



## GENETSKI ZAPIS | RIZICI

**U** Hrvatskoj je dostupno genetsko savjetovanje i testiranje za nasljedni rak jajnika. Primijećeno je da oko 20% oboljelih od epitelnog seroznog raka jajnika ima i mutaciju gena BRCA 1 i 2 (od engl. Breast Cancer) koji su već otprije poznati kao rizični za rak dojke.

Geni BRCA 1 i BRCA 2, dok nisu mutirani, sudjeluju u kontroli staničnog rasta. Bjelančevine koje ova dva gena kodiraju su proteini koji popravljaju oštećenja na DNK i ne stvaraju zdravstvene probleme. Međutim, mutacija jednog ili oba BRCA gena narušava njihovu normalnu funkciju - ako je BRCA 1 ili 2 oštećen ili mutiran, onda je i njihova funkcija oštećena, a osoba koja je naslijedila mutaciju ima povećan rizik za rak dojke, ali i jajnika i velika je vjerojatnost da će tu mutaciju prenijeti i na svoje potomke. Izračunato je da je 20-30% nasljednih slučajeva povezano s mutacijama u genima BRCA 1 i 2.

### Rizik za bolest

Kako objašnjava dr. sc. Sonja Levanat iz Laboratorija za nasljedni rak Zavoda za molekularnu medicinu Instituta "Ruđer Bošković", mutacije u genima BRCA mogu se naslijediti s obje strane obitelji. Ako je majka ili otac nositelj mutacije, vjerojatnost da će dijete naslijediti tu mutaciju je 50%, neovisno o djetovom spolu. To ne znači da će ta osoba razviti rak, već da ima naslijeđen gen s mutacijom i potencijalno veći rizik za bolest.

- Žene s mutacijom u genu BRCA 1 ili BRCA 2 imaju 50-87% rizika za rak dojke i 15-44% rizika za rak jajnika do sedamdesete godine.
- Žene kojima je već dijagnosticiran rak dojke, a nosioci su mutacije u jednom BRCA genu, imaju 35-43% veći rizik za razvoj drugog primarnog karcinoma dojke u idućih deset godina i 7-13% veći rizik za razvoj raka jajnika u idućem desetljeću života.
- Osobe nosioci mutacija u genima BRCA 1 i 2 koje su već imale rak dojke imaju 65% veći rizik za razvoj drugog primarnog karcinoma dojke do sedamdesete godine.
- Muškarci s mutacijom BRCA gena imaju 5-10% vjerojatnost za razvoj raka dojke, dok je vjerojatnost za

Dr. sc. Sonja Levanat, Laboratorij za nasljedni rak



# MUTACIJE BRCA GENA UTJEČU I NA RAK JAJNIKA

Istraživanja u Hrvatskoj pokazala su da je 10% slučajeva raka dojke i jajnika nasljedno, da trećina oboljelih iz rizične skupine ima mutacije u genima BRCA 1 i 2 te da oko 5% osoba koje su zdrave, a spadaju u rizičnu skupinu, nose mutacije u tim genima. Mutacija na tim genima važna je i za odabir lijeka. Piše **SUZANA CIBOCI**, foto **HANZA MEDIA**

razvoj te bolesti u muškaraca bez mutacije na ovim genima 0,1%. Kod muškaraca koji imaju mutaciju BRCA gena povećan je i rizik za razvoj raka prostate u mladoj dobi. Do sedamdesete godine rizik raste i do 16%.

● I muškarci i žene nosioci mutacija u genima BRCA imaju povećan rizik za rak gušterače, debelog crijeva, maternice i melanoma.

- Rezultati genetskog testiranja nisu stopostotna garancija jer na ra-

zvoj bolesti utječu i brojni drugi faktori, već upućuju na pojačan režim praćenja osoba kod kojih se utvrdi mutacija gena, pravodobno uklanjanje tumora i učinkovitije protokole kemoterapije - navode u Udruzi žena oboljelih od raka i njihovih obitelji Sve za nju. Upravo iz brojnih upita članova o genetskom nasljeđivanju raka stvorila se ideja o sastavljanju smjernica za genetsko testiranje na rak dojke i jajnika koje je okupilo 28 stručnjaka za ovo područje.





- Naime, klinička istraživanja pokazuju da tumori s mutacijama u BRCA 1 i 2 mogu biti osjetljivi na tzv. PARP inhibitore (lijek olaparib - poli ADP riboza polimeraza (PARP) je enzim nužan za učinkovit popravak jednolančanih lomova DNK. Lijek se primjenjuje u terapiji održavanja nakon provedene druge linije kemoterapije, osobito kod povrata bolesti (što se događa u 70% oboljelih od raka jajnika u uznapredovalom stadiju) nakon kemoterapije na osnovi cisplatine. Pokazao se osobito učinkovit kod tzv. trostruko negativnog raka dojke (estrogen, progesteron, HER2). Žene oboljele od raka jajnika kod kojih je utvrđena mutacija BRCA gena primjenom ovog lijeka odgađaju povratak bolesti. Važno je zato znati je li osoba nositelj mutacije jer možemo ordinirati učinkovitiju terapiju - istaknula je prim. dr. sc. Višnja Matković iz Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb.

