Izlaganje sa znanstvenog skupa
DOI: 10.21857/ygjwrc222y Prihvaćeno za tisak: 3. rujna 2025.

VAŽNOST GENETIČKOG SAVJETOVANJA ZA SRODNIKE NOSITELJICA ZAMETNIH MUTACIJA

Marina Popović[1,2], Marija Križić[1], Martina Matec[1],
Tajana Silovski[1,2], Natalija Dedić Plavetić[1,2]

[1]Klinički bolnički centar Zagreb
[2]Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Uvod

Rak dojke je globalni zdravstveni problem koji pogađa milijune žena diljem svijeta. Prema podacima iz 2022., u zemljama Europske Unije od raka dojke oboli jedna od 11 žena, od kojih je otprilike polovica u dobi od 45 do 69 godina, 11% u dobi od 20 do 45 godina, a preostalih 39% starije od 70 godina. Nasuprot tome, u nisko razvijenim zemljama, od raka dojke oboli jedna od 27 žena, no smrtnost je značajno veća. Svaki rak, pa tako i rak dojke, nastaje zbog oštećenja gena koji kontroliraju rast, diobu i smrt stanica. Ovisno o tome je li genska promjena naslijeđena ili stečena tijekom života, razlikujemo nasljedni i sporadični rak dojke.

Procjenjuje se da je svega 5% do 10% svih slučajeva raka dojke nasljedno, odnosno uzrokovano patogenim genskim varijantama (mutacijama) prenesenim s roditelja. U većini dijagnosticiranih slučajeva takve naslijeđene mutacije nisu pronađene. Unatoč tome, značajan udio žena s rakom dojke, kod kojih nije utvrđena specifična genska mutacija, ima pozitivnu obiteljsku anamnezu bolesti – oko 5% do 10% njih ima majku ili sestru s tom dijagnozom, dok dvostruko veći udio ima srodnika u prvom ili drugom koljenu koji je bolovao od raka dojke.

Rizik od obolijevanja od raka dojke viši je kod žena s obiteljskom anamnezom bolesti. Procjenjuje se da je taj rizik oko 1,7 puta viši kod žena koje imaju jednog srodnika u prvom koljenu s rakom dojke, a oko 2,7 puta viši kod žena s dva takva srodnika. Uzrok je vjerojatno kombinacija neidentificiranih genskih varijanti, zajedničkih okolišnih čimbenika i stila života. Prema jednoj od najvećih studija koja je uključila blizance, ako je monozigotnoj blizanki dijagnosticiran rak dojke, njezina je sestra imala 28,1% rizik da oboli. Kod dizigotnih blizanaca taj rizik je bio 19,9%. Visoka stopa nesklada, čak i kod monozigotnih blizanaca (koji dijele 100% genetičkog materijala), najjači je dokaz da genetički faktori nisu jedini čimbenici rizika.

To naglašava važnost složene interakcije između epigenetike, okolišnih čimbenika i unutarnjih procesa organizma, koji zajednički utječu na gensku ekspresiju i modificiraju rizik u nenasljednim oblicima raka dojke.

Kod nasljednog raka dojke situacija je, međutim, znatno drugačija: rizik od obolijevanja kod nositeljica patogenih genskih varijanti usko je povezan sa specifičnom mutacijom, a njezin utjecaj daleko nadmašuje okolišne čimbenike. S obzirom na to da se rizik nasljeđuje dominantno, srodnici imaju 50% vjerojatnosti da će naslijediti istu mutaciju. Upravo zato je genetičko savjetovanje ključni korak koji nositeljima mutacija, ali i njihovim srodnicima, pruža sveobuhvatno razumijevanje genske predispozicije i omogućuje im informirano upravljanje rizikom.

