ima zato velik pomen pri načrtovanju preventivnih ukrepov v smislu preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka.

Družine, kjer se rak pojavlja pogosteje in postavimo sum, da je prisoten dedni rak, je smiselno napotiti v ambulantno za onkološko genetsko svetovanje. Genetsko dejavnost izvaja multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo zdravniki različnih specialnosti (klinični genetik, kirurg, radioterapevt, internist

onkolog, ginekolog, radiolog, patolog, pediater...), medicinska sestra, molekularni biolog/analitik in klinični psiholog. V ambulantno lahko bolnika napoti osebni zdravnik ali zdravnik specialist, ki trenutno obravnava posameznika. Na genetski test so 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 (2).

Na genetski posvet je smiselno napotiti (2, 3):

Bolnico oz. bolnika z rakom:

- bolnik potrebuje genetski test zaradi načrtovanja zdravljenja,
- znana patogena različica v družini (mutiran gen, ki ga povezujemo z večjo ogroženostjo za raka dojk),
- rak dojk pred 50. letom,
- trojno negativni (TN) rak dojk ne glede na starost ob diagnozi,
- dva primarna raka dojk,
- moški z rakom dojk,
- družinska anamneza še vsaj ene sorodnice 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).
- družinska anamneza raka trebušne slinavke,
- družinska anamneza metastatskega raka prostate ali visokorizičnega raka prostate iz skupine,
- družinska anamneza ≥ 3 diagnoze raka dojk ali prostate (ne glede na starost ob diagnozi) po isti krvni veji.

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 do 80. leta starosti, 72 % (95-% IZ, 65-79 %) (pri ženski brez mutacije okoli 10 %) in za rakom jajčnikov 44 % (95-% IZ, 36-53 %) (pri ženski brez mutacije 1- do 2 %). Tudi pri nosilkah mutiranega gena *BRCA2* opazamo povečano zbolevanje za rakom dojk. Ogroženost za raka dojk do 80. leta je pri nosilkah patogene različice sicer nekoliko nižja kot pri *BRCA1* in znaša 69 % (95-% IZ, 61-77 %), prav tako je pri njih ogroženost za raka jajčnikov nekoliko nižja kot pri *BRCA1*, in sicer 17 % (95-% IZ, 11-25 %) (4). Patogene različice na genu *BRCA2* pa so obenem povezane s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojk in raka prostate pri moških.

Vse nosilke genskih okvar na genih *BRCA1* in *BRCA2* torej ne zbolijo z 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 ali dodatni genetski dejavniki, ki vplivajo na penetranco teh genov.

DRUGI GENI, POVEZANI Z VEČJO OGROŽENOSTJO ZA RAKA DOJK IN/ALI JAJČNIKOV

V nekaterih družinah, kjer se rak dojk pojavlja pogosteje, je to lahko posledica okvar v genih, povezanih z zmerno zvečano ogroženostjo za pojav te bolezni. Med tovrstne gene prištevamo npr. *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *NF1*, *RAD51C* in *RAD51D*, okvare gena *PALB2* pa so povezane z zmerno do visoko ogroženostjo (2). Nosilke patogenih različic 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 večja. 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 *BRCA1/2*. 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 posodabljati.

Poleg že omenjenih genov so patogene različice v genih, ki so okvarjeni pri različnih dednih sindromih (npr. *TP53*, *STK11*, *PTEN*, *CDH1*), prav tako povezane z občutno večjo ogroženostjo za pojav raka dojk pri nosilcih. Nosilci okvar v teh genih pogosteje zbolevajo 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.

