

Dedni nepolipozni rak debelega črevesa

Za Skupino za onkološko genetsko svetovanje pripravila

Mateja Krajc

Namen prispevka je predstavitev nove dejavnosti Ambulante za onkološko genetsko svetovanje, kjer smo začeli onkološko genetsko svetovanje in testiranje družin, kjer se rak debelega črevesa pojavlja pogosteje.

Vsi, ki ustrezajo indikacijam za svetovanje, se lahko z napotnico po predhodnem dogovoru (telefonsko ali po elektronski pošti) naročijo v našo ambulanto.

UVOD

Rak debelega črevesa in danke se pojavlja pri ženskah in moških ter je tretji najpogostejši rak pri obeh spolih. Leta 2003 je v Sloveniji za rakom debelega črevesa in danke zbolelo 1189 ljudi, 673 moških (68,8/100.000) in 525 žensk (51,4/100.000). Največ rakov je bilo na debelem črevesu (55 %), 10 % na rektosigmoidni zvezi, drugi pa so bili na danki. Incidenca se povečuje od sredine petdesetih let prejšnjega stoletja, strmeje v zadnjih 20 letih.

Največkrat se rak debelega črevesa pojavlja **sporadično**, zbolita le eden ali dva člana iste družine. Pri teh bolnikih veljajo splošni dejavniki tveganja za razvoj raka na debelega črevesu, kot so starost, telesna teža, vrsta prehrane, kajenje in telesna dejavnost. Za zdaj ne poznamo genetskega testa, ki bi odkril, pri kom od njih je povečano tveganje za razvoj tega raka.

Včasih pa zasledimo družine, kjer se rak debelega črevesa pojavlja pogosteje. Pri 25 odstotkih novo odkritih rakov debelega črevesa ugotavljamo, da je v isti družini v več generacijah nekaj posameznikov zbolelo za tem rakom. Takim rakom pravimo »**družinski rak debelega črevesa**«. Člani take družine imajo nekoliko večjo verjetnost, da bodo zboleli za rakom, kot njihovi vrstniki brez take družinske obremenitve. Za rakom debelega črevesa navadno zbolijo bolniki v podobni starosti kot bolniki s sporadičnim rakom.

Znanstveniki so že odkrili mutacijo, ki bi lahko bila povezana z večjim tveganjem za to obliko raka pri judovskih družinah. Čeprav genetski test že obstaja, ga v praksi še ne uporabljajo. Prav tako so odkrili še druge mutacije, ki bi lahko bile povezane z družinsko obliko raka na debelem črevesu, komercialni genetski testi pa še niso na voljo. Te mutacije imajo manjšo penetranco kot mutacije, ki povzročajo dedno obliko raka debelega črevesa in imajo torej slabšo prognostično vrednost.

Pri petih do desetih odstotkih bolnikov z rakom debelega črevesa pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo, saj bolniki navajajo več sorodnikov v več generacijah po eni strani družine (materi ali očetu), ki so prav tako zboleli za

rakom debelega črevesa in/ali raki, povezanimi z njim. Ti bolniki so pogosto mlajši in obolevajo pred petdesetim letom. Takim rakom pravimo »**dedni raki debelega črevesa**«. Nekateri bolniki z dednim rakom debelega črevesa lahko zbolijo tudi za več kot enim rakom.

Nastanek dednega raka debelega črevesa (RDČ) povezujemo z dedovanjem določene mutacije, zaradi katere je oseba, ki to napako podeduje, bolj ogrožena. Torej je verjetnost, da se dedni RDČ pojavi pri nekom, ki to gensko spremembo podeduje, glede na splošno populacijo večja, ni pa nujno, da se rak tudi razvije. Dednost RDČ je namreč precej kompleksna in se pojavlja v okviru več sindromov. Oglejmo si najpogostejše.

1. FAMILIARNA ADENOMATOZNA POLIPOZA (FAP)

FAP je dedna bolezen, odgovorna za odstotek vseh RDČ. Vzrok je mutacija gena APC, ki se deduje avtosomno dominantno. Pri bolnikih s to mutacijo je 50-odstotna verjetnost, da bodo okvaro prenesli na svoje potomce. Pri njih najdemo po debelem črevesu od več sto do več tisoč polipov, ki se v povprečju začnejo pojavljati pri 16 letih. Razen izjemoma se bo pri vseh prizadetih osebah razvil RDČ, v povprečni starosti 39 let (razen po kirurški odstranitvi črevesa).

Bolniki s FAP imajo lahko prirojeno hipertrofijo pigmentnega epitela retine, adenome dvanajstnika in polipe fundusa želodca. Bolj so ogroženi tudi za nekatere rake zunaj debelega črevesa, kot so karcinom dvanajstnika (do 10 %), ščitnice, trebušne slinavke, želodca, možganov in hepatoblastoma pri otrocih do 10. leta starosti.