Nasljedni rak dojke

Iako su patogene varijante u genima *BRCA1* i *BRCA2* najpoznatiji uzroci nasljednog raka dojke, patogene varijante brojnih drugih gena također značajno povećavaju rizik za razvoj raka dojke i drugih povezanih tumora. Vjerojatnost da će se patogena varijanta gena tijekom života pojedinca klinički manifestirati kao bolest naziva se penetrantnost gena. Sukladno tome, gene klasificiramo kao visoko, umjereno ili nisko penetrantne.

Visoko penetrantni geni, poput *BRCA1, BRCA2, TP53* i *PTEN*, nose izuzetno visok rizik za razvoj raka i povezani su s prepoznatljivim nasljednim sindromima. Procjenjuje se da su mutacije u genima *BRCA1 i BRCA2* odgovorne za 20-25% svih slučajeva nasljednog raka dojke, dok drugi, rjeđi geni visoke penetrantnosti, poput *TP53, PTEN, STK11 i CDH1,* uzrokuju manje od 1-5% preostalih slučajeva. Gen *PALB2* se danas sve više smatra genom visoke penetrantnosti, a rizik od raka dojke kod nositeljica patogenih varijanti u genu *PALB2* uspoređuje se s rizikom kod nositeljica mutacija u genu *BRCA2.*

Geni umjerene penetrantnosti, kao što su *CHEK2, BRIP1* i *ATM*, nose umjeren, ali klinički značajan rizik za razvoj raka dojke i drugih tumora. Zbog toga je njihova identifikacija ključna za prilagodbu strategija nadzora. U gene niske penetrantnosti ubrajamo one čije varijante pojedinačno nose mali rizik, ali mogu imati kumulativni efekt, pogotovo u kombinaciji s drugim genskim ili okolišnim čimbenicima.

Unatoč tome što je identificiran velik broj gena povezanih s nasljednim rakom dojke, u više od 50% slučajeva genski uzrok još uvijek ostaje nepoznat. Ti se slučajevi klinički klasificiraju kao nasljedni na temelju snažnih indikatora i prepoznatljivih obrazaca nasljeđivanja koji upućuju na dominantan prijenos patogene varijante, čak i bez utvrđene genske mutacije. Negativan rezultat stoga ne isključuje u potpunosti genski uzrok bolesti jer mutacija može postojati u dijelovima genoma koji trenutačno nisu obuhvaćeni testiranjem. Cilj genetičkog savjetovanja je pacijentu dati sveobuhvatno objašnjenje što zapravo znači pronađeni rezultat u svjetlu njegove osobne i obiteljske povijesti bolesti.

Prošireno genetičko testiranje, koje uključuje panele s višestrukim genima, danas je standard u onkogenetici. Klinička interpretacija rezultata izuzetno je složena. Dok prisutnost patogene varijante u genu visoke penetrantnosti obično zahtijeva specifične protokole nadzora i preventivne strategije, preporuke za gene umjerene i niske penetrantnosti često su individualizirane.

Kaskadno genetičko testiranje u obiteljima s nasljednim rakom dojke

Kada se kod osobe identificira patogena varijanta u nekom od gena povezanih s nasljednim rakom dojke, nužno je proširiti genetičko savjetovanje i testiranje na biološke srodnike. Ovaj se postupak naziva kaskadno testiranje, a njegova je temeljna svrha identificirati nositelje mutacije unutar obitelji prije nego što obole, čime se srodnicima pruža prilika za informirano upravljanje vlastitim zdravstvenim rizikom.

Nasljedni rizik od raka dojke prenosi se na autosomno dominantan način, što znači da je za nasljeđivanje dovoljna samo jedna kopija promijenjenog gena, neovisno o tome je li naslijeđena od majke ili oca. Zato je jednako važno testirati i muške i ženske srodnike po obiteljskoj liniji u kojoj je mutacija identificirana. Svaki srodnik u prvom koljenu ima 50% vjerojatnosti da je naslijedio istu mutaciju. Srodnici za koje se testiranjem utvrdi da su nositelji iste patogene varijante mogu započeti s prilagođenim strategijama nadzora i prevencije, što omogućuje značajno smanjenje rizika za razvoj raka ili otkrivanje bolesti u ranoj fazi kada je izlječiva. S druge strane, negativan rezultat često donosi olakšanje od anksioznosti povezane s genskom predispozicijom, te omogućuje povratak u standardni program praćenja, prilagođen riziku opće populacije. Kaskadno testiranje je uvijek dobrovoljan proces, vođen individualnom odlukom svakog srodnika.

