OBRAVNAVA DEDNEGA RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Janja Ocvirk

Povzetek. Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je druga najpogostejša oblika raka v populaciji obeh spolov skupaj. Njegova incidenca še vedno narašča, tako da je bilo v Sloveniji v letu 2009 odkritih 1568 novih primerov. Nekoliko pogostejši je pri moških kot pri ženskah. Več kot 2/3 bolnikov je starejših od 65 let. Običajno – v okrog 60 % primerov – nastane sporadično, kar pomeni, da v družinski anamnezi zbolelega ni drugih primerov tega raka. Pri 30–35 % primerov pa je v več generacijah zbolelo za tem rakom več sorodnikov; pravimo, da gre za družinskega raka. Ko pa se rak (v 5–10 % primerov) pojavi zaradi mutacij, ki se dedujejo, gre za dednega raka debelega črevesa in danke. Bolniki z dednimi oblikami RDČD so mlajši, zbolijo okoli 10–20 let prej kot drugi, njihova bolezen pa je tudi agresivnejša. Nosilci mutacije so bolj ogroženi z RDČD kot tisti, ki te mutacije nimajo. Ne zbolijo vsi nosilci, ker pa je kombinacij mutacij več in je tudi njihovo dedovanje dokaj kompleksno, razlikujemo več sindromov dednega RDČD. Med njimi sta daleč najpogostejša dedni nepolipozni RDČD, imenovan tudi Lynchov sindrom, in družinska adenomatozna polipoza. Bolnike z dednimi oblikami je treba prepoznati, jim omogočiti genetsko svetovanje in jih multidisciplinarno obravnavati s priporočenimi pregledi in zdravljenjem.

UVOD

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je druga najpogostejša oblika raka v populaciji obeh spolov skupaj, takoj za kožnim nemelanomskim rakom. Njegova incidenca še vedno narašča, tako da je bilo v Sloveniji v letu 2009 odkritih 1568 novih primerov. Nekoliko pogostejši je pri moških (932 novih bolnikov) kot pri ženskah (636). Več kot 2/3 zbolelih je starejših od 65 let (1). Običajno nastane sporadično, kar pomeni da zbolijo eden v družini, v družinski anamnezi tega raka ni; tovrstnih primerov je okoli 60 %. Pri 30–35 % primerov je v več generacijah družine več bolnikov; govorimo o družinskem raku. V 5–10 % RDČD nastane zaradi mutacij, ki se dedujejo; gre za dednega raka debelega črevesa in danke.

Znaki RDČD so neznačilni, nekateri bolniki nimajo nobenih težav, drugi lahko tožijo zaradi bolečin v trebuhu, napenjanja, vetrov, minimalnih sprememb v iztrebljanju, krvi v blatu, slabosti. Večina teh znakov je povezanih tudi z drugimi boleznimi, kot so razjede na želodcu, žolčni kamni, hemoroidi, reakcije na hrano, zaradi česar veliko ljudi ne gre na pregled k zdravniku. Drugi bolezenski znaki so odvisni od lege tumorja v črevesa. Tumorji desne strani debelega črevesa lahko povzročajo krče v trebuhu, izgubo telesne teže, tipno tumorsko maso na desni strani trebuha, izguba krvi povzroča slabokrvnost in z njo povezane klinične znake, kot so utrujenost, vrtoglavica, šumenje v ušesih. Tumorji leve strani črevesa pa lahko povzročajo krče ali tope bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, izmenjavo zaprtja in drisk.

Lahko se pojavljajo tudi občasne krvavitve iz črevesa. Tumorji, ki vzniknejo v danki, dajejo občutek polne danke, pojavljajo se krvavitve iz danke in spremembe v premeru iztrebka, ki je tanjši. Glede na neznačilnost simptomov, ki so seveda enaki pri sporadičnih in dednih oblikah, smo tovrstne rake odkrivali velikokrat v napredovali obliki. Da bi to izboljšali, je bi uveden presejalni program Svit, namenjen populaciji od 50–69 let, za paciente z dedno obliko RDČD pa imamo genetsko svetovanje.

