



НАСЛЕДНИ РАК ДОЈКЕ

АУТОР | др сц. мед.
МИРЈАНА БРАНКОВИЋ-МАГИЋ



ДРУШТЕО
СРЕНЈЕ
ЗА
БОРЕУ
ПРОТИВЕ
РАКА



Адреса:
Симина 13, Београд, Србија


Телефони:
+381 64 1808 281
+381 63 339 580

europa.donna.serbia@outlook.com
www.europadonna.org.rs

Адреса:
Пастерова 14, Београд, Србија

Телефони:
+381 11 2656-386
+381 11 2686-244

Е-пошта:
serbca@ncrc.ac.rs



НАСЛЕДНИ РАК ДОЈКЕ

Аутор | др сц. мед.
Мирјана Бранковић-Магић

Београд
2025

Наследни рак дојке

Аутор

Др сц. мед. Мирјана Бранковић-Магић,
научни саветник

Уредник

Др сц. мед. др Ана Јовићевић

Рецензент

Др сц. Ана Кривокућа, ВНС

Издавач

Европа Дона Србија
Друштво Србије за борбу против рака

Лектура

Јелена Јанковић

Штампање брошуре подржала

Компанија AstraZeneca

Дизајн

Марко Перовић

Припрема

Валентина Димитров

Штампа

СМУК Kolibri doo, Београд

Тираж

400

ISBN

978-86-908026-0-9

Садржај

РАК ДОЈКЕ: ШТА БИ ТРЕБАЛО ДА ЗНАМО?	7
КАКО НАСТАЈЕ РАК?	8
СПОРАДИЧНИ И НАСЛЕДНИ КАНЦЕР: КАКВА ЈЕ РАЗЛИКА?	8
ШТА ЈЕ НАСЛЕДНИ КАНЦЕР?	10
Како се наслеђује склоност ка оболевању од карцинома дојке?	11
Карактеристике наследног карцинома дојке (BRCA1/2)	16
Како препознати носиоце наследне предиспозиције за карцином дојке – ко треба да се тестира?	16
ШТА ЈЕ ТО ГЕНЕТИЧКО ТЕСТИРАЊЕ?	18
Пре-тест саветовање	18
Лабораторијска детекција мутација	19
Резултати лабораторијске детекције мутација у односу на клинички значај – пост-тест саветовање	21
ШТА СЕ ПРЕПОРУЧУЈЕ ЗДРАВИМ ОСОБАМА КОД КОЈИХ ЈЕ ПОТВРЂЕНО ПРИСУСТВО ШТЕТНИХ МУТАЦИЈА КОЈЕ ПОВЕЋАВАЈУ РИЗИК ЗА ОБОЛЕВАЊЕ ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ?	24
ШТА СЕ ДЕШАВА СА ВЕЋ ОБОЛЕЛИМА ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ КОЈИ СУ НОСИОЦИ ШТЕТНИХ МУТАЦИЈА?	26
Генетичко тестирање за наследни карцином дојке	27
ВАЖНЕ ПОРУКЕ	28
Зашто је важно генетичко тестирање за наследни карцином дојке?	28
Која су ограничења генетичког тестирања за наследни карцином дојке?	28
Кућни генетички тестови – за и против	29
ЛИТЕРАТУРА	30



НАСЛЕДНИ РАК ДОЈКЕ

РАК ДОЈКЕ: ШТА БИ ТРЕБАЛО ДА ЗНАМО?

Рак дојке је најчешћи малигни тумор (канцер) код жена у свету.

Процењује се да се у Европи открије око 604.900 нових случајева годишње, а у исто време умре око 160.000 особа (2022. година). Од тога 20% свих случајева јавља се код жена узраста до 50. године живота, 33% код жена између 50. и 64. године, док се остали случајеви јављају код жена изнад 64. године.

Рак дојке је водеће малигно обољење код жена у Србији по учесталости, као и по смртности.

Годишње се открије 4489 нових случајева рака дојке у Србији, док у исто време од ове малигне болести умре 1646 особа (2022. година). Висока смртност указује на то да се у Србији ова болест још увек великим делом открива у одмаклим стадијумима.

КАКО НАСТАЈЕ РАК?

Рак настаје као последица неконтролисане деобе ћелија. У нашем телу, ћелије се стално обнављају. Гени им дају упутства како да то правилно раде. Када се деси промена у структури тих гена – то се зове мутација. Штетне промене (штетне мутације) у генима који контролишу раст и деобу ћелија доводе до немогућности таквих ћелија да функционишу исправно.

Некада су генске промене изазване спољним факторима, а некада се могу дешавати и спонтано унутар ћелија, без неког очигледног узрока.

