

Dedni rak debelega črevesa in danke

Mateja Krajc, Srdjan Novaković

Uvod

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) se pojavlja tako pri ženskah kot pri moških in predstavlja tretji najpogostejši rak pri obeh spolih. Leta 2009 je v Sloveniji za rakom debelega črevesa in danke zbolelo 1.568 ljudi, 932 moških (92,1/100.000) in 636 žensk (61,7/100.000) (1). Incidenca se povečuje od sredine 50. let prejšnjega stoletja, še posebej v zadnjih 20. letih.

Rak debelega črevesa in danke se največkrat pojavlja sporadično. To pomeni, da zbolita eden ali dva sorodnika iz iste družine. Za te bolnike veljajo splošni nevarnostni dejavniki za razvoj raka na debelem črevesu, kot so starost, telesna teža, vrsta prehrane, kajenje in telesna aktivnost.

Obstajajo družine, kjer se RDČD pojavlja bolj pogosto. Pri 25 do 30 % na novo odkritih RDČD ugotovljamo, da je v isti družini nekaj posameznikov v več generacijah zbolelo za to vrsto raka. Takšnim rakom pravimo »družinski raki debelega črevesa in danke«. Pripadniki takšnih družin imajo nekoliko večjo verjetnost, da bodo zboleli za RDČD kot njihovi vrstniki iz družin s po enim do dvema primeroma raka debelega črevesa in danke. Za to obliko RDČD običajno zbolijo bolniki v podobni starosti kot bolniki s sporadičnim rakom.

Pri pet do deset odstotkih bolnikov z RDČD pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo, kjer bolniki navajajo več sorodnikov v več generacijah po eni strani družine (mami ali očetu), ki so prav tako zboleli za rakom debelega črevesa ali danke in/ali raki, ki so povezani z njim. Ti bolniki so pogosto mlajši in zbolevali 10 do 20 let prej, kot je to običajno v populaciji. Tem rakom pravimo »**dedni raki debelega črevesa in danke**«. Nekateri bolniki z dednim RDČD lahko zbolijo tudi za več kot enim rakom (2).

Nastanek dednega RDČD povezujemo z dedovanjem določene mutacije – okvare dednega materiala, zaradi katere je oseba, ki to napako podeduje, bolj ogrožena. Torej verjetnost, da se dedni RDČD pojavi pri nekom, ki to gensko spremembo podeduje, je večja glede na splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak tudi razvije. Dedovanje mutacij genov, povezanih z nastankom RDČD, je precej kompleksna in se pojavlja v okviru več sindromov. **Predstavljamo dva najpogostejša.**

Dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke - Lynchov sindrom (ang. HNPCC - hereditary nonpoliposys colon cancer)

HNPCC - Lynchov sindrom predstavlja 2 do 4 % vseh RDČD (2). Kljub imenu »nepolipozni« pri tem sindromu najdemo adenomatozne polipe, čeprav jih je malo. Ta oblika raka debelega črevesa se pogosteje pojavlja v desnem delu debelega črevesa. Nosilci mutacije, ki so lahko odgovorni za večjo ogroženost za RDČD, imajo 50-odstotno verjetnost, da

mutacijo prenesejo na svoje potomce. Glavni molekularni vzrok za HNPCC je podedovana mutacija na enem od genov, ki kodirajo proteine, odgovorne za popravljanje napak pri podvajanju DNK (ang. MMR - ang. mismatch repair), in sicer gre za gene MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2.

Do 80 % nosilcev mutacije na MMR genih bo zbolelo za RDČD, v povprečni starosti 44 do 61 let. Pri nosilcih mutacij so pogosti tudi drugi sinhroni in metahroni tumorji debelega črevesa ter drugi raki. Verjetnost, da bodo nosilci mutacije zboleli za karcinomom endometrija, je do 60 %, jajčnika do 12 %, želodca do 13 % ter v nekaj odstotkih še za rakom sečil, žolčnika, centralnega živčnega sistema in tankega črevesa (3).

Večina bolnikov s polipi in/ali RDČD je brez težav. Včasih pa lahko opazimo določene opozorilne znake, kot so svetla rdeča kri v blatu, obdobja zaprtja in driske, krčevita bolečina v področju želodca, odvajanje tekočega blata, pogost občutek napihnjenosti v predelu trebuha, 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, začnejo dovolj zgodaj s kontrolnimi pregledi, čeprav se dobro počutijo in nimajo opisanih težav.