#### Tko su kandidati

Potencijalni kandidati za testiranje mutacija u genima BRCA 1 i 2,

**Višnja Matković, KBC Zagreb**



**MUTACIJE U GENIMA BRCA 1 I 2, OSIM RIZIKA ZA RAK DOJKE I JAJNIKA, NOSE I POVEĆAN RIZIK ZA RAK GUŠTERAČE, DEBELOG CRIJEVA, MATERNICE I MELANOMA**

kako se navodi u novoobjavljenim Hrvatskim smjericama za genetsko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika, predstavljenima na ovogodišnjem obilježavanju Svjetskog dana raka jajnika početkom svibnja:

- **osobe koje imaju dva ili više bliških rodaka s rakom dojke (majka i dvije sestre)**
- **oni koji u obitelji imaju rak dojke prije 50. godine života**
- **osobe koje u obitelji imaju rak dojke u više od jedne generacije**
- **oni čiji članovi obitelji imaju rak u obje dojke**
- **osobe u obitelji s rakom jajnika**
- **osobe kod kojih se javi rak u oba jajnika prije 40. godine**
- **osobe kod kojih u obitelji ima onih s utvrđenom mutacijom BRCA gena.**

S uputnicom liječnika obiteljske medicine za genetsko savjetovanje, educirani genetski savjetnik/liječnik (KBC Zagreb, KBC Rijeka i KBC Split) procijenit će je li osoba u visokorizičnoj kategoriji, zainteresirani će ispuniti upitnik, a genetsko savjetovanje provodi se prije i poslije testiranja. Liječnik također procjenjuje je li za tu osobu uopće dobro da zna kako pripada u visoko rizičnu skupinu, hoće li to na nju djelovati umirujuće ili uznemirujuće. Ako je osoba motivirana za redovite preventivne kontrole, a nije uznemirena dodatnim strahom i stresom, uz pismeni pristanak bit će upućena na testiranje koje se obavlja u Institutu "Ruđer Bošković" u Zagrebu. Njihov Laboratorij za nasljedni rak ima certifikat koji izdaje The European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) jer su testovi dosta složeni budući da se trebaju analizirati svi eksoni s obzirom na to da mutacije mogu biti bilo gdje na genu ili raštrkane po svim eksonima. Testiranje se provodi iz krvi (ako se određuje nasljedna sklonost) ili iz tkiva tumora (ako se želi utvrditi status gena kada je riječ o trostruko negativnim tumorima dojke ili tumorima jajnika).

Iako će testiranje BRCA mutacija vezanih uz nasljedni rak dojke i jajnika biti uvršteno na listu dijagnostičkih postupaka Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), jsada se ne provodi na uputnicu. Bez uputnice cijena testiranja je oko 6900 kuna.

**Geni nam definiraju život - zdravlje, bolest, mladost, starost, sreću, tugu... ali i mi možemo utjecati na to, no moramo odlučiti hoćemo li znanje upotrijebiti za svoje zdravlje ili protiv njega**

#### **PREDNOSTI testiranja:**

- > testiranjem se može razjasniti rizik od specifičnih tumora
- > testiranje može povećati osjećaj samokontrole i smanjiti stres pacijenta
- > u obitelji u kojima postoji poznata mutacija negativan rezultat testa smanjuje pacijentov rizik da će razviti rak na onaj jednak općoj populaciji
- > testiranje može pomoći osobi kod izbora prevencije (rani probir, kemoprevencija, kirurške opcije) i stila života
- > testiranjem se može pomoći informiranju ostalih članova obitelji o potencijalnom riziku
- > za pacijente s rakom pozitivan rezultat može smanjiti samooptuživanje i dati objašnjenje za razvoj raka
- > žene koje su imale rak dojke i testiranjem im je otkrivena mutacija BRCA gena imaju veliku vjerojatnost da će dobiti i rak jajnika, što je argument da kirurg, ako žena ne želi više rađati, ukloni jajnike
- > ako je osoba već imala rak, pozitivan rezultat povećava vjerojatnost za razvoj drugog primarnog raka

#### **NEDOSTACI testiranja:**

- > testiranje može uzrokovati velik stres
- > pozitivan rezultat može rezultirati osjećajem krivnje ili straha od potencijalne vjerojatnosti prijenosa mutacije na djecu
- > osobe s negativnim testom mogu biti uvjerenе da ne postoji vjerojatnost razvoja bolesti
- > postoji mogućnost lažno negativnih rezultata jer, primjerice, osim visoko penetrirajućih gena BRCA postoje i nisko penetrirajući geni čije mutacije dovode do blago povećanog rizika za nastanak raka
- > ponekad se u mutacijama gena otkriju varijante za koje se ne zna jesu li klinički značajne za razvoj neke bolesti
- > iako vrlo rijetko, pacijent se može suočiti s diskriminacijom kod zapošljavanja ili kod osiguravajućih kuća u slučaju pozitivnih rezultata

(\* Izvor: Informacijska knjižica za bolesnice Što morate znati o raku jajnika, urednika prof. dr. sc. Damira Eljuge, Hrvatska liga protiv raka)