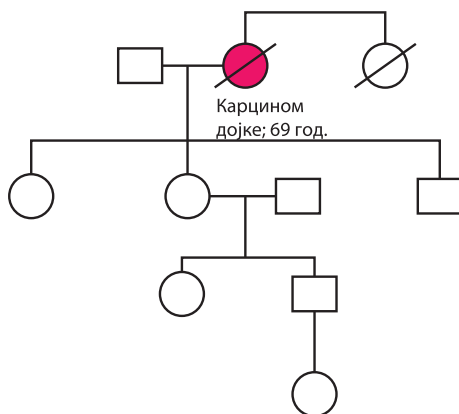
Када мутација поремети контролу раста и умирања ћелија, оне могу почети да се неконтролисано размножавају – и тако настаје рак.

СПОРАДИЧНИ И НАСЛЕДНИ КАНЦЕР: КАКВА ЈЕ РАЗЛИКА?

Већина случајева малигних тумора (канцера) настаје у одсуству значајне породичне историје и није наследна. Мутације које доводе до појаве ових канцера налазе се у самом тумору и стичу се током живота, после рођења. Промене се акумулирају у генима унутар ћелија неког органа. Ове стечене мутације дешавају се као последица спољашњих (као што су пушење, зрачење, исхрана, хемијски агенси, канцерогени вируси) или унутрашњих фактора (нпр. хормонски фактори) у ћелијама ткива и органа и не преносе се даље на децу. Овакви канцери се називају спорадичним.

Спорадични канцер карактерише појава појединачних канцера одређеног типа, као што је карцином дојке у породицама (Слика 1). Карактеристично је оболевање у каснијем животном добу, док чланови породице имају ризик за оболевање сличан или нешто

виши од оног који важи за дати канцер у општој популацији. Случајно, неке породице имају више чланова оболелих од спорадичног канцера.



Спорадични канцер

Слика 1: Родослов породице у којој се јавио спорадичан канцер.

Може се рећи да се 70–80% свих канцера дојке јавља у форми спорадичног канцера. Описује се и 15–20% породичног накупљања карцинома дојке, без праве наследне компоненте, док је свега 5–10% канцера дојке наследно (Слика 2).



Слика 2: Учесталост различитих форми канцера дојке

ШТА ЈЕ НАСЛЕДНИ КАНЦЕР?

Да бисмо разумели настанак и наслеђивање канцера, неопходно је да се подсетимо три основна појма из генетике:

- ◆ *Генетика* је наука о наслеђу која проучава како се особине кроз гене преносе са родитеља на децу. На исти начин можемо наследити и повећан ризик за неке болести – укључујући и рак.
- ◆ *Гени* су делови дезоксирибонуклеинске киселине (ДНК) унутар наших ћелија у којима се налази упутство о томе како да наше ћелије функционишу исправно.
- ◆ *Мутације* су промене у структури гена.

Иако смо рекли да се мутације које се јављају у генима ћелија ткива и органа током живота не наслеђују, неке од њих се ипак наслеђују од родитеља – то су мутације које се јављају у герминативним (полним) ћелијама. Оне су присутне у свим ћелијама тела још од рођења, и тада говоримо о наследном раку. У тим случајевима, особа наслеђује измењени ген од једног родитеља. Ген са мутацијом се још може назвати и „ризични ген за настанак канцера“. Наследну предиспозицију за канцер изазива штетна мутација у неком од гена укључених у настанак канцера. Осим штетних мутација, у тим генима могу постојати и промене – мутације које нису штетне, тзв. полиморфизми гена, који не доприносе настанку малигне болести.

- ◆ Сваки канцер настаје као последица промена (мутација) у генима.
- ◆ Као последица мутација стечених током живота у ћелијама настаје *спорадични канцер*.
- ◆ Као последица мутација у герминативним ћелијама настаје *наследни канцер*.
- ◆ Наследни канцери су ретки.

Како се наслеђује склоност ка оболевању од карцинома дојке?

Наследну предиспозицију за настанак рака дојке носе само епителни малигни тумори, тј. карциноми дојке, па се ова брошура односи само на карцином дојке.

Наслеђивање предиспозиције за настанак карцинома дојке је *моногенско*, што значи да они настају као последица наследних штетних мутација у једном појединачном гену. Склоност ка оболевању се наслеђује по Менделовим законима класичне генетике *аутозомно доминантно*, што значи да ако један од родитеља има наследну генску мутацију, деца имају 50% вероватноће да такву генску промену наследе – наследна се предиспозиција може преносити или по очевој или по мајчиној страни породичног стабла. Свако дете такође има 50% вероватноће да не наследи измењени ген – другим речима, чак и у породицама где је откривена штетна мутација која носи склоност ка оболевању од канцера, не морају је наследити сви чланови породице.

Наследни канцери се јављају у оквиру наследних канцерских синдрома – не наслеђује се општа склоност ка оболевању од малигнитета, већ се за штетне мутације у различитим групама гена везује појава групе канцера одређених анатомских локализација.

