

# **GINEKOLOŠKI RAKI IN Z NJIMI POVEZANI DEDNI SINDROMI**

## **Hereditary gynaecological cancers**

**doc. dr. sc., B Mateja Krajc, dr. med.**

Onkološki inštitut Ljubljana  
Onkološko genetsko svetovanje

[mkrajc@onko-i.si](mailto:mkrajc@onko-i.si)

### **IZVLEČEK**

V zadnjih dveh desetletjih smo z velikim napredkom molekularne genetike prišli do odkritij genov, ki so lahko povezani z večjo ogroženostjo za raka. Tako lahko med bolniki z rakom, s pomočjo genetskih testov, najdemo tiste, ki so najverjetneje zboleli zaradi podedovane genetske okvare določenega gena. Pravočasno odkrivanje nosilcev mutacij ima velik pomen za preprečevanje, zgodnje odkrivanje in bolnikom prilagojeno zdravljenje dednih oblik raka. Zdravi posamezniki lahko na podlagi genetskega izvida laže in bolj informativno soodločajo pri programu preventivnih kontrolnih pregledov, bolni pa lahko poleg preventive tudi laže soodločajo pri načrtovanju zdravljenja.

**Ključne besede:** dedni rak, ginekološki rak

### **ABSTRACT**

In the last two decades, great advancement in molecular genetics led to discoveries of genes that may be associated with a greater risk of cancer. We may therefore, through genetic tests in cancer patients, find those who inherited genetic defect of a particular gene that put them at risk for cancer. Detection of mutation carriers is of great

importance for the prevention, early detection and also for tailored treatment of hereditary cancer. Healthy individuals may, according to genetic test result, more informatively co-decide on preventive options or cancer screening. In addition cancer patients can more easily co-decide on the planning of tailored treatment.

**Keywords:** hereditary cancer, gynaecological cancer

## UVOD

Na ginekološko onkološko genetsko svetovanje so napotene posameznice iz družin, pri katerih je bil postavljen sum, da se rak v družini pojavlja zaradi dedovanja genetske okvare. V teh družinah se raki pojavljajo pogosteje, a ne le ginekološki, temveč tudi raki, ki so povezani z določenimi dednimi sindromi, v sklopu katerih so prisotni tudi ginekološki raki (Krajc, et al., 2017). Posameznice s temi dednimi okvarami zbolevajo mlajše, lahko tudi za več raki hkrati, imajo pozitivno družinsko anamnezo ali pa zbolijo za ginekološkim rakom, pri katerem ne glede na družinsko anamnezo posumimo na prisotnost podedovane genetske okvare (npr. serozni rak jajčnikov visoke malignostne stopnje, trojno negativni rak dojke pred 60. letom).

Odločitev za genetsko testiranje vedno temelji na klinični uporabnosti testiranja. To pomeni, da rezultat testa neposredno vpliva na odločitve o primernih zdravstvenih ukrepih v smislu preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka ali drugih bolezni. Pri bolnicah je rezultat pomemben, ne le za načrtovanje preventive temveč tudi za načrtovanje njim najbolj primernega zdravljenja (npr. tip operacije raka dojke, bolnici prilagojeno sistemsko zdravljenje raka jajčnikov in dojke, odločitve o terapevtskem obsevanju). Rezultat testiranja je pomemben tudi za potomce in druge krvne sorodnike.

Najpogostejša sindroma, v sklopu katerih se pojavlja ginekološki rak, sta dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov in sindrom Lynch.

Na ginekološkem onkološkem genetskem svetovanju posameznicam razložimo klinično pot obravnave ter jim predstavimo prednosti in omejitve genetskega testa. Seznanimo jih z njihovimi pravicami glede varovanja podatkov. Upoštevati moramo tudi pravico »ne vedeti«, saj mora biti odločitev o testiranju svobodna. Za genetsko testiranje se posamezniki odločajo prostovoljno. Onkološko genetsko svetovanje se opravi tako pred testiranjem kot tudi ob predaji rezultata genetskega testa (Krajc, et al., 2017).

### **Dedni rak dojk in/ali jajčnikov**

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitih državah, tudi v Sloveniji. Največkrat se pojavlja sporadično, kar pomeni, da zbolita ena ali dve sorodnici iz iste družine (Krajc, et al., 2016a; Krajc, et al., 2017; Zadnik & Žakelj, n.d).

