

DEDNI RAK ŠIROKEGA ČREVEESA

Mateja Krajc, Janez Žgajnar, Nikola Bešić, Marko Hočevar,
Cvetka Bilban Jakopin, Katarina Lokar, Srdjan Novaković,
Vida Stegel

Onkološki inštitut Ljubljana

Rak širokega črevesa (RŠČ) se pojavlja tako pri moških kot pri ženskah in je eden najpogostejših rakov nasploh ter drugi najpogostejši vzrok smrti med malignimi boleznimi. Največkrat se RŠČ pojavlja sporadično, kjer zbolita le eden ali dva sorodnika. Včasih pa zasledimo družine, kjer se RŠČ pojavlja bolj pogosto. Pri 20 odstotkih novo odkritih RŠČ ugotavljamo dedno obliko raka, za katero je značilno, da več posameznikov iste družine v več generacijah zbolijo za RŠČ in/ali za raki, ki so povezani z RŠČ. Ti bolniki so pogosto mlajši in zbolevalo pred petdesetim letom. Nekateri bolniki z dednim RŠČ pa lahko zbolijo tudi za več kot enim rakom.

Kako se deduje RŠČ?

Nastanek dednega RŠČ povezujemo z dedovanjem genetske spremembe (napake), zaradi katere je oseba, ki to napako podeduje, bolj ogrožena. Torej verjetnost, da se RŠČ pojavi pri nekom, ki to gensko spremembo podeduje, je večja glede na splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak tudi razvije.

Genetsko zasnovo podedujemo tako po mami kot po očetu. Ta genska informacija »pove« našemu telesu, kako naj se razvija in raste. Posamezni deli te genetske zasnove se imenujejo geni. Včasih pride do napake v določenem genu in gen zato ne deluje pravilno. Taka napaka se imenuje mutacija. Znano je, da je osnovna funkcija nekaterih genov ta, da varujejo naše telo pred razvojem raka. V primeru, da ima posameznik mutacijo na takem genu, le-ta ne more delovati pravilno in varovalne funkcije ni več. Taka oseba ima zato večjo verjetnost za razvoj raka, govorimo torej o večji ogroženosti. Ni pa nujno, da se rak tudi razvije.

Dednost RŠČ je precej kompleksna in se pojavlja v okviru več sindromov. Oglejmo si dva najpogostejša.

1. DEDNI NEPOLIPOZNI RAK DEBELEGA ČREVEESA ali HNPCC (hereditary nonpolyposis colon cancer)

HNPCC predstavlja 2-3 odstotke vseh rakov širokega črevesa. Kljub imenu "nepolipozni", pri tem sindromu najdemo adenomatozne polipe, čeprav jih je malo. Ta oblika raka širokega črevesa se pogosteje pojavlja v desnem širokem

črevesu. HNPCC se deduje avtosomno dominantno. To pomeni, da imajo nosilci mutacije (okvare) na genu, ki je odgovoren za razvoj HNPCC, 50-odstotno verjetnost, da mutacijo prenesejo na svoje potomce. Lahko pa povemo tudi drugače; otroci nosilcev mutacije imajo 50-odstotno verjetnost, da mutacije **ne podedujejo** in imajo isto ogroženost za razvoj RŠČ kot njihovi vrstniki, ki družinske obremenjenosti nimajo.

80 odstotkov nosilcev mutacije bo za časa njihovega življenja zbolelo za RŠČ, v povprečni starosti 44 let. Zelo pogosti so tudi drugi raki izven širokega črevesa. Verjetnost, da bodo nosilci mutacije zboleli za karcinomom endometrija, je do 60%, jajčnika do 12%, želodca do 19% ter v nekaj odstotkih še za rakom sečil, ledvic, žolčnika, centralnega živčnega sistema in ozkega črevesa.

Kakšni so simptomi pri HNPCC?