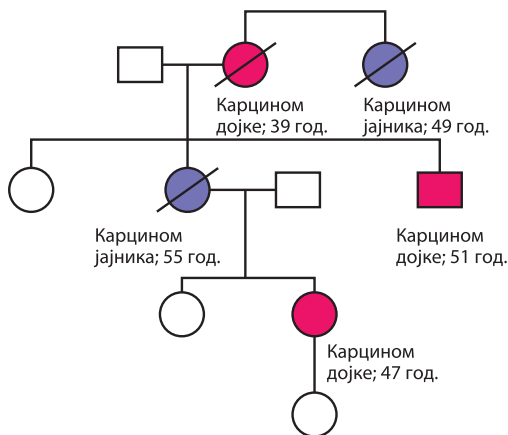
У односу на карцином дојке, најпознатији и најраспрострањенији канцерски синдром је *наследни канцерски синдром дојке или јајника*, јер је показано да штетне мутације истих гена доприносе настанку и карцинома дојке и карцинома јајника. Најчешће се у породицама комбинује присуство једног и другог карцинома, али болест може постојати и као само накупљање карцинома дојке или карцинома јајника.

Који се све канцери уливају у наследни канцерски синдром дојке и јајника? То су:

- ♦ карцином дојке,
- ♦ карцином јајника,
- ♦ карцином панкреаса,
- ♦ карцином простате.

У оквиру наследног канцерског синдрома дојке, постоје канцери који се не јављају код оба пола, као што су карцином јајника и карцином простате. Иако неко због пола није подложен овим канцерима, може бити носилац штетне мутације и пренети је на следећу генерацију.

Карцином дојке се може јављати учесталије унутар исте породице, што се означава као породично накупљање оболелих. Позитивна породична историја кроз коју се очитују генетички фактори у настанку ове болести говори нам о томе да се неки облици карцинома дојке јављају у породицама као породично накупљање оболелих у најмање две породичне генерације, са тенденцијом појаве болести у млађем животном добу (Слика 3).



Наследни канцер

Слика 3: Родослов породице у којој се јавио наследни канцер.

Особе које имају сроднике оболеле од карцинома дојке имају већи ризик од оног који важи у општој популацији – женске особе које имају женског оболелог сродника првог наследног реда (сестра, мајка, ћерка) повећавају ризик за оболевање до два пута у односу за ризик који важи у општој популацији.

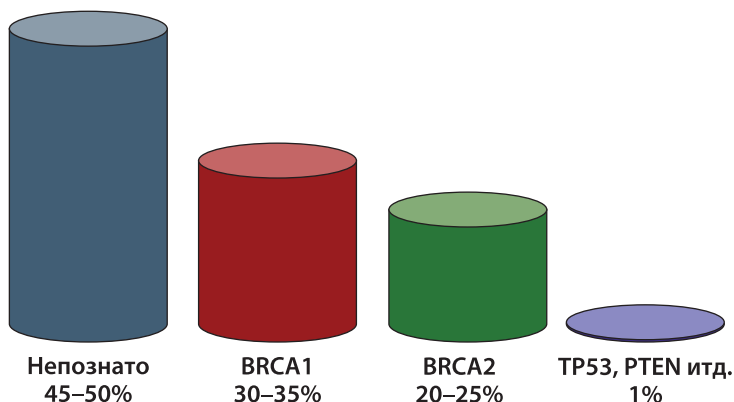
Наследну предиспозицију за карцином дојке изазивају герминативне мутације (мутације у полним ћелијама) унутар појединачних гена који носе високи ризик за оболевање као што су *BRCA1* и *BRCA2*, *PALB2* (наследни канцерски синдром дојке и/или јајника), *TP53* (Ли–Фрауменијев синдром), *PTEN* (Ковденов синдром) итд.

Штетне мутације у *TP53* гену су повезане са настанком Ли–Фрауменијевог синдрома (LFS), који се карактерише појавом читавог спектра канцера у дечјем узрасту и у млађем животном добу (саркоми меких ткива, леукемије, адренкортикални тумори, пременопаузални карцином дојке, тумори мозга). Овај синдром је редак, удео у наследној предиспозицији за карцином дојке износи испод 1%. За генетичко тестирање везано за Ли–Фрауменијев синдром важе посебни критеријуми, који обухватају појаву свих наведених канцера. У односу на карцином дојке, ризик за оболевање је изразито висок, виши од 60%, и карактерише га појава болести код веома младих особа – један од критеријума за LFS је појава карцинома дојке до 31. године живота.

Мутације у *PTEN* гену се повезују са настанком Ковденовог синдрома. У оквиру овог синдрома постоји и повећани ризик за настанак канцера. Процењени животни ризик за оболевање од карцинома дојке код жена са овим синдромом износи 25%–50%.

Наследни канцерски синдром дојке и јајника је најчешћи канцерски синдром у оквиру ког се јавља наследни карцином дојке. Овај синдром се највећим делом, али не искључиво, повезује са појавом штетних мутација у *BRCA1/2* генима. Када се посматра

заступљеност *BRCA1/2* мутација у целокупном корпусу наследне предиспозиције за карцином дојке, сматра се да је удео *BRCA1* штетних мутација 30–35%, *BRCA2* мутација 20–25%, док је удео других познатих гена око 1%. Засад, удео од око 45% непокривен је мутацијама познатих гена, па се може рећи да је узрок настанка наследне предиспозиције у скоро половини случајева још увек непознат (Слика 4).