Pri jemanju družinske anamneze v smislu raka lahko pri 25–30 % novo odkritih rakov dojk izvemo, da je v isti družini za to vrsto raka zbolelo več posameznikov v več generacijah. Takim rakom pravimo »družinski raki dojk«. Za to obliko raka dojk običajno zbolijo bolnice v podobni starosti in bolnice s sporadičnim rakom. Pri 3–5 % bolnic z rakom dojk pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo. Te bolnice so pogosto mlajše od 50 let in zbolevalo 10–20 let prej, kot je to običajno v populaciji. Pri njih lahko najdemo prirojeno genetsko okvaro. Tem rakom dojk pravimo »dedni raki dojk«. Nekatere bolnice z ugotovljeno dedno okvaro lahko zbolijo tudi za več kot enim rakom (Krajc, et al., 2016a; Krajc, et al., 2017).

Verjetnost, da se rak dojk pojavi pri ženski, ki podeduje genetsko okvaro, je torej večja v primerjavi s splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak dojk in/ali jajčnikov tudi razvije. Vse nosilke genskih okvar namreč za rakom ne zbolijo. Pri nosilkah okvarjenega gena BRCA je tako verjetnost, da bo ženska v svojem življenju zbolela za rakom dojk, 60–85 odstotna (pri ženskah brez genetske okvare okoli 10 odstotna), da bo zbolela za rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim seroznim karcinomom, pa je 20–40 odstotna (pri ženskah brez genetske okvare 1–2 odstotna). Tudi

pri nosilkah mutiranega gena BRCA2 opažamo povečano zbolevanje za rakom dojk (ogroženost je nekoliko manjša kot pri BRCA1) in jajčnikov (ter jajcevodov in primarnim peritonealnim seroznim karcinomom); pri slednjem je ogroženost tudi nekoliko manjša kot pri nosilkah BRCA1 in znaša 10–20 %. Genetska okvara gena BRCA2 pa je povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojk pri moških in za nastanek raka prostate (Pharoah, et al., 1997; National Comprehensive Cancer Network, 2018a). Nosilci mutacij imajo 50 odstotno verjetnost, da bodo mutacijo prenesli na svoje potomce. Na podlagi ocene ogroženosti lahko posameznica bolj informirano odloča o svojem zdravju. Takim posameznicam lahko na podlagi teh izvidov njihovi zdravniki priporočajo njim primerne presejalne ukrepe oz. zdravljenje.

Zadnje raziskave kažejo, da ženske, ki so redno pod nadzorom in se odločajo za preventivne ukrepe, živijo dlje od vrstnic z okvaro gena BRCA, ki se za strogo presejanje ne odločijo (tudi umirajo zaradi drugih vzrokov). Ženska z opravljeno preventivno mastektomijo npr. za 95 % zmanjša ogroženost, da bo zbolela za rakom dojk, kot ženska, ki tega posega ne opravi (National Cancer Institute, 2018).

### **Kriteriji za napotitev na posvet za dednega raka dojk in/ali jajčnikov**

Na posvet je smiselno napotiti (Krajc, et al., 2017):

Bolnico oz. bolnika z rakom:

- bolnik potrebuje genetski test zaradi načrtovanja zdravljenja,
- znana mutacija v družini (mutiran gen, ki ga povezujemo 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 in
- 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).

Zdravega posameznika 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) in
- tri ali več sorodnic v prvem ali drugem kolenu po isti krvni veji z rakom dojk in/ali jajčnikov.

Osebna ali družinska anamneza vsaj treh od v nadaljevanju 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 hamartomski polipi prebavnega trakta.

Kadar pri posameznici odkrijemo gensko okvaro na genu *BRCAl/2*, ji to informacijo predamo na genetskem svetovanju. Na posvetu se prav tako pogovorimo o možnih ukrepih v smislu preventive. V okviru delovanja ambulate za spremljanje zelo ogroženih pacientov omogočamo in priporočamo ukrepe, predstavljene v nadaljevanju, zdravnik, ki spremlja posameznike, pa se glede na zadnje izvide lahko odloči za morebitne spremembe.