Ker se HNPCC klinično lahko kaže različno, je bila nujna uvedba meril, po katerih sindrom spoznamo in bolnika napotimo na posvet v onkogenetsko ambulanto. Kriteriji za napotitev bolnika na svetovanje so (2):

- znana mutacija (okvara gena) v družini;
- vsaj trije sorodniki z rakom debelega črevesa (RDČ), od teh je eden zbolel pred 50. letom starosti, eden je sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh;
- osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanima s HNPCC (to so kolorektalni rak, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta);
- osebe z RDČ in sorodnikom v prvem kolenu z RDČ in/ali s povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom, vsaj eden od rakov je bil odkrit pred 45. letom in adenom odkrit pred 40. letom starosti;
- osebe z RDČ ali rakom endometrija, zbolele pred 45. letom starosti;
- osebe z adenomi, mlajše od 45 let.

Genetsko testiranje za mutacije na MMR genih 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 HNPCC (3)

1. Pogoste kontrole

Upošteva večjo ogroženost za RDČD in večjo pojavnost

drugih rakov pri osebah s HNPCC začnemo s kolonoskopijami teh oseb med 20. in 25. letom starosti (oziroma 2 do 5 let prej, preden je zbolel najmlajši – če je to pred 20. letom), na 1 do 2 leti, oziroma glede na izvid zadnje kolonoskopije.

2. Profilaktični kirurški posegi

Dokazov o uspešnosti kirurških posegov pri zmanjševanju smrtnosti pri nosilcih mutacij v doslej opisani literaturi ni. Vseeno pa priporočajo preventivno odstranitev debelega črevesa pri osebah s HNPCC, pri katerih so odkrili adenome pri osebah s HNPCC, ki ne želijo pogostih kontrol. Kot možen ukrep pri ženskah s HNPCC opisujejo tudi preventivno odstranitev maternice in odstranitev jajčnikov z jajcevodi po končanem rodnem obdobju.

3. Kemopreventiva

Obetavna kemopreventivna pri osebah s HNPCC je uporaba COX 2 inhibitorjev (ciklooksigenaza 2), ki dokazano zmanjšujejo nastanek polipov. Neodgovorjeno pa še vedno ostaja vprašanje, če COX 2 inhibitorji, uporabljeni za kemopreventivo, znižujejo tudi umrljivost. Zato je tudi ta oblika preventivno zdravljenja še vedno domena raziskav.

Familiarna adenomatozna polipoza (FAP)

FAP je dedna bolezen, odgovorna za odstotek vseh RDČD. Vzrok za FAP je mutacija gena APC. Bolniki s to mutacijo imajo 50-odstotno verjetnost, da bodo okvaro prenesli na svoje potomce. Pri bolnikih najdemo od več sto do več tisoč polipov na debelem črevesu, ki se začnejo pojavljati v povprečni starosti 16 let. Razen redkih izjem se bo pri vseh prizadetih osebah razvil RDČD, v povprečni starosti 39 let (2). Poznamo tudi oslABLJENO različico FAP (angl. attenuated FAP), kjer posamezniki zbolejajo za manjšim številom polipov, ti se pojavljajo nekoliko kasneje v življenju in zato imajo ti posamezniki manjše tveganje, da bodo zboleli za RDČD. Bolniki s FAP imajo lahko odkrite benigne ali maligne spremembe tudi izven debelega črevesa. Med benigne spremembe, ki jih lahko odkrivamo, sodijo na primer prirojena hipertrofija pigmentnega epitela retine, osteomi, epidermoidne ciste, fibromi in desmoidni tumorji. Med drugimi maligni tumorji, za katerimi zbolejajo nosilci mutacij v genu APC, je rak dvanajstnika (4 do 12 % tveganje) ter skupina tumorjev z nizkim tveganjem (okrog %); kot so rak želodca, rak trebušne slinavke, ščitnice, hepatoblastomi in meduloblastomi (4). Diagnozo polipoze postavimo na dva načina, in sicer: v kolikor najdemo več kot 100 adenomatozних polipov ali če odkrijemo multiple adenomatozne polipe pri osebi, ki je več kot 50-odstotno ogrožena, da ima FAP.

Med indikacije za napotitev na genetsko svetovanje zaradi družinske adenomatozne polipoze sodijo: znana mutacija (okvara gena APC) v družini ter osebe, pri katerih je odkritih več kot deset adenomatozних polipov.