Слика 4: Удео штетних мутација у различитим генима у настанку наследне предиспозиције за карцином дојке

Ради што тачнијег дефинисања наследне предиспозиције за карцином дојке, уведен је полигени модел. За откривање наследне предиспозиције за карцином дојке се препоручује панелно (мултигенско) герминативно тестирање које у себе укључује гене високог (*BRCA1/2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11*), али и гене умереног ризика од оболевања (*ATM*, *CHEK2*).

Са штетним мутацијама у *BRCA1/2* генима може се повезати и појава наследног облика карцинома панкреаса, меланома, карцинома простате код мушкараца. У оквиру наследног канцерског синдрома дојке јавља се и мушки карцином дојке. Мушки карцином дојке повезан је са присуством штетних мутација у *BRCA1/2* и *PALB2* гену са животним ризиком до 7%.

Особе које носе штетне наследне мутације не морају обавезно да оболе од канцера, али је њихов ризик за оболевање током живота знатно већи од просечног. Жена са мутацијом *BRCA1* или *BRCA2* има изразиту вероватноћу (7 од 10) да добије рак дојке до 80. године. На овај ризик утиче и број других чланова породице који имају рак дојке (повећава се ако је више чланова породице погођено болешћу). Вероватније је и да ће оне оболети у ранијем животном добу, као и да ће оболети од мултиплих примарних тумора. Ризици за оболевање од карцинома дојке могу бити високи, као што је то случај код жена које су носиоци мутација у *BRCA1* гену: животни ризик за карцином дојке је 60–72%, за обострани карцином дојке око 30–40% након 20 година по дијагнози једностраног карцинома дојке, а за карцином јајника 39–58%, док су ризици повезани са *BRCA2* мутацијама нешто нижи: 55–69% за карцином дојке, за обострани карцином дојке након 20 година од појаве једностраног карцинома дојке 25%, а за карцином јајника 13–29%. Штетне мутације у *PALB2* гену носе високи ризик од оболевања (35–58%), док штетне мутације у *CHEK2* (животни ризик око 37%) и *ATM* гену (до 40%) носе умерени ризик за оболевање од карцинома дојке.

Наследни облик карцинома дојке је ретко обољење, обухвата свега 5–10% свих оболелих од карцинома дојке.

Склоност ка оболевању од карцинома дојке се наслеђује од родитеља – може се наследити или од мајке или од оца. Уколико један од родитеља носи штетну мутацију, потомство има 50% вероватноће да је наследи.

Карактеристике наследног карцинома дојке (BRCA1/2)

Карцином дојке:	BRCA1 штетна мутација	BRCA2 штетна мутација
Хистолошки тип	Инвазивни дуктални (око 75%) Атипични медуларни (око 10%)	Инвазивни дуктални (око 75%) Атипични медуларни (<10%) Лобуларни (до 10%)
Хистолошки градус	Већином висок (градус III)	Најчешће градуса II
Естроген рецептор позитивни карцином дојке	Не тако чест (око 15%)	Сличан спорадичном (око 64%)
Троструко негативни карцином дојке	Чест (око 66%)	14–35%
Дуктални карцином in situ (DCIS)	Редак	Чест

Може се рећи да су *BRCA2* зависни карциноми дојке слични спорадичним, док *BRCA1* тумори имају карактеристике које могу указивати на агресивни ток болести.

Како препознати носиоце наследне предиспозиције за карцином дојке – ко треба да се тестира?

Препознавање особа под ризиком за наследну форму болести подразумева накупљање оболелих у породицама, са исте стране породичног стабла и у млађем животном добу, што посебно важи за карцином дојке.

У односу на позитивну породичну историју, карактеристична је појава малигне болести код више генерација у једној породици. На наследну предиспозицију указује и појава више тумора код исте особе, као и појава карцинома дојке код изразито младих особа, чак и без позитивне породичне историје. Критеријуми за

препознавање наследне предиспозиције су следећи:

- ◆ код неког из ваше породице је откривана штетна мутација;
- ◆ лична историја карцинома дојке/јајника, удружена са више случајева истих малигнитета међу блиским члановима породице (укључујући бар један случај дијагностикован пре 50. године). Евентуално присуство карцинома панкреаса или простате у породици;
- ◆ дијагностикован вам је карцином дојке до 40. године живота (услов за тестирање у Србији);
- ◆ у вашој породици је детектован мушки карцином дојке;
- ◆ појава више случајева карцинома дојке са исте стране породичног стабла у више генерација у породици;
- ◆ код вас или код неке ваше рођаке откривен је обострани (билатерални) карцином дојке;
- ◆ порекло од Ашкенази Јевреја (Ашкенази Јевреји представљају популацију под ризиком за наследни карцином дојке, јер имају већу учесталост *BRCA1* и *BRCA2* мутација него остале етничке групе).