S presejalnimi pregledi (nadzorom) začnemo pri 25. letu starosti:

- mesečno samopregledovanje dojk,
- polletni klinični pregled dojk z začetkom pri 25. letu starosti,
- letna mamografija (po 30. letu starosti) v kombinaciji z ultrazvočno preiskavo dojk in letni MRI dojk (po 25. letu starosti), izmenjaje na šest mesecev,
- možnost preventivne mastektomije z rekonstrukcijo ali brez,
- polletni ginekološki pregled s transvaginalno ultrazvočno preiskavo,
- spremljanje tumorskega označevalca CA 125 in
- možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju (Krajc, et al., 2017).

### **Drugi geni, povezani z večjo ogroženostjo za raka dojk in/ali jajčnikov**

V nekaterih družinah, v katerih se rak dojk pojavlja pogosteje, je to lahko posledica okvar v genih, povezanih z zmerno povečano ogroženostjo za pojav te bolezni. Med take gene prištevamo npr. *PALB2*, *CHEK2* in *ATM* (Antoniou, et al., 2014; Krajc, et al., 2017). Nosilke patogenih sprememb v teh in nekaterih drugih genih so približno 2- do 3-krat bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojk, pri pozitivni družinski anamnezi pa je ogroženost lahko tudi večja. Na ogroženost pomembno vplivajo dejavniki okolja, zelo verjetno pa tudi določene dodatne, trenutno še neznane ali nezadostno raziskane različice v dednem zapisu. Smernice za spremljanje nosilk genskih sprememb v genih, povezanih z zmerno ogroženostjo za pojav raka dojk, se pomembno razlikujejo od tistih, ki veljajo za nosilke mutacij genov *BRCA*. Ker je o omenjenih genih vsako leto na voljo več podatkov, pričakujemo, da se bodo navodila za spremljanje nosilcev v prihodnosti spreminjala, zato jih je treba redno posodabljati. Poleg že omenjenih genov so spremembe v genih, ki so značilni za različne dedne sindrome (npr. *TP53*, *STK11*, *PTEN*, *CDHI*), prav tako povezane z občutno večjo ogroženostjo za pojav raka dojk pri nosilkah. Nosilci okvar v teh genih pogosteje zbolevali še za nekaterimi drugimi raki (npr. difuzno obliko raka želodca, različnimi sarkomi, rakom ščitnice, endometrija, jajčnikov, črevesja ...), pri njih se maligne bolezni praviloma pojavijo prej kot v splošni populaciji (Zadnik & Žakelj, n. d.).

## **Pomen izvida genetskega testiranja za izbiro zdravljenja raka dojka in jajčnikov**

Izvidi genetskega testiranja so lahko v nekaterih primerih pomembni za načrtovanje nadaljnjega zdravljenja pri bolnikih, ki so že zboleli za rakom. Raziskave kažejo, da je pri nosilkah mutacij *BRCA*, ki so zbolele za rakom dojka, v sklopu primarnega kirurškega zdravljenja smiselno opraviti obojestransko odstranitev tkiva dojka, saj to zdravljenje pri njih lahko podaljša dolgoročno preživetje. Obojestransko odstranitev dojka priporočajo tudi pri bolnicah z rakom dojka, ki so nosilke mutacij v genih *CDH1*, *PTEN*, *PALB2* in *TP53*.

Ob ponovitvi raka jajčnikov, ki je občutljiv na preparate platine, lahko internist onkolog bolnici z znano mutacijo *BRCA* predpiše tarčno zdravilo olaparib (Lynparza<sup>TM</sup>), ki je iz skupine t. i. inhibitorjev PARP. Olaparib je registriran za vzdrževalno zdravljenje po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine, če je bilo zdravljenje s kemoterapijo učinkovito (Krajc, et al., 2017).

## **Sindrom Lynch ali dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke**

Podobno kot pri dednem raku dojka in/ali jajčnikov tudi pri raku debelega črevesa in danke najdemo družine, v katerih se ta rak pojavlja pogosteje. Rak debelega črevesa in danke se pojavlja pri ženskah in moških in je tretji najpogostejši rak pri obeh spolih (Onkološki inštitut Ljubljana, 2013; Zadnik & Žakelj, n.d.). Rak debelega črevesa se največkrat pojavlja sporadično, zbolita le en ali dva člana iste družine. Pri teh bolnikih veljajo splošni dejavniki tveganja za razvoj raka na debelem črevesu, kot so starost, telesna teža, vrsta prehrane, kajenje in telesna dejavnost.