Klinična diagnoza

Diagnozo postavimo na dva načina:

1. če najdemo več kot 100 adenomatoznih polipov,
2. če najdemo multiple adenomatozne polipe pri osebi, ki je več kot 50-odstotno ogrožena, da ima FAP.

Genetsko testiranje

Za testiranje mutacije na genu APC potrebujemo vzorec krvi.

Ukrepi pri FAP

1. Pogoste kontrole
Priporočena preiskovalna metoda je sigmoidoskopija. Večina strokovnjakov priporoča začetek kontrol že v zgodnjih najstniških letih (med 10. in 12. letom). Ponavlja se na eno leto, dokler se ne pojavijo polipi.

2. Profilaktični kirurški posegi
Odstranitev debelega črevesa je edina zanesljiva preprečitev razvoja RDČ. Če se odločimo za ohranitev danke, je bolnika nujno nadzirati zaradi možnega razvoja raka danke. Za odstranitev debelega črevesa se odločimo, kadar pri kontroli najdemo polipe.
3. Kemopreventiva
Mnogo obetajo inhibitorji COX 2 (ciklooksigenaza 2), ki dokazano zmanjšujejo nastanek polipov. Neznano ostaja, ali zmanjšujejo tudi umrljivost; kemopreventiva zato ostaja domena raziskav.

2. DEDNI NEPOLIPOZNI RAK DEBELEGA ČREVEESA ali HNPCC (hereditary nonpoliposis colon cancer)

HNPCC predstavlja 2–3 odstotke vseh rakov debelega črevesa. Kljub imenu »nepolipozni« pri tem sindromu najdemo adenomatozne polipe, vendar jih je malo. Ta oblika raka debelega črevesa se pogosteje pojavlja v desnem delu črevesa. Večina teh rakov je slabo diferenciranih in mucinoznih.

HNPCC se deduje avtosomno dominantno. Nosilci mutacije imajo 50-odstotno verjetnost, da mutacijo prenesejo na svoje potomce. 80 odstotkov nosilcev mutacije bo za časa svojega življenja zbolelo za RDČ, v povprečni starosti 44 let. Zelo pogosti so tudi drugi sinhroni in metahroni tumorji debelega črevesa ter raki zunaj črevesa. Verjetnost, da bodo nosilci mutacije zboleli za karcinomom endometrija, je do 60 %, jajčnika – do 12 %, želodca – do 19 %, nekaj odstotkov verjetnosti je še za raka sečila, žolčnika, osrednjega živčevja in tankega črevesa. HNPCC je tudi znan kot sindrom Lynch.

Simptomi pri HNPCC

Večina bolnikov s polipi in/ali rakom debelega črevesa in danke je brez težav. Včasih pa lahko opazimo nekatere opozorilne znake:

1. svetlo rdeča kri v blatu
2. obdobja zaprtja in driske
3. krčevita bolečina v želodcu
4. odvajanje tekočega blata
5. pogost občutek napihnjenosti v trebuhu
6. počasno in nenamerno izgubljanje telesne teže

Poudariti je treba, da ni varno čakati na te opozorilne znake. Pomembno je, da osebe, ki so družinsko ogrožene, dovolj zgodaj začnejo s kontrolnimi pregledi, čeprav se dobro počutijo in nimajo zgoraj opisanih težav.

Diagnostična merila

Ker se HNPCC klinično lahko kaže različno, je bila nujna uvedba meril, po katerih sindrom spoznamo.

1. Vsaj trije sorodniki z RDČ, od teh eden v prvem kolenu. Druga dva sorodnika morata biti v dveh zaporednih generacijah, vsaj eden je moral zboleti pred 50. letom starosti.
2. Osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanima s HNPCC (rak endometrija, želodca, jajčnika, sečila, možganov, tankega črevesa, hepatobiliarnega trakta in kože).

3. Osebe z RDČ in sorodnikom v prvem kolenu z RDČ in/ali s povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom; vsaj eden od rakov mora biti odkrit pred 45. letom starosti, adenom pa pred 40. letom.
4. Osebe z RDČ ali karcinomom endometrija, zbolele pred 45. letom starosti.
5. Osebe z RDČ, zbolele pred 45. letom starosti.
6. Osebe z adenomi, mlajše od 45 let.

Glavni molekularni vzrok za HNPCC je podedovana mutacija na enem od genov, ki kodirajo beljakovine, odgovorne za popraviljanje napak pri podvojevanju DNK (MMR za ang. mismatch repair).

POTEK TESTIRANJA

Test mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) in genetsko testiranje

HNPCC povzročajo mutacije na enem od petih do sedaj znanih genov (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 in PMS2). Za kar 95 odstotkov vseh HNPCC so odgovorne mutacije na prvih dveh genih, MLH1 in MSH2. Testiranje se izvaja po dveh poteh.