Како да знате да ли имате наследни ризик?

Важно је погледати породичну историју – да ли је неко од најближих рођака (родитељи, браћа, сестре, деца) имао рак, које врсте и у ком узрасту. Не значи да ћете и ви обавезно оболети од карцинома дојке уколико је и ваша рођака оболела од ове болести. У таквим случајевима препоручује се генетичко саветовање.

ШТА ЈЕ ТО ГЕНЕТИЧКО ТЕСТИРАЊЕ?

Генетичко тестирање је сложени процес који укључује више корака – пре-тест саветовање, одабир и извођење лабораторијског теста и пост-тест саветовање. Генетичко тестирање високоризичних породица отпочиње са оболелим чланом породице (карцином дојке, карцином јајника), док се отпочињање тестирања са здравом особом спроводи само у случајевима када оболели чланови породице нису доступни за тестирање.

Пре-тест саветовање

Први корак је пре-тест саветовање. То је разговор са стручњаком (генетичарем), који ће помоћи да се прикупи лична и породична историја болести и објасни да ли постоји потреба за генетичким тестирањем.

Уколико сте кандидат за тестирање наследне предиспозиције, шта добијате генетичким тестирањем?

Ако сте оболели од карцинома дојке, генетичко тестирање ће помоћи вашем лекару да дефинише препоруке за одговарајући приступ лечењу.

Ако сте здрави, из породице у којој се јавља накупљање оболелих, генетичко тестирање ће вам помоћи да схватите ваш ризик за оболевање и да разумете кораке које је могуће предузети да смањите тај ризик.

Процену о неопходности генетичког тестирања, као и који су то гени у чијој структури треба тражити промене, тј. мутације, треба да врши генетичар, а не сâм пацијент. Веома често пацијенткиње са карциномом дојке одлучују да се тестирају само на присуство штетних мутација у *BRCA1/2* генима. У случају негативног резул-

тата, не може се искључити присуство штетних мутација у другим генима за које се данас зна да могу допринети настанку наследне предиспозиције за карцином дојке.

Процена потребе за генетичким тестирањем врши се током корака пре-тест саветовања, које се обавља у високоспецијализованим установама терцијарне здравствене заштите, уз употребу анализе родослова и статистичких модела који процењују вероватноћу постојања штетних мутација, пре свега у *BRCA1/2* генима код здравих и оболелих особа (BRCA^{PRO}), али и уз *BRCA1/2*, као и у *PALB2*, *CHEK2* и *ATM* генима (BOADICEA), само код већ оболелих.

Први корак је пре-тест саветовање. Саветовање је добровољно. Можете одлучити да урадите генетичко тестирање, али и не морате – одлука је увек на вама.

Током пре-тест саветовања, уколико особа задовољава критеријуме за тестирање и ради се тест, нуди се објашњење шта резултат може да значи. Такође, уколико пристаје на тестирање, даје писмену сагласност за генетичко тестирање (тзв. Информисани пристанак).

Лабораторијска детекција мутација

Други корак је лабораторијска детекција герминативних мутација, која подразумева и избор теста (Слика 5).

Тестирање се врши из узорка периферне крви, букалне слузокоже, пљувачке итд.:

- ◆ Најчешће се врши панелно (мултигенско) тестирање мето-



Слика 5: Лабораторијско извођење генетичког теста подразумева анализу ДНК

дом NGS-a (next generation sequencing – секвенцирање нове генерације). Панел укључује гене високог и умереног ризика за оболевање. У случају да се тестира прва особа из породице под ризиком за наследну болест, препоручује се мултигенско тестирање.

- ♦ Ако се ради о мултигенском тестирању, тестира се панел састављен од *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53* гена. Панели се редовно ажурирају у зависности од нових сазнања у овој области.
- ♦ Неопходно је да се врши процена присуства штетних мутација у целим генима (нпр. *BRCA1/2*), с обзиром на то да не постоји накопљање мутација у појединим регионима гена, већ се мутације могу наћи било где у овим генима.
- ♦ Уколико је у породици већ детектована штетна мутација, крвни сродници се тестирају само на присуство те већ доказане штетне мутације (Сангерово секвенцирање).

Резултати лабораторијске детекције мутација у односу на клинички значај – пост-тест саветовање

Пронађене мутације приликом генетичког тестирања могу се груписати на следећи начин:

- ◆ штетна мутација,
- ◆ вероватно штетна мутација,
- ◆ мутација непознатог значаја (VUS),
- ◆ мутација вероватно није штетна (вероватно је бенигна),
- ◆ мутација није штетна (бенигна).

