

DEDNI RAK JAJČNIKOV IN ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA

Mateja Krajc, Ana Blatnik

Onkološki inštitut Ljubljana, Genetsko svetovanje

Povzetek

Rak jajčnikov se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov. Po ocenah je vsaj 20 % rakov jajčnikov posledica podedovane genske okvare. Med dednimi sindromi za raka se ta najbolj pogosto pojavlja v sklopu dednega sindroma raka dojke in/ali jajčnikov ter sindroma Lynch. Pri vseh bolnicah z rakom jajčnikov je zato zelo pomembno natančno preveriti družinsko anamnezo in aktivno iskati nosilke mutacij ter njim in njihovim svojcem ponuditi genetski posvet in testiranje. Obravnava bolnikov in njihovih svojcev na Onkološkem inštitutu Ljubljana poteka v okviru multidisciplinarne obravnave.

Nosilci podedovanih genskih okvar lahko na podlagi genskega izvida informirano soodločajo o preventivnih ukrepih glede na njihovo ogroženost za rake, ki so povezani v določen dedni sindrom. Tako lahko določene rake, povezane v te dedne sindrome, pri nosilcih preprečujemo oziroma jih odkrivamo v nižjih stadijih in načrtujemo usmerjeno sistemsko in kirurško zdravljenje glede na genski izvid.

Uvod

Rak jajčnikov se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov. Po ocenah je vsaj 20 % rakov jajčnikov posledica podedovane genske okvare. Pri vseh bolnicah z rakom jajčnikov je zato zelo pomembno natančno preveriti histološki tip tumorja in družinsko anamnezo ter aktivno iskati nosilke mutacij ter njim in njihovim svojcem ponuditi genetski posvet in testiranje.

Med dednimi sindromi raka jajčnikov je najbolj pogost dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov, ki je posledica podedovanih okvar genov *BRCA* in predstavlja 65–85 % vseh dednih sindromov raka jajčnikov. Drugi najpogostejši dedni sindrom, kjer se pojavlja tudi rak jajčnikov, pa je sindrom Lynch.

Pomembnejši dedni sindromi, vezani na dedni rak jajčnikov:

Dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov

- nosilci mutacij genov *BRCA1*, *BRCA2*,
- nepopolna penetranca gena (ogroženost za raka jajčnikov: 39- do 63-% pri *BRCA1*, 16,5- do 27-% pri *BRCA2*),
- lahko zgodnejše zbolevanje (pojav bolezni 10–15 let prej kot se bolezen pojavlja v populaciji).

Sindrom Lynch

- nosilci mutacij genov *MMR MLH1*, *MSH2*, *MSH6* in *PMS2*,
- ogroženost za raka jajčnikov do 24-%.

Nekateri drugi redki dedni sindromi

➤ **sindrom Peutz-Jeghers (dedna intestinalna polipoza):**

- nosilci mutacij gena *STK11*,
- ogroženost za raka jajčnikov 18- do 21-%,
- povezan z večjo pojavnostjo redkega, a benignega tumorja jajčnikov –SCTAT (Sex Cord Tumors with Annular Tubules).

➤ **sindrom Li-Fraumeni:**

- nosilci mutacij gena *TP53*,
- večja ogroženost za raka jajčnikov.

➤ **nosilci mutacij na drugih genih: *RAD51D*, *RAD51C*, *BRIP1* ...**

- večja ogroženost za raka jajčnikov.

Indikacije za onkološko genetsko svetovanje

Na genetsko svetovanje so napoteni posamezniki iz družin, kjer je postavljen sum, da se rak v družini pojavlja zaradi dedovanja genske okvare. V teh družinah se rak pojavlja bolj pogosto, posamezniki pa zbolevalo mlajši, lahko tudi za več raki hkrati.

Na dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov pomislimo vedno, kadar je (a) vsaj ena ženska od dveh bolnih v družini po isti krvni veji zbolela za rakom dojk pred 50. letom, (b) kadar se v družini pojavlja tako rak dojk kot rak jajčnikov, ne glede na starost ob diagnozi, in (c) kadar je ženska zbolela za seroznim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim seroznim karcinomom (PPSC). Največja verjetnost, da gre za mutacijo v genih *BRCA1/2*, obstaja pri slabo diferenciranemu seroznemu tipu raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC, kjer naj bi bila mutacija prisotna pri 13–22 % bolnic, tudi ob negativni družinski anamnezi. Zato vsem bolnicam, ki imajo ta histološki tip raka jajčnikov, priporočamo genetsko svetovanje.

Indikacije za napotitev na posvet za dedni rak dojk in/ali jajčnikov:

A. Bolnica oz. bolnik z rakom:

- bolnik potrebuje genetski test zaradi načrtovanja zdravljenja,
- znana mutacija v družini (mutiran gen, ki ga povežujemo z večjo ogroženostjo za raka dojk),
- rak dojk pred 45. letom,
- trojno negativni (TN) rak dojk pred 60. letom,
- dva primarna raka dojk (vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom),
- rak dojk in jajčnikov pri isti osebi,
- rak jajčnikov (histološko serozni karcinom visoke malignostne stopnje),
- moški z rakom dojk,
- rak dojk pri bolnici s pozitivno družinsko anamnezo – vsaj ena sorodnica z rakom dojk in/ali jajčnikov v prvem ali drugem kolenu (pri dveh bolnicah z rakom dojk v družini mora biti vsaj ena diagnoza postavljena pred 50. letom).