Muški rak dojke i važnost multi-genskog testiranja kod muškaraca

Iako je rak dojke kod muškaraca rijetka je pojava, čineći samo otprilike 1% svih slučajeva raka dojke, sve više istraživanja pokazuje da velik udio muškaraca s ovom dijagnozom ima nasljednu predispoziciju. Studija koja je obuhvatila 1636 pacijenata s muškim rakom dojke otkrila je patogene varijante u 14,5% slučajeva. Iako se postoci mogu razlikovati ovisno o testiranoj populaciji, gen *BRCA2* najčešće se povezuje s muškim rakom dojke, a mutacije u tom genu pronađene su kod 8,4% pacijenata u spomenutoj studiji, dok je u drugoj studiji taj postotak iznosio čak 23%.

Nakon *BRCA2*, najčešće su mutacije pronađene u genima *CHEK2* (2,9%) i *BRCA1* (1,6%). Značajan udio genskih promjena nalazi se i u drugim genima poput *PALB2* i *ATM*. Stoga se preporučuje da rutinsko testiranje za muški rak dojke uključuje multi-genske panele, a ne samo gene *BRCA1*/*2*. Korištenjem šireg panela gena, moguće je identificirati maksimalan broj nositelja patogenih varijanti, čak i kod muškaraca bez jasne obiteljske povijesti bolesti. To ne samo da omogućuje bolje upravljanje ri-

zikom za samog pacijenta, već je ključno i za njegove srodnike, jer se na taj način može pokrenuti proces kaskadnog testiranja i aktivnog praćenja. Procjenjeni rizik za nastanak raka dojke u muškoj populaciji je oko 0,1%, dok kod nositelja *BRCA2* patogene varijante rizik može biti i oko 7%.

Procjena rizika i preporuke za nositelje patogenih varijanti u genima koji povećavaju rizik za rak dojke

Prema zadnjoj procjeni ljudski genom sadrži nešto manje od 20 000 gena koji kodiraju proteine, no samo dio njih ima ključnu ulogu u regulaciji staničnog rasta, dijeljenja i održavanju integriteta genoma. Ti su procesi primarno kontrolirani interakcijom protoonkogena i tumor supresorskih gena. Nasljedne patogene varijante većinom se nalaze u tumor supresorskim genima. U podskupinu tumor supresorskih gena ubrajaju se i geni za prepoznavanje i popravak DNA (engl. mismach repair gene, MMR), čija disfunkcija doprinosi razvoju raja uzrokujući genomsku nestabilnost i posljedično nakupljanje somatskih mutacija.

U kontekstu nasljednih sindroma, rizik za razvoj raka izravno je proporcionalan funkcionalnom značaju zahvaćenog gena. Stupanj penetrantnosti, odnosno vjerojatnosti manifestacije bolesti, ovisi o ulozi gena u održavanju stanične homeostaze – što je njegova funkcija vitalnija, to je klinički rizik veći.

Kod nositeljica zametnih patogenih varijanti u genima visoke penetrantnosti, kao što su *BRCA1* i *BRCA2*, rizik od raka dojke može dosegnuti i do oko 70% do 80. godine života. Važno je naglasiti da se nasljedni oblici raka dojke često dijagnosticiraju u mlađoj dobi i postoji veća vjerojatnost multiplih primarnih tumora ili bilateralnog raka dojki. Osim raka dojke, mutacije u visoko prenetrantnim genima obično značajno povećavaju rizik i za nastanak drugih karcinoma, kao što su ginekološki tumori kod žena, odnosno tumori prostate kod muškaraca. Rizik za nastanak raka jajnika može biti i do 50% kod nositeljica *BRCA1* patogenih varijanti.