Тумачење резултата генетичког тестирања је комплексно. Резултати се тумаче и о њима се дискутује с пацијенткињама током процеса пост-тест саветовања. У односу на клинички значај, добијени резултат тестирања може бити позитиван (пронађена штетна или вероватно штетна мутација), негативан (није пронађена штетна или је пронађена бенигна мутација) или резултат непознатог клиничког значаја (*VUS – variant of unknown significance*). Што више гена који доприносе настанку наследне предиспозиције анализирамо за процену присуства штетних мутација, утолико расте и број резултата непознатог клиничког значаја. У случају детектоване мутације непознатог клиничког значаја, ради се о генској промени за коју још увек не постоји довољно доказа о њеној штетности. Овакав налаз посебно оптерећује процес генетичког тестирања, а пре свега пост-тест саветовања, зато што се мере за смањење ризика могу саветовати само особама код којих је детектовано присуство штетне мутације.

Посебно је питање тумачења негативног резултата тестирања. Негативни резултат тестирања може бити добијен у породици у којој је већ детектована штетна мутација, па се крвни сродник тестирао на ту већ познату мутацију. То је прави негативни

результат. Међутим, негативни резултат може бити добијен и током тестирања породице у којој нису детектоване штетне мутације, а по свим критеријумима та породица и члан који се тестирао јесу под ризиком за наследни канцер. Такав резултат је неинформативан, јер може бити последица недовољно широког панела гена који су тестирани, а не може се занемарити могућност да је наследни канцер у тој породици можда везан за штетну мутацију у до сада непознатим генима.

Како изгледа генетичко тестирање?

Генетичко тестирање високоризичних породица отпочиње с оболелим чланом породице. Отпочињање тестирања са здравом особом спроводи се само у случајевима када оболели чланови породице нису доступни за тестирање.

Тестирање се ради из узорка крви или пљувачке. У лабораторији се анализирају одређени гени који су повезани с повећаним ризиком за канцер. На пример, *BRCA1* и *BRCA2* су гени повезани са наследним раком дојке и јајника.

Резултати могу показати да:

- ◆ Имате мутацију – и тада можете добити савете за даље праћење или смањење ризика од оболевања.
- ◆ Немате мутацију – и то доноси олакшање, али не искључује у потпуности ризик.
- ◆ Резултат је нејасан (мутација непознатог значаја) – тада се прате нова научна сазнања или тестирају други чланови породице.

Особе које носе наследне мутације не морају обавезно да оболе од канцера, али је њихов ризик за оболевање током живота знатно виши од просечног. Вероватноћа да особа која носи наследну мутацију оболи од канцера зависи од више фактора, као што је, на пример, тип наслеђене генске промене, али и од егзогених фактора, као што су начин исхране, начин живота и изложеност штетним факторима средине. И ендогени фактори (фактори раста, хормони) могу допринети повећању ризика за оболевање.

Да ли детектована наследна штетна мутација значи да ћете сигурно добити рак?

Не. То само значи да имате већи ризик за оболевање него што је то ризик у општој популацији. Неки људи с наследном мутацијом никада не оболе, али свакако преносе наследну штетну мутацију на потомство. Важно је и да знају за постојање већег ризика – јер тада могу да прате своје здравље пажљивије и да предузимају одређене превентивне кораке.

Ако знате да имате повећан ризик, можете да:

- ◆ редовно одлазите на прегледе и тако рано откријете евентуалне промене, тј. почетне знаке болести;
- ◆ размислите о превентивним мерама;
- ◆ помогнете и другим члановима породице да сазнају који је њихов ризик.

ШТА СЕ ПРЕПОРУЧУЈЕ ЗДРАВИМ ОСОБАМА КОД КОЈИХ ЈЕ ПОТВРЂЕНО ПРИСУСТВО ШТЕТНИХ МУТАЦИЈА КОЈЕ ПОВЕЋАВАЈУ РИЗИК ЗА ОБОЛЕВАЊЕ ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ?

Налаз штетне мутације у породици указује на потребу тестирања крвних сродника. Пост-тест саветовање је посебно важно за особе код којих су идентификоване штетне мутације. Резултати се анализирају у мултидисциплинарном тиму који препоручује носиоцима штетних мутација даље мере. Ове мере код здравих носилаца штетних мутација подразумевају одговарајуће клиничко праћење (клинички и радиолошки преглед – магнетна резонанца – МРИ дојки и мамографија), које дозвољава да се болест открије у почетној фази, када је излечива, али не смањују ризик од оболевања (Слика 6). У зависности од тога да ли се ради о штетним мутацијама гена који носе високи ризик за оболевање или умерени ризик, разликује се и старосни узраст за отпочињање клиничких и радиолошких прегледа; нпр. за *BRCA1/2* мутације МРИ прегледи се препоручују од 25. године живота, *TP53* изнад 20. године живота, МРИ прегледи се код носилаца *CHEK2* и *ATM* штетних мутација препоручују 35–40. године живота. На године у којима треба да отпочне праћење здравих носилаца штетних мутација утиче и породична историја.