Pri 25 % na novo odkritih rakov debelega črevesa ugotavljamo, da je v isti družini v več generacijah nekaj posameznikov zbolelo za tem rakom. Takim rakom pravimo »družinski raki debelega črevesa«. Za člane take družine je nekoliko večja verjetnost, da bodo zboleli za rakom. Za to vrsto raka debelega črevesa navadno zbolijo bolniki v podobni starosti

kot bolniki s sporadičnim rakom. Pri 5–10 % 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 zboleljajo pred 50. letom. Takim rakom pravimo »dedni raki debelega črevesa«. Nekateri bolniki z dednim rakom debelega črevesa lahko zbolijo tudi za več kot enim rakom. Znanih je več genov, ki so lahko odgovorni za bolj pogosto pojavljanje raka debelega črevesa in danke ter rakov, ki so povezani s tem dednim sindromom (rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta). Največkrat gre za okvare na genih *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* in *EPCAM*, ki povzročajo Lynchev sindrom ali dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke. 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 (Onkološki inštitut Ljubljana, 2013; National Comprehensive Cancer Network, 2018b).

Kriteriji za napotitev na posvet pri sumu na prisotnost sindroma Lynch oz. dednem nepolipoznem raku debelega črevesa in danke (HNPCC) (Onkološki inštitut Ljubljana, 2013) so:

- znana mutacija (okvara gena) v družini,
- vsaj trije sorodniki z rakom debelega črevesa (RDC), od teh je eden zbolel pred 50. letom, eden pa je sorodnik drugih dveh v prvem kolenu,
- osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanimi s HNPCC (to pa so kolorektalni rak, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta),
- osebe z RDC in sorodnikom v prvem kolenu z RDC in/ali povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom, vsaj eden od rakov pa je bil odkrit pred 45. letom in adenom odkrit pred 40. letom,
- osebe z RDC ali karcinomom endometrija, zbolele pred 45. letom,
- osebe z adenomi, mlajše od 45 let,
- izvid opravljene imunohistokemične preiskave/testiranja za mikrosatelitno nestabilnost na tumorskem tkivu kaže na veliko



verjetnost, da gre pri bolniku za tumor z izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo.

Za nosilce mutacije na genih, ki so odgovorni za Lynchev sindrom, je 50 odstotna verjetnost, da mutacijo prenesejo na svoje potomce. Posamezniki s podedovanimi mutacijami na teh genih imajo do 80 odstotno verjetnost, da bodo zboleli za rakom debelega črevesa in danke v povprečni starosti 44 let. Ženske, ki so nosilke mutacij, pa se soočajo tudi z večjo ogroženostjo za nastanek raka jajčnikov in endometrija (National Comprehensive Cancer Network, 2018b) (glej Tabela 1).

Tabela 1: Ogroženost za raka glede na mutacijo do 70. leta starosti (povzeto po smernicah NCCN), (National Comprehensive Cancer Network, 2018b).

Karcinom	<i>MLH1 ali MSH2</i>		<i>MSH6</i>		<i>PMS2</i>	
	ogroženost v %	starost ob diagnozi	ogroženost v %	starost ob diagnozi	ogroženost v %	starost ob diagnozi
Debelo črevo	52 - 82	44 - 61 let	10 - 22	54 let	15 - 20	61 - 66 let
Endometrij	25 - 60	48 - 62 let	16 - 26	55 let	15	49 let
Želodec	6 - 13	56 let	≤ 3	63 let	+	70 - 78 let
Jajčniki	4 - 24	42,5 leta	1 - 11	46 let	+	42 let
Hepatobiliarni trakt	1 - 4	50 - 57 let	NP	NP	+	NP
Urinarni trakt	1 - 7	54 - 60 let	< 1	65 let	+	NP
Tanko črevo	3 - 6	47 - 49 let	NP	54 let	+	59 let
Možgani/ centralni živčni sistem	1 - 3	~ 50 let	NP	NP	+	45 let

Legenda: NP = ni podatka, + = skupno tveganje za vse rake, označene z znakom +, je 6 % do 70. leta starosti

Nosilci mutacij zbolevajo 10–20 let prej, kot se sicer ti raki pojavljajo v populaciji, zato se redni pregledi pri njih začnejo izvajati prej, kot to velja za splošno populacijo. Običajno jih že po 20. letu starosti začnemo spremljati s kolonoskopijami. Program preventivnih pregledov sestavimo individualizirano za vsakega posameznika v okviru konzilija za onkološko genetsko svetovanje in testiranje.