Test mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) se uporablja za ugotovitev verjetnosti, da je tumor posledica mutacije na enem izmed naštetih genov. Pri 90–95 odstotkih oseb z mutacijami MLH1 in MSH2 najdemo mikrosatelitno nestabilnost; vedeti pa moramo, da jo najdemo tudi pri okoli 15 odstotkih sporadičnih RDČ. Navadno se test opravi na koščku tumorja, ki je v ta namen odvzet med operacijo.

Genetsko testiranje za mutacije na enem od petih genov se, če je le možno, opravi najprej pri najmlajšem obolelem družinskem članu, ki po predhodni privolitvi odda krvni vzorec. Glede na ta rezultat potem obravnavamo še druge družinske člane.

Ukrepi pri ugotovljenem sindromu HNPCC (nosilcih mutacij na genih MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 in PMS2):

1. Pogoste kontrole
Upošteva večjo ogroženost za RDČ in pojavnost drugih rakov pri HNPCC, začnemo s koloskopijami med 20. in 25. letom, na 1–3 leta. Za vsako družino in družinskega člana se izdelata program kontrolnih pregledov.
2. Profilaktični kirurški posegi
Upoštevati moramo, da dokazov o uspešnosti kirurških posegov pri zmanjševanju smrtnosti pri nosilcih mutacij v do sedaj opisani literaturi ni. Vseeno pa priporočajo preventivno odstranitev debelega črevesa pri
 - oseb z HNPCC, pri katerih so odkrili adenome,
 - oseb z HNPCC, ki ne želijo pogostih kontrol.
 Kot možen ukrep pri ženskah s HNPCC opisujejo tudi preventivno odstranitev maternice in odstranitev jajčnikov z jajcevodi.
3. Kemopreventiva
Tudi tu mnogo obetajo inhibitorji COX 2 (ciklooksigenaza 2), ki dokazano zmanjšujejo nastanek polipov. Neznano ostaja, ali zmanjšujejo tudi umrljivost, zato kemopreventiva ostaja domena raziskav.

V ambulantno napotimo bolnike in/ali svojce, ki izpolnjujejo naslednja merila (namenoma v vednost dodajamo še indikacije za napotitev bolnikov z dednim rakom dojke):

INDIKACIJE ZA SVETOVANJE ZA DEDNI NEPOLIPOZNI RAK DEBELEGA ČREVEESA (HNPCC)

Na svetovanje napotimo vse, ki ustrezajo naslednjim pogojem, oz. tudi vse tiste, ki jih možnost, da bi raka podedovali, močno skrbi:

1. Vsaj trije sorodniki z rakom debelega črevesa (RDČ), od katerih mora eden zboleti pred 50. letom, vsi trije pa morajo biti iz treh zaporednih generacij.
2. Osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanima s HNPCC (to so rak endometrija, jajčnikov in želodca).
3. Osebe z RDČ in sorodnikom v prvem kolenu z RDČ in/ali s povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom, pri čemer mora biti vsaj eden od rakov odkrit pred 45. letom starosti, adenom pa pred 40. letom.
4. Osebe z RDČ ali karcinomom endometrija, zbolele pred 45. letom starosti.
5. Osebe z adenomi, mlajše od 45 let.

INDIKACIJE ZA SVETOVANJE ZA DEDNI RAK DOJK IN/ALI JAJČNIKOV

Za svetovanje se odločimo, kadar oseba ustreza vsaj enemu od pogojev oz. tudi pri vseh tistih, ki jih možnost, da bi podedovali raka, močno skrbi:

- rak dojke pred 40. letom
- obojestranski rak dojke
- rak dojke in jajčnikov
- moški z rakom dojke
- pozitivna družinska anamneza:
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojke pred 40. letom
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojke
 - sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojke
 - dve sorodnici v prvem in drugem kolenu z rakom dojke pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost
 - tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojke in/ali jajčnikov

INFORMACIJE:

Katarina Lokar, VMS, prof. zdravstvene vzgoje
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
01 5879 625 (torek in četrtek) ali 041 825 201 (četrtek),
e-pošta: klokar@onko-i.si

Viri

1. Surveillance in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2005; 4(3): 267–71.
2. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424–5.
3. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453–6.
4. Lynch, H. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome): An updated review. *Cancer* 1996; 78: 1149–1167.
5. Syngal S. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: A call for attention. *J Clin Oncology* 2000; 18(11): 2189–91.
6. Burke, W. et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: Hereditary nonpolyposis colon cancer. *JAMA* 1997; 277: 915–919.
7. Burt, R. Screening of patients with a positive family history of colorectal cancer. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 1997; 7(1): 65–79.
8. Jarvinen, H. et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118(5): 829–34.
9. Incidenca raka v Sloveniji 2003, Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2006.