Мере које смањују ризик од оболевања подразумевају пре свега промену начина живота: смањење телесне тежине, физичку активност и престанак конзумирања алкохола. На пример, губитак телесне тежине за најмање 4,5 кг код жена узраста 18–30 година које су носиоци *BRCA1* мутације смањује

појаву карцинома дојке касније, у животном добу између 30. и 40. године.



Слика 6: Мамографски преглед дојке

Примена лекова који се иначе користе у ендокриној терапији већ успостављеног карцинома дојке (тамоксифен, инхибитори ароматазе) за смањење ризика од оболевања још увек није рутинска. Код носилаца *BRCA1/2* мутација са једностраним карциномом дојке употреба тамоксифена редукује ризик за настанак билатералног (обостраног) карцинома дојке 45–60%. Методе превентивне хирургије су показале највећи степен смањења ризика за оболевање (обострана мастектомија – одстрањивање дојки – за око 90%). Препоруке за хируршко смањење ризика односе се само на особе са потврђеним штетним или вероватно штетним мутацијама у генима *BRCA1/2*. За гене чије мутације носе високи ризик од оболевања, као што су *TP53, PTEN, STK11, CDH1, PALB2*, код здравих носилаца штетних

мутација такође треба размотрити превентивну хирургију.

Друга хируршка опција би могла бити обострано уклањање јајника, који су главни извор естрогена у телу код пременопаузалних жена. Овом методом се смањује ризик за оболевање од карцинома јајника за носиоце штетне *BRCA* мутације.

Иако операција може смањити ризик од рака дојке, ризик се не може потпуно елиминисати. Свака од ових хируршких интервенција може имати и нежељене ефекте. Зато је веома важно да се пацијенткиња која разматра могућности за смањење ризика од оболевања добро информира о могућим опцијама и саветује са мултидисциплинарним тимом у оквиру пост-тест саветовања (генетичар, онколошки хирург, пластични хирург, медицински онколог, радиолог, психолог).

ШТА СЕ ДЕШАВА СА ВЕЋ ОБОЛЕЛИМА ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ КОЈИ СУ НОСИОЦИ ШТЕТНИХ МУТАЦИЈА?

Код већ оболелих од једностраног карцинома дојке треба размотрити ризике од појаве карцинома на другој дојци, као и од појаве карцинома јајника. Пацијенткиње се, у случају да носе штетне *BRCA* мутације, као и оне особе које су здраве, могу одлучити за одговарајућа клиничка и радиолошка праћења или за методе превентивне хирургије. Посебно је питање контралатералне мастектомије код пацијенткиња са једностраним карциномом дојке (одстрањивање супротне дојке која није захваћена болешћу). У случају присуства штетних мутација, пацијенткињама које нису урадиле обострану мастектомију на почетку лечења може се саветовати да размотре уклањање здраве дојке, јер носиоци *BRCA 1/2* мутација имају већи ризик за појаву карцинома на другој дојци у односу на пацијенткиње

које не носе штетне мутације. Десетогодишњи кумулативни ризик за појаву карцинома на другој дојци износио је 21,1% за носиоце *BRCA1*, 10,8% за *BRCA2* мутације, у поређењу са 5,1% код пацијенткиња без присуства штетних мутација. У сваком случају, пацијенткиње које се подвргавају превентивној мастектомији друге дојке треба да прођу саветовање код психолога и онколошког хирурга, као и да буду упознате са краткотрајним и дуготрајним ефектима контралатералне превентивне мастектомије.

Генетичко тестирање за наследни карцином дојке

- ◆ Код оболелих од карцинома дојке могуће је смањити ризик од настанка секундарних малигнитета.
- ◆ Код здравих носилаца штетних мутација могуће је смањити ризик од оболевања.
- ◆ Детекција штетних *BRCA* мутација код пацијенткиња са карциномом дојке омогућава и увођење посебних опција у лечење ових пацијенткиња – примену циљане терапије PARP инхибиторима. Показано је да код пацијенткиња са раним карциномом дојке (HER-2 негативни) са високим ризиком за поновно јављање болести, које су имале *BRCA* штетне мутације, додавање PARP инхибитора олапариба по завршетку предвиђеног лечења доводи до значајно дужег времена без поновног јављања болести, као и значајно продужене дужине живота. Због ових података који указују на важност статуса *BRCA* гена за лечење карцинома дојке, као и због података да око 5% неселектованих случајева карцинома дојке може носити *BRCA* мутације, вероватно ће се макар сви оболели од карцинома дојке са високим ризиком за поновно јављање болести тестирати на присуство штетних *BRCA* мутација. Показано је и да су PARP инхибитори олапариб и талазопариб ефи-

касни у лечењу HER-2 негативног метастатског карцинома дојке код пацијенткиња са *BRCA* мутацијама.

ВАЖНЕ ПОРУКЕ

Зашто је важно генетичко тестирање за наследни карцином дојке?