POLIGENSKO DEDOVANJE IN VLOGA POLIMORFIZMOV POSAMEZNIH NUKLEOTIDOV

Zadnja leta so velike pozornosti deležne raziskave dednih dejavnikov, ki so povezani z nizko penetranco za razvoj bolezni. Slaba petina rakov dojk naj bi bila povezana s poligenim dedovanjem različnih polimorfizmov posameznih nukleotidov (SNP), ki so vsak zase dokazano povezani z blago povečano ogroženostjo za raka dojk, ob dedovanju več nizko penetrantnih SNP pa se lahko ogroženost za raka dojk pri posameznici pomembno poveča. Za posameznico ima sicer večji pomen dedovanje visoko penetrantne patogene različice zgoraj omenjenih genov (npr. *BRCA1/2*). Po drugi strani pa je na populacijskem nivoju večji delež rakov dojk povezan z dedovanjem kombinacije nizko penetrantnih SNP. Genomske asociacijske raziskave (GWAS) so do sedaj razkrile že več kot 300 SNP, ki lahko kumulativno prispevajo k pomembno večji ogroženosti žensk za raka dojk (5). Genetska testiranja zdravih žensk za različne SNP sicer rutinsko še niso na voljo, bodo pa v prihodnosti omogočila identifikacijo tistih žensk, ki so kljub negativni družinski anamnezi lahko bolj ogrožene za raka dojk.

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. Raziskave kažejo, da je pri nosilkah patogenih različic genov *BRCA1/2*, *PALB2* in *TP53*, 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 (2). Tudi bolnicam, ki so nosilke patogenih različic genov *PTEN*, *CDH1* in *STK11* načeloma ponudimo možnost preventivne mastektomije. Za nosilke patogenih različic drugih genov imamo zaenkrat premalo dokazov o smiselnosti preventive operacije, zato je ta odločitev pri njih vezana na presojo klinika ob upoštevanju družinske anamneze.

Prav tako imajo internisti onkologi na voljo zdravila iz skupine zaviralcev PARP, ki jih lahko bolnikom predpišejo ob prisotnosti zarodne ali somatske patogene različice (odvisno od histološkega tipa primarnega tumorja).

MOŽNI PREVENTIVNI UKREPI PRI ŽENSKAH S PODEDOVANO PATOGENO RAZLIČICO, KI VISOKO OGROŽA ZA RAKA DOJK IN/ALI JAJČNIKOV

Kadar pri posameznici odkrijemo patogeno različico 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. Ob posvetu se prav tako pogovorimo o možnih preventivnih ukrepih.

V okviru delovanja ambulant za spremljanje visoko ogroženih predvsem nosilkam genetskih okvar priporočamo in omogočamo preventivne ukrepe. Zdravnik, ki spremlja posameznike, pa se glede na zadnje izvide in okvaro gena lahko odloči za morebitne spremembe teh priporočil, saj se lahko trenutno veljavne smernice in zdravstveno stanje bolnice spremeni.

Kratek povzetek možnih ukrepov:

- mesečno samopregledovanje dojk;
- polletni klinični pregled dojk, prvi pregled pri 25. letih (pričetek spremljanja se določi glede na okvarjen gen);
- letna mamografija 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);
- pri nosilkah okvar genov *BRCA1/2*, *PALB2*, *CDH1*, *PTEN*, *TP53* in *STK11* možnost preventivne mastektomije z rekonstrukcijo ali brez (po predhodnem posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje);
- pri nosilkah okvar genov *BRCA1/2*, *RAD51C/D* in *PALB2* 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 genetsko okvaro (dogovor multidisciplinarnega genetskega konzilija).

Vsem nosilcem genetskih okvar pripravimo personaliziran program presejanja, ki je odvisen od okvare gena, starosti preiskovanca in zdravstvenega stanja. 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 kliničnem psihologu.

PREDNOSTI IN OMEJITVE GENETSKEGA TESTA, PRAVNO-ETIČNI VIDIK

Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za razvoj rakave bolezni in vedo, da so nosilci patogenih različic na genih, ki so odgovorni za pojav dednega raka dojk 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 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.

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 bolezni).

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. Prav zato je zelo pomembna možnost obravnave testiranih pri kliničnem psihologu ali psihiatru v sklopu multidisciplinarne obravnave.

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.

LITERATURA:

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (15.10.2023)
2. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2. 2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
3. Onkološki Inštitut Ljubljana. Informacijska zbiranka za paciente - dedni rak dojk in jajčnikov. 2017, prvi ponatis.
4. Kuchenbaecker KB1, Hopper JL2, Barnes DR3, et al. JAMA. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416.
5. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. Am J Hum Genet. 2019 Jan 3;104(1):21-34.