Številne raziskave potrjujejo, da je rak debelega črevesa in danke posledica kombinacije medsebojnega delovanja dednih dejavnikov in vplivov okolja. Verjetnost, da bi zboleli za rakom debelega črevesa in danke, dokazano večajo starost, vplivi okolja in nezdravo življenje (nezdrava in čezmerna prehrana, uživanje alkohola, kajenje, telesna neaktivnost), črevesni polipi, kronične vnetne črevesne bolezni (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), poprejšnji raki debelega črevesa in danke ter dedna obremenjenost. So družine, kjer skozi več generacij zbolijo posamezniki za RDČD, kar pomeni, da gre za družinskega RDČD. Ljudje, ki izhajajo iz takih družin, so nekoliko bolj ogroženi s tem rakom kot tisti, ki nimajo sorodnikov, ki so že zboleli za RDČD. Starost, v kateri zbolijo, pa je enaka – običajno po 60. letu (1, 2).

Družine, v katerih se RDČD pojavlja v vseh generacijah, so obremenjene z dednim rakom debelega črevesa in danke. Člani zbolevali mlajši, v zgodnji odrasli dobi, oziroma vsaj 10–20 let prej kot drugi ljudje s tem rakom (2, 3).

DEDNI RAKI DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Dedni RDČD nastane zaradi mutacij, ki se dedujejo. Ljudje, ki so nosilci mutacije, so bolj ogroženi z RDČD kot tisti, ki te mutacije nimajo. Ne zbolijo vsi nosilci mutacij, ker pa je kombinacij mutacij več in je tudi njihovo dedovanje dokaj kompleksno, razlikujemo več sindromov dednega RDČD. Med njimi sta daleč najpogostejša dedni nepolipozni RDČD, imenovan tudi Lynchev sindrom, in družinska adenomatozna polipoza.

Dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke – Lynchev sindrom

Lynchev sindrom je najpogostejša oblika dednega RDČD. Njegov delež med vsemi primeri RDČD znaša 1–3 %. Sindrom se prenaša avtosomsko dominantno. Povezan je z mutacijami popravila napak pri podvajanju DNA (MMR), na genih MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2. Nosilci mutacij so bolj ogroženi z RDČD (za 30–70 %), rakom endometrija (za 30–60 %) in drugimi tumorji prebavil (za 5–15 %). Povprečno zbolevali med 40. in 60. letom. Nosilci mutacije gena MLH1 zbolevali najmlajši. Okvara MSH2 pomeni tudi večjo ogroženost z drugimi vrstami raka prebavil, okvara MSH6 z rakom endometrija, okvaro PMS2 pa spremlja manjša ogroženost z RDČD in

endometrija kot druge mutacije. Približno 80 % mutacij je v genih MLH1 in MSH2, 10–12 % v genu MSH6, v PMS2 pa 2–3 %. Ker so simptomi in znaki RDČD nespecifični, so izdelali merila, ki pomagajo prepoznati pacienta z dednim nepolipoznim kolorektalnim rakom (ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*, HNPCC) in ga napotiti na genetsko svetovanje (2, 3). Uporabljamo dvojje merili: Amsterdamska (4) in revidirane Smernice Bethesda (5, 6).

Po **Amsterdamskih merilih I** ima pacient dednega RDČD, če imajo RDČD vsaj trije sorodniki in so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

- eden od zbolelih mora biti sorodnik v prvem kolenu,
- prizadeti morata biti vsaj dveh zaporedni generaciji,
- vsaj en sorodnik je za RDČD zbolel pred 50. letom starosti,
- treba je izključiti družinsko adenomatozno polipozo,
- tumor mora biti histološko potrjen.

Amsterdamska merila II obsegajo vsa merila iz skupine I, poleg njih pa upoštevajo še primere drugih, povezanih rakov: rak endometrija, tankega črevesa, sečevoda, ledvic ali medenice.

Revidirane smernice Bethesda (5, 6) določajo, kdaj je treba v tumorju pacienta z RDČD iskati mikrosatelitsko nestabilnost (ang. *microsatellite instability*, MSI). Izpolnjen mora biti vsaj eden od naslednjih pogojev:

- če je bolnik z RDČD mlajši od 50 let,
- če ima bolnik (ne glede na njegovo starost) poleg RDČD sinhrono ali metahrono kakšen drug tumor, ki je v sklopu Lynchevega sindroma,
- če je bolnik z RDČD mlajši od 60 let in ima tumor z visoko MSI,
- če ima človek z RDČD najmanj enega sorodnika z RDČD ali kakim drugim tumorjem, povezanim z Lynchevim sindromom, in je ta sorodnik zbolel pred 50. letom starosti,
- če ima bolnik z RDČD med sorodniki vsaj dva, ki sta ne – ne glede na starost ob diagnozi – zbolela za katerim koli tumorjem v sklopu Lynchevega sindroma.