- ◆ Идентификује здраве и оболеле особе са повећаним ризиком за оболевање из породица с позитивном породичном историјом.
- ◆ Код оболелих од карцинома дојке процењује се ризик од настанка других малигнитета (јајник, панкреас).
- ◆ Код здравих носилаца штетних мутација могуће је кроз контролне прегледе болест уочити у почетном стадијуму, када је излечива, а могуће је и смањити ризик од оболевања.
- ◆ Генетичко тестирање наследне предиспозиције међу оболелима од карцинома дојке (рани или метастатски карцином дојке) омогућава препознавање кандидата за циљану терапију помоћу PARP инхибитора. За увођење ове терапије, сем детекције штетне мутације, неопходно је да пацијенткиња испуни и клиничке услове за ову терапију, о чему је неопходно да се саветује са својим медијалним онкологом.

Која су ограничења генетичког тестирања за наследни карцином дојке?

- ◆ Око 10% генских тестова се завршава без јасног увида у наследну болест, већ се као резултат може појавити и генетичка варијанта непознатог значаја, што значи да у садашњем моменту немамо довољно података да би таква генска промена могла да буде разврстана у штетну или

бенигну мутацију. Мере за смањење ризика се могу применити само у случају детектоване штетне мутације, тако да пацијенткиње са овим налазом могу да се подвргну адекватном клиничком праћењу, и да у одређеним временским интервалима контактирају са лабораторијом и прате евентуалне промене у категоризацији таквих варијанти. Ово може да утиче на повећану забринутост за здравље и стрес.

- ◆ Једини прави негативан резултат тестирања се односи на особе код којих није откривена породична штетна мутација.
- ◆ Резултати генетичког теста могу указати на неопходност тестирања крвних сродника, па је питање да ли особа која се тестирала жели да подели резултате свог теста са породицом, као и да ли остали чланови породице желе да прихвате информацију и да се тестирају.
- ◆ Због комплексности резултата генетичког тестирања, нарочито је изражена могућност погрешне интерпретације генских анализа.

Кућни генетички тестови – за и против

- ◆ Ови се тестови нуде директно потенцијалним корисницима.
- ◆ Не постоји одговарајуће пре-тест саветовање – ови тестови не узимају у обзир породичну историју.
- ◆ Резултати могу бити нетачни или не морају дати комплетне одговоре које обећавају произвођачи тестова.
- ◆ Чак и у случајевима када се нуди пост-тест саветовање, допушта се ограничена могућност да се о резултату дискутује и да се резултат генетичког тестирања и разуме.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society: cancer.org|1.800.227.2345
2. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny* 2015; 14(3): 196-202.
3. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017; 317(23):2402-2416.
4. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Genetic/Familial high risk assessment. Breast, Ovarian and Pancreatic. NCCN.org, version 3. 2025.
5. Sessa C, Balmana J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023; 34(1):33-47.
6. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384:2394-2405.
7. Бранковић Магић М. Наслеђе и рак. Брошура за пацијенте. Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, 2015.
8. NCCN guidelines for patients: Genetic testing for hereditary breast, ovarian, pancreatic and prostate cancers. National Comprehensive Cancer Network Foundation, 2025.

CIP - Каталогизација у публикацији Народна библиотека Србије, Београд

618.19-006.4-084:575

БРАНКОВИЋ-Магић, Мирјана, 1954-
Наследни рак дојке / Мирјана Бранковић-Магић. - Београд : Европа Дона
Србија : Друштво Србије за борбу против рака, 2025 (Београд : СМУК Kolibri).
- 30 стр. : илустр. ; 21 cm

Тираж 400. - Библиографија: стр. 30.

ISBN 978-86-908026-0-9 (ЕДС)

а) Дојка -- Рак -- Спречавање б) Рак -- Спречавање -- Генетски аспект

COBISS.SR-ID 177928713



РАК ПЛУЋА

Др Јелена Спасић
Др Дејан Стојиљковић



РАК ДЕБЕЛОГ ЦРЕВА

Др Срђан Николић
Др Влада Николић



ТУМОРИ МОЗГА

Др Росанда Илић
Др Александар Степановић



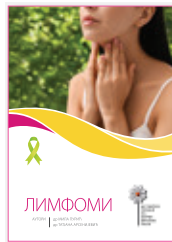
РАК ПРОСТАТЕ

Др Нада Бабовић
Др Весна Станковић



МЕЛАНОМ

Др Сузана Матковић
Др Иван Марковић



ЛИМФОМИ

Др Мила Пурић
Др Татјана Арсенијевић



РАК ГРКЉАНА

Др Наташа Јовановић Корда
Др Тамара Урсловић



ЗРАЧНА ТЕРАПИЈА КОД ДЕЦЕ

Др Јелена Бокун
Др Марина Никитовић



РЕТКИ ТУМОРИ

Др Душан Ристић
Др Јелена Димитријевић



НАСЛЕДНИ РАК ДОЈКЕ

др сц. мед.
Мирјана Бранковић-Магић