Ukrepi pri FAP

1. Pogoste kontrole

Priporočena preiskovalna metoda je sigmoidoskopija ali kolonoskopija s pričetkom med 10. in 12. letom, oziroma med 20. in 25. letom pri oslABLJENI (attenuated) različici FAP. Ponavlja se na eno leto, dokler se ne pojavijo polipi (5).

2. Profilaktični kirurški posegi

Odstranitev debelega črevesa je edina zanesljiva preprečitev razvoja RDČD. Če se odločimo za ohranitev danke je potrebno nadzirati bolnika zaradi možnega razvoja raka danke. Za odstranitev debelega črevesa se odločimo, kadar pri kontroli najdemo polipe (6).

3. Kemopreventiva

Tudi tu mnogo obetajo inhibitorji COX 2 (ciklooksigenaza 2), ki dokazano zmanjšujejo nastanek polipov. Neznano ostaja, če znižujejo tudi umrljivost. Kemopreventiva zato ostaja domena raziskav (7).

Prenovljena navodila za napotitev v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje. Za svetovanje se odločimo, kadar oseba ustreza vsaj enemu od spodaj navedenih pogojev. Za obisk ambulante posameznik potrebuje kartico zdravstvenega zavarovanja in veljavno napotnico (izdana za Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje, Onkološki inštitut Ljubljana), če bolnik še nima veljavne napotnice za Onkološki inštitut Ljubljana.

Na napotnici naj bo naveden razlog napotitve, ki je v skladu s spodnjimi navodili.

INDIKACIJE ZA NAPOTITEV NA SVETOVANJE ZA DEDNI NEPOLIPOZNI RAK DEBELEGA ČREVESA (HNPCC):

- znana mutacija (okvara gena) v družini;
- vsaj trije sorodniki z rakom debelega črevesa (RDČ), od teh je eden zbolel pred 50. letom, eden je sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh;
- osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanima s HNPCC (to so kolorektalni rak, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta);
- osebe z RDČ in sorodnikom v prvem kolenu z RDČ in/ali s povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom, vsaj eden od rakov je bil odkrit pred 45. letom in adenom odkrit pred 40. letom;
- osebe z RDČ ali rakom endometrija, zbolele pred 45. letom;
- osebe z adenomi, mlajše od 45 let.

INDIKACIJE ZA NAPOTITEV NA GENETSKO SVETOVANJE ZARADI DRUŽINSKE ADENOMATOZNE POLIPOZE (FAP):

- znana mutacija (okvara gena APC) v družini;
- osebe, pri katerih je odkritih več kot deset adenomatozних polipov.

Informacije in naročanje:

T: 01/5879-649 (pon., sre., pet. od 8.00 do 9.00 ure)

Zaključek

Epidemiološke raziskave kažejo, da so za nastanek RDČD pomembni dejavniki, ki so povezani z modernim življenjskim slogom, kot je sedeč način življenja skupaj z razvadami (kajenje, čezmerno uživanje alkoholnih pijač) in energijsko prebogata hrana z malo vlakninami (8, 9, 10).

V bolj ogroženo skupino sodijo bolniki z adenomi debelega črevesa, s kronično vnetno črevesno boleznijo, bolniki po operaciji RDČD, potomci bolnikov z RDČD in člani družin, v katerih se pojavlja dedna oblika RDČD.

Prav slednje je potrebno prepoznati in jim omogočiti ustrezno

obravnavo v specializirani ustanovi v okviru multidisciplinarnih timov. Obravnava se namreč precej razlikuje od presejanja splošne populacije. Nosilci genetskih okvar zbolevalo 10 do 20 let prej, kot je to običajno, zbolevalo za bolj agresivnimi oblikami raka in je zato potrebno s preventivnimi pregledi pričeti prej in jih izvajati bolj pogosto, kot to velja za splošno populacijo.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2009, Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2012.
2. Patel SG, Ahnen DJ. Familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 428-38.
3. Colorectal Cancer Screening, VII.2012, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology.
4. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-58.
5. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group: US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134(5): 1570-95.
6. Kim B, Giardiello FM. Chemoprevention in Familial adenomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 607-22.
7. Parc Y, Mabrut JY, Shields C, et al. Surgical management of the duodenal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2011; 98(4): 480-4.
8. Riboli E, Beck V. EPIC Newsletter, Issue 1. Frankfurt: German Cancer Society; 2004.
9. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 925-43.
10. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140: 603-13.