Prednost tega programa spremljanja je, da lahko raka debelega črevesa in danke preprečujemo že z odstranjevanjem polipov, ki jih najdemo med pregledom. Prav tako lahko ženske s tem sindromom po zaključku rodne dobe opravijo preventivno odstranitev maternice in jajčnikov z jajcevodni (National Comprehensive Cancer Network, 2018b).

### **Dedni rak jajčnikov**

Rak jajčnikov se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov, najpogosteje obeh že opisanih. Ocenjuje se, da je 10–15 % rakov jajčnikov posledica podedovane genske okvare. Med dednimi sindromi v smislu raka se rak jajčnikov najpogosteje pojavlja v sklopu dednega sindroma raka dojke in/ali jajčnikov ter sindroma dednega nepolipoznega raka debelega črevesa in danke (imenovan tudi Lynchev sindrom). Pri vseh bolnicah z rakom jajčnikov je zato zelo pomembno natančno preveriti družinsko anamnezo in aktivno iskati nosilke mutacij, njihovim svojcem pa ponuditi genetski posvet in testiranje (Krajc & Djurišič, 2015).

Zdravim nosilkam mutacij genov *BRCA* ali genov, ki so povezani z Lynchevim sindromom, svetujemo:

Pri ženskah z dokazano mutacijo:

- priporočeni pregledi na 6 mesecev z ginekološkim UZ pregledom in kontrolo CA 125 (z začetkom pri 30.–35. letu starosti; konsenz strokovnjakov) (Society of gynecologic oncology, 2015; National Comprehensive Cancer Network, 2018a, 2018b; Onkološki inštitut Ljubljana, n.d.),
- preventivna kirurgija (tubektomija in ovariektomija pri ženskah po 40. letu starosti oz. po zaključku rodne dobe); pri ženskah, mlajših od 40 let, je trenutno klinično priporočilo (konsenz strokovnjakov) tubektomija po končani reprodukciji, nato ovariektomija pri 50. letu)

(Society of gynecologic oncology, 2015; National Comprehensive Cancer Network, 2018a, 2018b; Onkološki inštitut Ljubljana, 2018).

Vsem ženskam z že znano boleznijo (jajčniki, jajcevodi, PPSC) se priporoča onkološko genetsko svetovanje (Society of gynecologic oncology, 2015).

Priporočeni ukrepi z vidika splošne populacije – rak jajčnikov (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

Na populacijskem nivoju je glede preventive raka jajčnikov pomembno omeniti tudi mnenje ACOGC (American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice) iz leta 2015. Menijo namreč, da resekcija 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 tveganju in pričakovani dobrobiti sočasne preventivne odstranitve jajcevodov. Za zdaj svetujejo, naj se stopnja invazivnosti operativnega posega zaradi tega ne zviša oz. naj operaterji ostanejo pri načrtovanem minimalno invazivnem pristopu; dodatna odstranitev jajcevodov tako ne bo zvišala tveganja za zaplete oz. bo poseg enako varen. Laparoskopiska odstranitev jajcevodov je glede kontraceptivnega učinka enako učinkovita kot laparoskopiska sterilizacija, vendar v tem primeru rekanalizacija ni mogoča. Za ocenjevanje učinka odstranitve jajcevodov pri preprečevanju raka jajčnikov so potrebne kontrolirane randomizirane raziskave. Smernice NCCN za zdaj ne priporočajo samostojne preventivne salpingektomije pri nosilkah okvare genov *BRCA1* in *BRCA2*, razen v okviru kliničnih raziskav (National Comprehensive Cancer Network, 2018a).