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

1. svetlo rdečo kri v blatu
2. obdobja zaprtja in driske
3. krčevita bolečina v področju želodca
4. odvajanje tankega blata
5. pogost občutek napihnjenosti v predelu trebuha
6. počasno in nenamerno izgubljanje telesne teže

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

Diagnostični kriteriji

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

1. Vsaj trije sorodniki z RŠČ; od teh eden v prvem kolenu. Ostala dva sorodnika morata biti v dveh zaporednih generacijah, vsaj eden je moral zboleli pred 50. letom starosti.
2. Osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanima z HNPCC.
3. Osebe z RŠČ in sorodnikom v prvem kolenu z RŠČ in/ali s povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom; vsaj eden od rakov odkrit pred 45 letom starosti in adenom odkrit pred 40 letom starosti.
4. Osebe z RŠČ ali karcinomom endometrija, zbolele pred 45 letom starosti.
5. Osebe z RŠČ, zbolele pred 45 letom starosti.
6. Osebe z adenomi, mlajše od 45 let.

Kako poteka testiranje?

Test mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) in genetsko testiranje

HNPCC povzročajo mutacije na enem od petih do sedaj znanih genov (hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS1 in PMS2). Za kar 95 odstotkov vseh HNPCC so odgovorne mutacije na prvih dveh genih, hMLH1 in hMSH2.

Testiranje se izvaja po dveh poteh:

Test mikrosatelitne nestabilnosti (MSI) se uporablja za ugotovitev verjetnosti, da je tumor posledica mutacije (okvare) na enem izmed naštetih genov. Pri 90-95 odstotkih oseb z mutacijami hMLH1 in hMSM2 najdemo mikrosatelitno nestabilnost; vedeti pa moramo, da jo najdemo tudi pri okoli 15 odstotkih sporadičnih RŠČ.

Ponavadi se test opravi na koščku tumorja, ki ga kirurgi odvzamejo med operacijo. Koščki tumorjev se hranijo v patoloških laboratorijih.

Genetsko testiranje za mutacije (okvare) 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 pa potem obravnavamo še druge družinske člane.

Kakšni so ukrepi pri ugotovljenem HNPCC?

1. POGOSTE KONTROLE

Upošteva večjo ogroženost za RŠČ in pojavnost drugih rakov pri HNPCC začnemo z pogostimi kontrolami v mlajših letih. Za vsako družino in družinskega člana se izdelava program kontrolnih pregledov.

2. PROFILAKTIČNI KIRURŠKI POSEGI

Upoštevati moramo, da dokazov o uspešnosti kirurških posegov v zmanjševanju smrtnosti pri nosilcih mutacij v do sedaj objavljeni literaturi ni. Vseeno pa priporočajo preventivno odstranitev debelega črevesa pri

- osebah s HNPCC, pri katerih so odkrili adenome
- osebah s HNPCC, ki ne želijo pogostih kontrol

Kot možen ukrep pri ženskah z HNPCC pa opisujejo tudi preventivno odstranitev maternice in odstranitev jajčnikov z jajcevodi.

2. Familiarna adenomatozna polipoza (FAP)

FAP je dedna bolezen odgovorna za 1 odstotek vseh RŠČ. Vzrok za FAP je mutacija gena APC. Bolniki s to mutacijo imajo 50-odstotno verjetnost, da bodo okvaro prenesli na svoje potomce. Z drugimi besedami lahko tudi rečemo, da imajo potomci bolnikov s FAP 50-odstotno verjetnost, da bolezni **ne podedujejo**.

Pri bolnikih najdemo od več sto do več tisoč polipov po širokem črevesu, ki se začnejo pojavljati v povprečju v starosti 16 let. Razen izjem se bo pri vseh prizadetih osebah razvil RŠČ, v povprečni starosti 39 let.

Klinična diagnoza

Diagnozo postavimo na dva načina:

1. Če najdemo več kot 100 adenomatoznih polipov;

2. Multipli adenomatozni polipi pri osebi, ki je več kot 50-odstotno ogrožena, da ima FAP.

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

Genetsko testiranje

Podobno kot pri HNPCC tudi tu za ugotavljanje mutacije (okvare) na APC genu potrebujemo vzorec krvi.