Strategije pojačanog nadzora i ranog otkrivanja raka

Radi ranog otkrivanja raka kod nositelja patogenih varijanti u visoko penetrantnim genima, preporučuje se provoditi intenzivniji i češći nadzor. Učestalost pregleda i radioloških pretraga prilagođava se specifičnom genu, tipu varijante te individualnim kliničkim čimbenicima.

Za rano otkrivanje raka dojke, nositeljicama patogenih varijanti se preporučuje mjesečni samopregled dojki i klinički pregled svakih 6 do 12 mjeseci. Nadalje, naizmjenično se, svakih šest mjeseci, preporučuje obavljati magnetsku rezonancu (MR) dojki i mamografiju (MMG) s tomosintezom. Ultrazvuk se koristi kao komplementarna metoda kada nadzor počinje u ranijoj životnoj dobi ili kada nije moguće raditi MR i MMG.

Što se tiče raka jajnika, u obzir dolazi raditi transvaginalni ultrazvuk i kontrolu tumorskih markera (CA-125) svakih šest mjeseci. Ipak, važno je napomenuti da ove metode nemaju dokazanu učinkovitost u smanjenju smrtnosti, te je kirurško odstranjenje jajnika i jajovoda (bilateralna salpingo-ovariektomija, BSO) i dalje optimalan način za redukciju rizika.

Kod muškaraca s patogenim varijantama u genima *BRCA2* i *ATM*, preporučuje se godišnja kontrola PSA počevši od 40. godine života.

Za rano otkrivanje raka gušterače, nositeljima varijanti u genima *STK11, CDKN2A, BRCA2, ATM* preporučuje se godišnji endoskopski ultrazvuk (EUS) ili MR kolangiopankreatografija (MRCP). Pojačan nadzor može se preporučiti i za nositelje drugih varijanti u genima (*BRCA1, PALB2, TP53,* MMR geni) ako postoji obiteljska povijest egzokrinog raka gušterače kod srodnika prvog ili drugog koljena.

Postupci za redukciju rizika

Za značajnu redukciju rizika od nastanka raka, dostupne su kirurške i farmakološke opcije. Jedan od postupaka za redukciju rizika od raka dojke je obostrana mastektomija, kojom se rizik smanjuje za otprilike 90-95%. Ovaj se kirurški zahvat prvenstveno preporučuje nositeljicama patogenih varijanti u genima visoke penetrantnosti poput *BRCA1, BRCA2* i *PALB2*. Ovisno o obiteljskoj i osobnoj anamnezi, obostrana mastektomija može se razmotriti i kod varijanata u genima poput *PTEN*, *TP53, CDH1* i *STK11*. U slučaju naslijeđenih varijanata srednje i niske penetrantnosti, odluka o mastektomiji radi redukcije rizika donosi se prema individualnoj procjeni rizika, uzevši u obzir obiteljsku anamnezu. Muškarcima se rutinski profilaktička mastektomija ne preporučuje.

Kao ne-kirurška opcija za prevenciju raka dojke kod žena, koristi se kemoprevencija. Za smanjenje rizika od raka dojke koriste se inhibitori aromataze i selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) – tamoksifen i raloksifen, koji se obično uzimaju tijekom pet godina. Nedavno provedena meta-analiza pruža dokaze da tamoksifen i raloksifen značajno smanjuju rizik od raka dojke kod žena s mutacijama *BRCA1*/2.