Najboljše je, če se gensko testiranje mutacij na genih MMR opravi najprej pri najmlajšem družinskem članu, ki je zbolel za RDČD, nato pa še pri ostalih članih družine (7).

Sledenje bolnikov

Ker bolnike z Lynchevim sindromom bolj ogroža RDČD, ki tudi hitreje napreduje, so napravili priporočila za zdravstveno skrb za to populacijo: kolonoskopije v 3-letnih intervalih, ki lahko zmanjšajo pojav RDČD in z njim povezano umrljivost, naj se začnejo v starosti 20–25 let. Zgornje starostne

omejitve ni, kolonoskopije naj se ponavljajo v odvisnosti od zdravstvenega stanja. Za preprečevanje raka endometrija in raka jajčnikov naj pacientke hodijo na redne letne ginekološke preglede, ko dosežejo starost 30–35 let, na ultrasonografijo trebuha in določitev antigena Ca-125. Nadzorovanje drugih rakov, povezanih z Lynchevim sindromom, je težje. Temelji na družinski anamnezi in lahko vključuje zgornjo endoskopijo in ultrasonografijo trebuha, analizo urina s citologijo vsako ali vsako drugo leto, ko dosežejo starost od 30–35 let (7).

Kemopreventiva

Nedavna randomizirana raziskava, v kateri so v skupini bolnikov z Lynchevim sindromom primerjali učinek aspirina s placebom, je pokazala, da jemanje aspirina ne zmanjša pojavnosti adenomov ali RDČD (8). Kemopreventive ne priporočajo (4, 8).

Profilaktični kirurški posegi

Podatkov, da je profilaktična kolektomija pri zdravih nosilcih mutacij uspešna, ni in je zato ne priporočajo (4).

Retrospektivna opazovalna raziskava je pokazala, da profilaktična odstranitev maternice in/ali dvostranska salpingoooforektomija prepreči ginekološke rake pri ženskah z Lynchevim sindromom; v skupini, ki profilaktične operacije niso bile deležne, je bila incidenca raka endometrija 33-odstotna, incidenca raka jajčnikov pa 5-odstotna. Profilaktično ginekološko operacijo priporočajo ženskam, nosilkam mutacij, po 35. letu oziroma po končani rodni dobi (7).

Družinski sindrom X raka debelega črevesa in danke

Pri osebah s tem sindromom so izpolnjeni pogoji *Amsterdam I*, nimajo pomanjkljivosti MMR ali celo nimajo MMR-genske napake. So bolj ogroženi z RDČD, vendar pa ne z drugimi oblikami raka. Priporočajo jim kolonoskopijo v intervalih na 3–5 let, začevši v starosti, 5–10 let manjši od tiste, v kateri je bil diagnosticiran rak pri najmlajšem sorodniku (9).

Družinska adenomatozna polipoza

Družinska adenomatozna polipoza (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP) je dedna bolezen, ki je avtosomsko dominantna. Zanja je značilno, da v debelem črevesu in danki zraste več sto do nekaj tisoč adenomov. Obsega 1 % vseh primerov RDČD. Mnogi bolniki s FAP imajo polipe tudi želodcu in dvanajstniku, nekateri dezmoidne tumorje, tumorje ščitnice in možganske tumorje, osteome, prirojeno hipertrofijo pigmentnega epitelija mrežnice,

nadštevilne zobe in epidermoidne ciste. Kombinacija polipov debelega črevesa in danke in zunajčrevesnih sprememb je znana kot Gardnerjev sindrom, medtem ko je sočasnost polipov debelega črevesa in možganskih tumorjev znana kot Turcotev sindrom (10–12).

Klinična diagnoza klasične FAP temelji na najdbi več kot 100 adenomov debelega črevesa. Za oslABLJENO FAP velja bolezen z manj adenomi in kasnejšim začetkom. Merila zanjo so: najmanj dva bolnika v družini, ki sta zbolela v starosti nad 30 let in sta imela 10–99 adenomov, ali en bolnik z 10–99 adenomi, ob diagnozi starejši od 30 let, sorodnik v prvem kolenu z RDČD in nekaj adenomi, bolnik z več kot 100 adenomi, a mlajši od 30 let in ne glede na to, ali ima FAP kdo od njegovih sorodnikov.

Genetika

FAP je posledica mutacij gena APC, ki jih ima več kot 70 % bolnikov s klasično FAP in okoli 25 % tistih z oslABLJENO obliko. Med genotipom in fenotipom je korelacija – klinična izraženost bolezni. V 30–40 % primerov FAP bolniki nimajo sorodnikov s to boleznijo; pri njih je torej bolezen nastala *de novo*.