### **Dedni rak endometrija**

Rak endometrija se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov oz. podedovanih genetskih okvar. 2–3 % rakov endometrija se pojavlja v sklopu Lynchevega sindroma (sindrom dednega nepolipoznega raka

debelega črevesa in danke; Tabela 1), manjši odstotek pa v sklopu redkejših drugih dednih sindromov oz. genetskih okvar (Hampel, et al., 2007; Pennington, 2013; Krajc, 2016b). Pri vseh bolnicah z rakom endometrija je zato zelo pomembno natančno preveriti družinsko anamnezo in aktivno iskati nosilke mutacij, njihovim svojcem pa ponuditi genetski posvet in testiranje ter sledenje/spremljanje glede na genetski izvid in družinsko anamnezo.

Nevarnostni dejavniki raka endometrija vključujejo stanja, v katerih opazimo zvišane vrednosti estrogenov (povzročene zaradi debelosti, sladkorne bolezni, prekomernega vnosa maščob), zgodnjo starost ob prvi menstruaciji, ničrodnost, pozno menopavzo, starost nad 55 let, rabo tamoksifena ter nekatere dedne sindrome v smislu raka, najpogostejši in najpomembnejši pa je Lynchev sindrom (National Comprehensive Cancer Network, 2018b).

Večina rakov endometrija nastane zaradi sporadičnih mutacij. Pri približno 5 % bolnic z rakom endometrija lahko diagnosticiramo podedovane genetske mutacije. Poznamo več različnih genov, ki, v primeru da so pri posameznicah mutirani (prisotnost patogenih različic), zvečajo ogroženost za raka endometrija in glede na gen lahko zvečajo ogroženost tudi za nekatere druge raka. Pri teh bolnicah diagnozo običajno postavimo 10–20 let prej, kot se rak endometrija sicer pojavlja v populaciji (National Comprehensive Cancer Network, 2018b). Genetsko presejanje je smiselno pri vseh bolnicah z rakom endometrija, še posebej pri tistih, ki so zbolele pred 50. letom starosti.

Lynchev sindrom, znan tudi kot dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke, se sicer pojavlja tudi pri 5–10 % bolnikov z rakom debelega črevesa. Kot že omenjeno, iščemo pri Lynchevem sindromu nosilce mutacij na genih *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (ang. MMR – *miss match repair geni*) ali na genu *EPCAM*. Prav rak debelega črevesja in rak endometrija sta najpogostejša raka v sklopu tega dednega sindroma (glej Tabela 1).

Zdravim ženskam, ki so zelo ogrožene za raka endometrija zaradi podedovane genetske okvare, svetujemo preventivno histerektomijo z

ovariektomijo (v sklopu Lynchevega sindroma), in sicer po zaključku rodne dobe in glede na starost ob diagnozi raka endometrija v družini. Prav tako ženske opozorimo, naj obiščejo svojega ginekologa ob vsaki neredni krvavitvi iz nožnice. Z dokazi podprtega presejanja za raka endometrija še ne poznamo (National Comprehensive Cancer Network, 2018b).

Bolezen se običajno odkrije v zgodnjem stadiju, ki je povezan z dobro prognozo, zato zaenkrat z javnozdravstvenega vidika še ni dokazano, da bi ciljano populacijsko presejanje s presejalnimi testi, ki jih imamo na voljo, zmanjšalo obolevnost in izboljšalo preživetje.

### **Drugi geni, povezani z zvečano ogroženostjo za raka endometrija**

Mutacije gena *PTEN* so odgovorne za s sindromom PTEN povezanimi hamartomi (ang. PHTS-PTEN *hamartoma tumor syndrome*). V sklopu PHTS se pojavljajo Cowdenov sindrom, Bannayan-Riley-Ruvalcabov sindrom in sindrom Proteusa in Proteusu podoben sindrom (ang. Proteus/Proteus-like sindrom). Pri teh sindromih ugotavljamo večje tveganje za raka dojk, endometrija, ščitnice, debelega črevesa, ledvic in kože. Ogroženost za raka endometrija je okoli 10 odstotna, pomembno pa se, kot omenjeno, zveča ogroženost tudi za preostale prej naštete rake (Brownstein, 1978; Starink, et al., 1986; Tan, et al., 2012; Krajc, 2016b). Poleg Lynchevega sindroma in sindromov v sklopu mutacij *PTEN*, pri katerih opazamo veliko ogroženost za raka endometrija, pa poznamo še druge gene, ki vsaj zmerno zvečajo ogroženost za tega raka. Med njimi so najbolj pomembni geni *BRCA1*, *BRCA2*, *MUTYH*, *TP53*, *POLD1* in *CHEK2* (Palles, et al., 2013; Ring, et al., 2016). Ker njihov vpliv na ogroženost še ni natančno definiran, smernic za spremljanje nosilk s temi mutacijami še ni.