B. Zdrav posameznik s pozitivno družinsko anamnezo:

- znana mutacija v družini,
- sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 45. letom,
- sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk,
- sorodnica v prvem kolenu z dvema primarnima rakoma dojk (vsaj ena diagnoza raka dojk postavljena pred 50. letom),
- sorodnica v prvem kolenu z rakom jajčnikov (histološko serozni karcinom visoke malignostne stopnje),
- dve sorodnici v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali rakom jajčnikov (vsaj ena diagnoza raka dojk postavljena pred 50. letom),
- tri ali več sorodnic v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali jajčnikov.

C. Osebna ali družinska anamneza vsaj treh od spodaj naštetih obolenj po isti krvni veji, sploh če se pojavljajo pri mlajših bolnikih (diagnoza postavljena pred 50. letom): rak trebušne slinavke, rak prostate, sarkom, adrenokortikalni karcinom, tumor možganov, endometrijski rak, rak ščitnice, rak ledvic, difuzni rak želodca, dermatološke posebnosti (trihilemom, palmoplantarna keratoza, papilomatoza, verukozne papule) – predvsem v kombinaciji z makrocefalijo in hamartomskimi polipi prebavnega trakta.

Drugi najpogostejši sindrom, v sklopu katerega se pojavlja tudi rak jajčnikov, je sindrom Lynch. Sum na sindrom Lynch je običajno postavljen, kadar vsaj trije sorodniki v družini zbolijo za rakom debelega črevesa in danke (RDČD) ali raki, ki so povezani s tem dednim sindromom (to so: RDČD, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega in biliarnega trakta, tumorji možganov (običajno glioblastom v povezavi s sindromom Turcot), ter sebacealne neoplazme in keratoakantomi v povezavi s sindromom Muir–Torre), kjer je en od treh bolnih sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh, med njimi pa je vsaj en zbolel za rakom pred 50. letom.

Indikacije za napotitev na posvet za sindrom Lynch, v sklopu katerega se lahko pojavlja tudi rak jajčnikov, so navedene v ločenem prispevku za sindrom Lynch v tem zborniku.

Priporočeni preventivni ukrepi za raka jajčnikov pri nosilkah mutacij

Nosilkam mutacij na genih *BRCA*, *MMR* in drugih genih, ki zvečajo ogroženost za raka jajčnikov:

Pri predsimptomatskih ženskah z dokazano mutacijo:

- * priporočeni pregledi na šest mesecev z ginekološkim UZ in kontrolo CA-125 (s pričetkom med 30. in 35. letom) (konsenz strokovnjakov);
- * preventivna kirurgija (tubektomija in ovariectomija pri ženskah okoli 40. leta oziroma po zaključku rodne dobe); pri ženskah, mlajših od 40 let, je trenutno klinično priporočilo (konsenz strokovnjakov) tubektomija po končani reprodukciji, nato ovariectomija pri 50. letih.

Pri vseh ženskah z že znano boleznijo (ovarij, tube, PPSC) priporočamo onkološko genetsko svetovanje.

Priporočeni ukrepi z vidika splošne populacije

Na populacijskem nivoju je glede preventive raka jajčnikov prav tako pomembno omeniti mnenje ACOGC (American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice) iz 2015, kjer svetujejo, da odstranitev jajcevodov lahko pomaga pri preprečevanju raka jajčnikov tudi v populaciji žensk, ki nimajo dokazane genetske obremenitve. Pri načrtovanju kirurškega posega v medenici zaradi benignih vzrokov se zato priporoča posvet o nevarnosti in pričakovani dobrobiti sočasne preventivne odstranitve jajcevodov. Zaenkrat svetujejo, naj se stopnja invazivnosti operativnega posega zaradi tega ne zviša, oziroma naj kirurgi ostanejo pri načrtovanem minimalno invazivnem pristopu; dodatna odstranitev jajcevodov tako ne bo zvišala tveganja za zaplete oziroma bo poseg enako varen.

Zaključek

V okviru ambulante za onkološko genetsko svetovanje in testiranje smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana od leta 1999 do sedaj (april 2017) obravnavali že več kot 5.000 posameznikov, med njimi smo pri nekaj več kot 580 družinah odkrili nosilce mutacij. V povprečju na posvet iz družin z znano mutacijo pridejo 3–4 sorodniki.

Nosilci podedovanih genskih okvar lahko na podlagi genskega izvida informirano soočajo o preventivnih ukrepih glede na njihovo ogroženost za rake, ki so povezani v določen dedni sindrom oziroma podedovano gensko okvaro. Tako lahko določene rake, povezane v te dedne sindrome, pri nosilcih preprečujemo ali jih odkrivamo v nižjih stadijih in pri bolnikih načrtujemo usmerjeno sistemsko in kirurško zdravljenje glede na genetski izvid.

Literatura

1. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian, V.II.2017, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology
2. http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf
3. Klinična pot onkološkega genetskega svetovanja za dedni rak dojk in/ali jajčnikov. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov.pdf
4. Onkološki inštitut Ljubljana: Genetsko svetovanje [internet] [citirano 2015 24 Sept] Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje/
5. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807
6. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [Updated 2016 Dec 15]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
7. Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Committee Opinion No. 620. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:279–81.
8. SGO Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer [internet] Society of Gynecologic Oncolog. Dosegljivo na: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>
9. Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2016. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/fileadmin/user_upload/smernice_2016_tisk.pdf
10. Smernice zdravljenja raka dojk, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2014. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf

11. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et. al. Biomed Res Int. 2015;2015:341723.
12. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2011;121(2):353.