Genetsko testiranje začnemo pri bolniku. Če se odkrije mutacija, lahko testiranje ponudimo tudi družinskim članom (10).

Presejanje

Presejanje je utemeljeno, saj je penetranca velika in se karcinom razvije skoraj pri vseh bolnikih, in to v starosti 40–50 let (če bolniki obdržijo debelo črevo). Genetsko testiranje je stroškovno najbolj učinkovito presejanje in je nujno potrebno. Če mutacija ni dokazana, je treba vsem družinskim članom ogrožene družine priporočiti kolonoskopijo, prvo v starosti 10–12 let, nato jo opravljati na 2 leti do 40. leta, po njem pa do 50. leta na 3–5 let; če se do te starosti polipoza ne pojavi, kolonoskopije niso več potrebne. Če pa kolonoskopija kadar koli odkrije adenome, jo je treba opraviti enkrat letno.

Bolnikom z oslABLJENO obliko je treba kolonoskopijo narediti vsako 2. leto do ugotovitve polipoze. Presejanje se mora začeti v starost 18–20 let in se nadaljuje vse življenje. Če odkrije adenom, se ponavlja letno. Presejanje za zunajčrevesne spremembe je treba začeti v starosti 25–30 let, če dotlej ni bil odkrit noben polip, sicer pa takoj po odkritju prvega črevesnega polipa. Gastroduodenoskopija naj se opravi vsako 5. leto, dokler se ne odkrijejo adenomi.

Ker se adenomi lahko pojavijo tudi v jejunumu in ileumu, pacientom priporočajo tudi redne jejunoirigografije ali pa brezžično endoskopijo s kapsulo.

Presejanje za raka ščitnice je vsakoletna ultrasonografija, presejanje za druge manifestacije ni upravičeno, ker so redke in manjšega kliničnega pomena (10,13).

Kirurški posegi

Cilj terapije je preprečiti RDČD bodisi z operacijo ali z endoskopsko polipektomijo. Kirurška resekcija je standardno zdravljenje pri bolnikih s klasično FAP, polipektomija pa je mogoča pri nekaterih bolnikih z oslajeno obliko. Možni sta sve kirurški odstranitvi: proktokolektomija z lialno-analno anastomozo in totalna kolektomija z ileorektalno anastomozo. Odločitev o vrsti operacije je odvisna od številnih dejavnikov, vključno s starostjo, izraženostjo polipoze (tj. zajetostjo danke), oceno nevarnosti nastanka dezmoidov in mestom mutacije. Ko je porazdelitev polipov difuzna ali gre za FAP, priporočajo prvo vrsto odstranitve, kadar pa je adenomov v danki le malo ali gre za oslajeno obliko FAP, pa je možna totalna kolektomija z ohranitvijo danke, vendar pa je te bolnike potem treba redno rektoskopsko pregledovati (13).

Pri adenomih dvanajstnika priporočajo endoskopsko polipektomijo. Ko je polipov več in bolezen ustreza stadiju IV po Spigelmanu, naj se opravi duodenopankreatektomija. Ker se dezmoidni tumorji radi ponovijo, naj se kirurška odstranitev odloži, če je le mogoče.

Sledenje bolnikov

Grožnja adenomov in raka danke ostaja po kolektomiji in celo po proktektomiji, zato je potreben redni endoskopski nadzor vsako ali vsako drugo leto, oziroma na 6–12 mesecev, če danke ni bila odstranjena. Pri bolnikih z oslajenim FAP priporočajo endoskopsko polipektomijo, preiskavo celotnega debelega črevesa in danke pa je treba opraviti vsako leto. Za nadzor dvanajstnika priporočajo, da se zgornja endoskopija izvede na 3–5 let (stadij I–II po Spigelmanu), medtem ko je treba preiskave pri bolj napredovalih oblikah (stadij III po Spigelmanu) opravljati na leto ali dve, pri stadiju Spigelman IV pa na 6 mesecev (4, 10,13).

Kemopreventiva

Učinkovitost primarne kemopreventive pri FAP ni bila nikoli dokazana. Sekundarna kemopreventiva z uporabo nesteroidnih antirevmatikov lahko zmanjša število in razširitev adenomov debelega črevesa in – manj zanesljivo – prepreči adenome v dvanajstniku. Ni jasno, ali zmanjšuje tudi umrljivost. Glede na neželene učinke teh zdravil na kardiovaskularni sistem pa ta preventiva ni standardna (13).