Monogensko dedno predispozicijo, ki je povezana z veliko ogroženostjo za raka endometrija, kot že omenjeno, ugotovimo le pri manjšem številu bolnic. K razvoju raka endometrija naj bi prispevali tudi številni manj penetrantni dedni dejavniki (npr. polimorfizmi posameznih nukleotidov). Ti lahko predvsem v kombinaciji z dejavniki okolja zvišujejo ogroženost vsake ženske. Čeprav tudi pred nedavnim zaključene asociacijske študije

na velikem številu preiskovank (ang. *genome-wide association studies* – *GWAS*) kažejo na možno povezavo določenih kromosomskih regij s tveganjem za razvoj endometrijskega karcinoma (npr. 13q22.1, 6q22.31, 8q24.21, 15q15.1, 14q32.33), je klinična uporabnost teh dognanj trenutno še zelo omejena (Cheng, et al., 2016).

## ZAKLJUČEK

Med bolniki z rakom s pomočjo genetskih testov lahko najdemo tiste, ki so najverjetneje zboleli zaradi podedovane genetske okvare. Pravočasno odkrivanje nosilcev mutacij pri bolnikih in njihovih svojcih ima velik pomen za preprečevanje, zgodnje odkrivanje in bolnikom prilagojeno zdravljenje dednih oblik raka.

Za genetsko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo bolnika. Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebe pa zavezane k molčečnosti v skladu z zakonom. Podatkov o testiranju in izvidu testiranja od testirancev tudi nihče nima pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati.

Zaradi zanesljivejšega vrednotenja rezultatov testa je pomembno najprej testirati tisto osebo v družini, ki je zbolela kot najmlajša, če je to seveda mogoče. Če pri njej najdemo okvaro gena, pri drugih preiskovanih sorodnikih pa ne, je pri slednjih veliko manjša verjetnost, da so nosilci okvarjenega gena (populacijsko). Rezultati genetskega testa tako omogočajo natančnejšo oceno ogroženosti, kot jo omogoča samo analiza osebne ali družinske anamneze.

Posameznice, ki se zavedajo večje ogroženosti za razvoj rakave bolezni in vedo, da so nosilke mutacij, lahko lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri programu kontrolnih in rednih pregledov. Po drugi strani pa lahko tiste, ki niso nosilke ogrožajoče mutacije, opustijo pogoste kontrolne preglede in preiskave. Negativen izid testa je tako lahko olajšanje tako za preiskovano osebo kot za sorodnike. Zavedati se moramo, da populacijska ogroženost za

raka tudi pri teh posameznikih ostaja, in da je pomembno, da se vključujejo v presejalne programe, ki jih država omogoča splošni populaciji (presejalni programi DORA, ZORA in SVIT) (Krajc, et al., 2017). Pomembno je tudi poznavanje zdravega življenjskega sloga in sprememba življenjskih navad, z namenom zmanjšati ogroženost za razvoj rakavih bolezni.

### **Opomba avtorice:**

**Prispevek je povzet po besedilu za učbenik Onkološke ginekologije MF UM, ki je v pripravi za objavo.**

## **LITERATURA**

American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015. Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Committee Opinion No. 620. *Obstetrics & Gynecology*, 125, pp. 279–281

Antoniou, A.C., Casadei, S., Heikkinen, T., Barrowdale, D., Pylkäs, K., Roberts, J., et al., 2014. Breast Cancer Risks in Families with Mutations in PALB2. *New England Journal of Medicine*, 7, pp. 497–506.

Brownstein, M.H., Wolf, M. & Bikowski, J.B., 1978. Cowden's disease: A cutaneous marker of breast cancer. *Cancer*, 41, pp. 2393–2398.

Cheng, T.H., Thompson, D.J., O'Mara, T.A., Painter, J.N., Glubb, D.M., Flach, S., et al., 2016. Five endometrial cancer risk loci identified through genome-wide association analysis. *Nature Genetics*, 48, pp. 667–674.