Što se tiče redukcije rizika za nastanak raka jajnika, BSO uz peritonealnu lavažu i s analizom po SEE-FIM protokolu smatra se zlatnim standardom za prevenciju. BSO smanjuje rizik od raka jajnika i do 80-85% kod nositeljica patogenih varijanti u genima *BRCA*. Učini li se BSO prije menopauze, smanjuje se i rizik za nastanak raka dojke. S obzirom na rezultate novih studija, sve je popularniji dvofazni pristup koji uključuje ranu salpingektomiju s odgođenom ovarijektomijom kao alternativu za visokorizične žene koje su nositeljice mutacija poput *BRCA*. Istodobna histerektomija obično nije indicirana, osim u slučajevima kada postoji povećan rizik za nastanak raka endometrija, kao što je to u sindromu Lynch.

Analiza rizika i koristi oralnih kontraceptiva radi redukcije rizika za nastanak raka jajnika kod nositeljica *BRCA1/2* mutacija ukazuje na kompleksan profil djelovanja – iako je inicijalno povećan rizik od karcinoma dojke, dugoročno se značajno smanjuje incidencija raka jajnika i endometrija. Važno je napomenuti i da se dugoročni protektivni efekt korištenja oralnih kontraceptiva smanjuje nakon BSO ili u slučaju naknadne primjene hormonske terapije.

Reproduktivne opcije i hormonska terapija

Očuvanje plodnosti

Patogene varijante gena *BRCA1/2* mogu smanjiti plodnost zbog akumulacije oštećenja DNA. Zbog toga je savjetovanje o reproduktivnim opcijama ključno. U obzir dolazi preimplantacijsko testiranje embrija (PGT-M) koje se provodi nakon *in vitro* fertilizacije (IVF) kako bi se prenijeli samo oni embriji koji nemaju gensku mutaciju. Alternativa tome je postimplantacijska genska analiza koja se radi tijekom trudnoće i, ovisno o nalazu i željama roditelja, omogućuje odluku o prekidu trudnoće. Također je moguća krioprezervacija oocita ili embrija, što omogućuje kasniji prijenos bez potrebe za očuvanjem jajovoda i jajnika, čime se smanjuje rizik od raka. Iako su neke teorije sugerirale da protokoli IVF-a mogu pridonijeti razvoju raka jajnika kod nositeljica *BRCA* mutacija, istraživanja nisu potvrdila takvu povezanost.

Hormonsko nadomjesna terapija

Kirurško uklanjanje jajovoda i jajnika značajno smanjuje rizik od raka jajnika i dojke, ali i dovodi do prijevremene menopauze. Strah od prijevremene menopauze i njezinih posljedica, poput gubitka koštane mase, rezultira niskom stopom provođenja BSO. Hormonska nadomjesna terapija (HNT) nakon BSO pokazala se korisnom u ublažavanju simptoma menopauze, a ujedno sprječava gubitak koštane mase i prijelome. Studije, iako ograničene i uglavnom retrospektivne, upućuju na to da HNT kod nositeljica *BRCA* mutacija ne povećava rizik od raka dojke. Kratkotrajna upotreba HNT-a za ublažavanje simptoma menopauze nosi mali ili nikakav rizik od raka dojke, dok je dugotrajna upotreba kombinirane terapije (estrogen i progestin) povezana s nešto višim rizikom. Kod žena koje su imale histerektomiju, HNT samo s estrogenom smatra se najsigurnijim izborom. Trenutne međunarodne smjernice preporučuju HNT svim premenopauzalnim ženama mlađim od 45 godina nakon BSO, pod uvjetom da nemaju kontraindikacije. Istraživanja su potvrdila da HNT nakon ovarijektomije ne poništava zaštitni učinak operacije na rizik od raka dojke. Konačna odluka o HNT je složena i trebala bi se donijeti individualno.