Ukrepi pri FAP

1. Pogoste kontrole

Priporočena preiskovalna metoda je sigmoidoskopija. **Večina strokovnjakov priporoča začetek kontrol že v zgodnjih najstniških letih.**

2. Profilaktični kirurški posegi

Odstranitev širokega črevesa je edina zanesljiva preprečitev razvoja RŠČ. Če se odločimo za ohranitev danke, je nujno bolnika nadzirati zaradi možnega razvoja raka danke.

Za odstranitev širokega črevesa se odločimo, ko pri kontroli najdemo polipe.

3. Kemopreventiva

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

Koristi genetskega svetovanja in testiranja

Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za razvoj rakave bolezni in vedo, da so nosilci mutacije na genih, ki so odgovorni za razvoj FAP in HNPCC, lahko lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu kontrol in rednih pregledov. Kot je razvidno iz napisanega, svetujemo posameznikom, ki so bolj ogroženi za razvoj raka širokega črevesa, redne kontrole, ki se začno veliko prej kot pri splošni populaciji. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci ogrožujoče mutacije, opustijo drastične programe kontrol in profilaktičnih ukrepov. Negativen izid testa lahko tako predstavlja olajšanje tako za preiskovano osebo kot za njene sorodnike.

Nezanemarljivo pa je tudi poznavanje zdravega načina življenja in sprememba življenjskih navad v luči zmanjšanja tveganja za razvoj rakavih obolenj.

Za oceno tveganja pri posamezniku potrebujemo družinsko drevo z natančnimi podatki o obolenju posameznih družinskih članov za več generacij. V

primeru, da ugotavljamo večjo ogroženost, svetujemo genetsko testiranje najprej najmlajšemu obolelemu, če je to seveda mogoče.

Za genetsko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno.

Tveganja in omejitve genetskega testiranja

Za posameznike, ki so nosilci mutacij in vedo za visoko ogroženost za določene rake, je ta informacija lahko veliko breme. Čustvene stiske, depresija ali jeza pogosto spremljajo to spoznanje. Pri sorodnikih, kjer mutacijo nismo odkrili, pa velikokrat opažamo občutek krivde.

V določenih primerih pa je negativen rezultat lahko neinformativen, kar pomeni, da z zagotovostjo ne moremo trditi, da testirana oseba ni nosilka mutacije, in da je ogroženost za zbolevanje za rakom še vedno neznana.

Če se za test ne odločite

Odločitev za genetsko testiranje je svobodna in morebitna odklonitev testiranja je vaša pravica in ne sme v ničemer vplivati na vaše razmerje z zdravnikom. V primeru, da se ne odločite za genetsko testiranje, vam bomo svetovali program kontrol glede na vašo družinsko obremenjenost.

Zaupnost

Vsi podatki o rezultatu testiranja so tajni, osebje pa zavezano k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od vas nihče pravice zahtevati, niti jih niste dolžni nikomur posredovati.

Ostali člani družine

Svetujemo, da vsak član prizadete družine opravi pogovor z zdravnikom, ki se ukvarja z genetskim svetovanjem. Odločitev o tem je seveda povsem svobodna in vsakdo ima tudi pravico "NE VEDETI" in odkloniti tako pogovor kot morebitno genetsko testiranje.

O vseh naštetih možnostih se lahko temeljito pogovorite z zdravnikom, ki vam bo svetoval vam najbolj ustrezen ukrep.

Svoja vprašanja, želje ali pripombe lahko pošljete na naslov:
Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje,
Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1105 Ljubljana.

Dodatne informacije dobite tudi:

- po telefonu: sestra Katarina Lokar 01 522 26 74
- elektronski pošti (klokar@onko-i.si)
- na spletni strani Onkološkega inštituta: www.onko-i.si