Hampel, H., Panescu, J., Lockman, J., Sotamaa, K., Fix, D., Comeras, I., et al., 2007. Comment on: Screening for Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Research*, 67, p. 9603.

Krajc, M., Novaković, S., Žgajnar, J., Blatnik, A., Škof, E., Vrečar, A., et al., 2017. *Dedni rak dojk in/ali jajčnikov: ambulanta za onkološko genetsko svetovanje: prenovljena izdaja*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, p. 20.

Krajc, M., Blatnik, A., Novaković, S., Škof, E. & Žgajnar, J., 2016a. Onkološko genetsko svetovanje in testiranje : dedni rak dojk. In: Borštnar, S., et al. eds.. *Šola raka dojk: zbornik prispevkov. Ljubljana, 13. maj 2016*. Ljubljana: Združenje za senologijo, Slovensko zdravniško društvo, pp. 91–98.

Krajc, M., 2016b. Dedni rak maternice. In: Merlo, S., et al. eds. *Rak materničnega telesa: zbornik*. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, p. 98 .

Krajc, M. & Djurišič, A., 2015. Dedni rak jajčnikov in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana. In: Smrkolj, Š., et al. eds. *Rak jajčnikov: zbornik predavanj*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za radioterapijo in onkologijo, pp. 73–81.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018a. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 1.2019. Available at: [http://ptenuki.org/wp-content/uploads/2018/07/nccn-genetics\\_screening-Jul18.pdf](http://ptenuki.org/wp-content/uploads/2018/07/nccn-genetics_screening-Jul18.pdf) [24. 8. 2018].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018b. *Clinical Practice guidelines in Oncology. Genetic/Familial High Risk Assessment: Colorectal, V1.2018*. Available at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) [24.8.2018].

National Cancer Institute, 2018. Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®). Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional>. [ 24. 8. 2018].

Onkološki Inštitut Ljubljana, 2013. *Dedni rak debelega črevesa in danke: informacijska zbiranka za paciente*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana.

Onkološki inštitut Ljubljana, n.d. *Genetsko svetovanje*. Available at: [http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena\\_dejavnost/skupne\\_zdravstvene\\_dejavnosti/genetsko\\_svetovanje/](http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje/) [24. 8. 2018].

Onkološki inštitut Ljubljana, 2018. *Smernice zdravljenja raka dojk*. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. Available at: [http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice\\_diagnostike\\_in\\_zdravljenja\\_raka\\_dojk\\_2018.pdf](http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2018.pdf) [24. 8. 2028].



Palles, C., Cazier, J.B., Howarth, K.M., Domingo, E., Jones, A.M., Broderick, P., et al., 2013. Germline mutations in the proof-reading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nature Genetics*, 45, pp. 136–144.

Pennington, K.P., Walsh, T., Lee, M., Pennil, C., Novetsky, A.P., Agnew, K.J., et al., 2013. BRCA1, TP53, and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma. *Cancer*, 119, pp. 332–338.

Pharoah, P.D., Day, N.E., Duffy, S., Easton, D.F., Ponder, B.A., 1997. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 71, pp. 800–809.

Ring, K.L., Bruegl, A.S., Allen, B.A., Elkin, E.P., Singh, N., Hartman, A.R., et al., 2016. Germline multi-gene hereditary cancer panel testing in an unselected endometrial cancer cohort. *Modern Pathology*, 29, pp. 1381–1389.

Society of Gynecologic Oncology (SGO), 2015. *Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer*. Available at: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/> [ 24. 9. 2015].

Starink, T.M., van der Veen, J.P., Arwert, F., de Waal, L.P., de Lange, G.G., Gille, J.J., et al., 1986. The Cowden syndrome: A clinical and genetic study in 21 patients. *Clinical Genetics*, 29, pp. 222–233.

Tan, M.H., Mester, J.L., Ngeow, J., Rybicki, L.A., Orloff, M.S., Eng, C., 2012. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical Cancer Research*, 18, pp. 400–407.

Zadnik, V. & Primic Žakelj, M., n.d. *SLORA: Slovenija in rak*. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka. Available at: [www.slora.si](http://www.slora.si) [20. 3. 2018].