Literatura:

1. https://ecis.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/2024-01/jrc_Breast_cancer_2022_Oct_2023.pdf
2. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer
3. https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-ovarian-genetics-pdq#_6_toc
4. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. The Lancet, Volume 358, Issue 9291, 1389 – 1399.
5. Mucci A, et al. "Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries." JAMA, vol. 315, no. 1, 2016, pp. 68–76.
6. Kleibl Z, et al. Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. Breast. 2016;28:136–44.
7. Hall MJ, et al. (2020). Genetics of breast and ovarian cancer. Medical Clinics of North America.
8. Kaur S, et al. (2024). Genetic Contribution to Breast Cancer: A Critical Analysis of Penetrance Alleles as Susceptible Genes. Journal of Exploratory Research on Pharmacology, 9(1), 21-30.
9. Antoniou AC, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. N Engl J Med. 2014 Aug 7;371(6):497-506.
10. Angeli D, et al. Genetic predisposition to breast and ovarian cancers: How many and which genes to test? Int J Mol Sci.
11. Shiovitz S, et al. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. Ann Oncol. 2015 Jul;26(7):1291-9.
12. Evans DG, et al. Pathogenic variant detection rate varies considerably in male breast cancer families and sporadic cases: minimal additional contribution beyond BRCA2, BRCA1 and CHEK2. J Med Genet. 2024 Aug 29;61(9):853-855.
13. Rolfes M, et al. Prevalence of Cancer Predisposition Germline Variants in Male Breast Cancer Patients: Results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2022 Jul 5;14(13):3292.
14. Pritzlaff M, et al. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. Breast Cancer Res Treat. 2017 Feb;161(3):575-586.
15. Pasini B, et al. (2023). "Male breast cancer risk associated with pathogenic variants in genes other than BRCA1/2: an Italian case-control study." The Breast 69, 107-112.
16. Mudge JM, et al. GENCODE 2025: reference gene annotation for human and mouse. Nucleic Acids Res. 2025 Jan 6;53(D1):D966-D975.
17. Kuchenbaecker KB, et al. 2017. "Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers." JAMA 317(23):2402-2416.
18. Ludwig KK, et al. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. Am J Surg. 2016;212(4):660–669.
19. Shieh Y, et al. Medications for Primary Prevention of Breast Cancer. JAMA. 2020 Jul 21;324(3):291-292.

20. Alwashmi ASS, et al. Risk-benefits assessment of tamoxifen or raloxifene as chemoprevention for risk reduction of breast cancer among BRCA1 and BRCA2 carriers: a meta-analysis. Sci Rep 15, 6796 (2025).
21. Finch A, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. JAMA 2006; 296: 185–92.
22. Girolimetti G, et al. BRCA-associated ovarian cancer: From molecular genetics to risk management. BioMed Res. Int. 2014;2014:787143.
23. Mor-Hadar D, et al.; FIGO Committee on Women's Cancer. FIGO position statement on opportunistic salpingectomy as an ovarian cancer prevention strategy. Int J Gynaecol Obstet. 2024 Dec;167(3):976-980.
24. Lieske HS, et al. Oral Contraceptive Use in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Absolute Cancer Risks and Benefits, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 114, Issue 4, April 2022, Pages 540–552.
25. Turan V, et al. Association of Germline BRCA Pathogenic Variants With Diminished Ovarian Reserve: A Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. J Clin Oncol. 2021 Jun 20;39(18):2016-2024.
26. Gronwald J, et al. Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Fertil. Steril. 2016;105:781–785.
27. Kotsopoulos J, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. JAMA Oncol. 2018;4(8):1059–1065.
28. Vermeulen RFM, et al. Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingooophorectomy: systematic review of literature and guidelines, Climacteric 2019; 22:4, 352-360.
29. Marchetti C, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. Crit Rev Oncol/Hematol 2018;132:111-115.
30. Loizzi V, et al. The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows. Int J Mol Sci. 2023 Jan 1;24(1):764.
31. Grandi G, et al. (2020) 'Postmenopausal hormone therapy in BRCA gene mutation carriers: to whom and which?', Expert Opinion on Drug Safety, 19(8), pp. 1025–1030.
32. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022 Jul 1;29(7):767-794.
33. Huber D, et al. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. J Cancer Res Clin Oncol 147, 2035–2045 (2021).