Z genom MUTYH povezana polipoza

Z genom MUTYH povezana polipoza (ang. *MUTYH-associated polyposis*, MAP) se deduje avtosomsko recesivno in ima visoko penetranco. Klinično MAP spominja na oslABLjeno obliko FAP. Povprečna starost od diagnozi RDČD je sredina petdesetih let. Običajno je manj kot 100 adenomov, zato je obravnava takega bolnika podobna obravnavi pri FAP (13).

Genetika

MAP nastane zaradi bialelne mutacije v genu MUTYH (prej znanem kot MYH). Mutacije so pri 25–30 % bolnikov z 10–100 adenomi in pri 5–30 % bolnikov z več kot 100 adenomi. Pri beli rasi več kot 80 % mutacij G382D in Y165C. Prizadetemu svetujemo genetsko testiranje. Če je mutacija prepoznana, lahko na testiranje povabimo tudi ogrožene družinske člane, ki še nimajo simptomov (npr. brati in sestre, saj gre za recesivno vrsto bolezni (4, 13).

Presejanje

Ker je MAP klinično podobna oslABLjeni FAP, bolnikom priporočamo, naj prihajajo na kolonoskopijo na 2 leti, ko dosežejo starost 18–20 let in si jo dajo delati do konca življenja. Genetsko testiranje je stroškovno najbolj upravičeno, vendar pa povsod mutacija ni poznana. Tudi pri bolnikih z MAP lahko nastanejo zunajčrevesne spremembe, čeprav redkeje kot pri FAP; zato priporočamo zgornjo endoskopijo vsakih 5 let.

Zdravljenje

Priporočila za zdravljenje so podobna kot pri oslABLjeni obliki FAP. Opravi se lahko totalna kolektomija z ohranitvijo danke, vendar pa ti bolniki potem potrebujejo redno rektoskopijo.

Pri adenomih dvanajstnika priporočajo endoskopsko polipektomijo. Ko je polipov več in bolezen ustreza stadiju IV po Spigelmanu, naj bi naredili duodenopankreatektomijo (4).

Sledenje bolnikov

Totalno kolonoskopijo je treba narediti na 6–12 mesecev. Endoskopsko polipektomijo, preiskavo celotnega debelega črevesa in danke pa je treba opraviti vsako leto. Za nadzor dvanajstnika priporočajo, da se zgornja endoskopija izvede na 3–5 let (pri stadij I–II po Spigelmanu), medtem ko je v bolj napredovalih oblikah preiskave treba delati pogosteje – na eno leto do dve (stadij III po Spigelmanu) ali na 6 mesecev (stadij IV po Spigelmanu) (4, 13).

Kemopreventiva

Doslej ni dokazov o koristnosti primarne ali sekundarne kemopreventive.

ZAKLJUČEK

RDČD je še vedno v veliki večini primerov sporadična bolezen, ki se pojavlja po 50. letu starost in za katero imamo tudi presejalni program Svit. Znaki in simptomi so neznačilni. Povezujemo ga z načinom življenja, kot sta prebogata hrana z malo vlakninami in premalo fizične aktivnosti. Nekateri ljudje pa so z RDČD bolj ogroženi, ker imajo vnetne črevesne bolezni ali polipe; v večji nevarnosti so tudi osebe, ki so jim že odstranili RDČD, njihovi potomci in člani družin, v katerih je ta rak pogostejši. Vsi ti običajno zbolevajo mlajši. Treba jih je prepoznati in jih prej in pogosteje naročati na preventivne in kurativne kolonskopije ter jih vključiti v ustrezno specialistično obravnavo.

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2009, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo, 2012.
2. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919–32.
3. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006; 354 (26): 2751–63.
4. Balmana J, Castells A, Cervantes A. ESMO Guidelines Working Group. Familial colorectal cancer risk: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5) v78-81.
5. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–8.
6. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293 (16): 1986–94.
7. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352 (18): 1851–60.
8. Burn J, Bishop T, Mecklin JP, Macrae F, Moslein G, Olschwang S, et al. CAPP2 Investigators. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359 (24): 2567–78.
9. Lindor N, Rabe K, Petersen G, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency. Familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293 (16): 1979–85.
10. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118 (5): 829–34.
11. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609–18.

12. Bertagnolli M, Niedzwiecki D, Compton C, Hahn HP, Hall M, Damas B, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and leukemia group B protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009; 27 (11): 1814–21.
13. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138 (6): 2044-58.