

Onkološko genetsko svetovanje in testiranje na onkološkem inštitutu – dedni rak dojk, jajčnikov in debelega črevesa

Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Uvod

Samo štiri leta po odkritju *BRCA1* in *BRCA2* genov, ko so dodatni dokazi potrdili, da so za večino dednih rakov dojk in jajčnikov odgovorne mutacije v teh genih, smo tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana že leta 1999 začeli z raziskovalnim projektom, katerega cilj je bil vzpostavitev učinkovitega sistema za odkrivanje nosilcev mutacij in ustrezno svetovanje glede preventivnih ukrepov.

Naše izkušnje in izkušnje drugih držav so pokazale, da ima pravočasno odkrivanje nosilcev mutacij v *BRCA1* in 2 genih velik pomen za preprečevanje in zgodnje odkrivanje dednih oblik raka dojk in jajčnikov ter prostate pri moških. Zato je bilo genetsko testiranje in svetovanje leta 2008 uvrščeno med redne dejavnosti Onkološkega inštituta Ljubljana. Dejavnost od začetka vključuje multidisciplinarni pristop k obravnavi bolnikov, kar zagotavlja primerno in kakovostno obravnavo pacientov. Naše strokovno delo na tem področju smo zaokrožili z izdelavo in objavo klinične poti.

V ambulanti poleg družin, kjer se pojavlja rak dojk in jajčnikov, obravnavamo tudi družine s sumom na dedni rak debelega črevesa, dedni maligni melanom, dedni rak ščitnice, dedne polipoze, Peutz-Jeghers sindrom, Muir-Torre sindrom, Li-Fraumeni sindrom in ostale, redkejšje dedne sindrome v smislu raka.

Paciente, ki so visoko ogroženi spremljamo v naši ustanovi. Temu imamo namenjeno ambulanto že od septembra 2010. Smo ena redkih inštitucij, ki pacientom omogoča celovito genetsko testiranje in svetovanje, spremljanje (*follow-up*) in preventivne posege, in ne le opravljanje genskega testa.

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 večimi raki hkrati.

Na dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov pomislimo vedno, kadar je vsaj ena ženska od dveh

bolnih v družini po isti krvni veji zbolela za rakom dojk pred 50. letom starosti. Za test na mutacije na *BRCA1/2* genih in genih, ki so tudi povezani s tem dednim sindromom, se lahko odloči vsak, ki je opravil temeljit pogovor v okviru genetskega svetovanja in ustreza kriterijem za genetsko testiranje.

Sum na **dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke** pa je postavljen, kadar vsaj trije sorodniki v družini zbolijo za rakom debelega črevesa ali raki, ki so povezani s tem dednim sindromom, 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 starosti.

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

- znana mutacija na *BRCA* genih (ali drugih genih, ki so povezani z večjo ogroženostjo za raka dojk) v družini,
- rak dojk pred 40. letom,
- obojestranski rak dojk,
- rak dojk in jajčnikov,
- rak jajčnikov,
- moški z rakom dojk,
- trojno negativni rak dojk,
- pozitivna družinska anamneza:
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 40. letom,
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk,
 - sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk,
 - dve sorodnici v prvem in drugem kolenu (po isti krvni veji) z rakom dojk pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost,
 - tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk ali jajčnikov (po isti krvni veji).

Indikacije za napotitev na posvet za dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke:

- znana mutacija 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 pa so kolorektalni rak, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak tre-

- bušne 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 karcinomom endometrija, zbolele pred 45. Letom,
- osebe z adenomi, mlajše od 45 let.

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.

Pri jemanju družinske anamneze v smislu raka lahko pri 25–30 % na 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 kot bolnice s sporadičnim rakom.

Pri 3–5 % bolnic z rakom dojk pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo. V teh družinah najdemo več sorodnic v več generacijah – po isti krvni veji, ki so zbolele za rakom dojk. Velikokrat navedejo tudi podatek, da se v družini pojavlja rak jajčnikov. Te bolnice so pogosto mlajše od petdeset let in zbole vajo od deset do dvajset let prej, kot je to običajno v populaciji. Pri njih lahko najdemo prirojeno gensko okvaro. Tem rakom dojk pravimo »dedni raki dojk.« Nekatero bolnice z ugotovljeno dedno okvaro lahko zbolijo tudi za več kot enim rakom.

Verjetnost, da se rak dojk pojavi pri ženski, ki podeduje gensko okvaro, je torej večja v primerjavi s splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak dojk in/ali jajčnika tudi razvije. Vse nosilke genskih okvar namreč za rakom ne zbolijo.

Pri nosilkah okvarjenega BRCA1 gena je tako verjetnost, da bo ženska v svojem življenju zbolela za rakom dojk, 60–85 % (pri ženskah brez genske okvare okoli 10 %) in za rakom jajčnikov 20–40 % (pri ženskah brez genske okvare 1–2 %).

Tudi pri nosilkah mutiranega BRCA2 gena opazimo povečano zbolevanje za rakom dojk (ogroženost je nekoliko nižja kot pri BRCA1) in jajčnikov; pri slednjem je ogroženost tudi nekoliko nižja kot pri nosilkah BRCA1 in znaša 10–20 %. Je pa genska okvara BRCA2 gena povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojk pri moških in za raka prostate.

Na podlagi ocene ogroženosti lahko posameznik vsekakor bolj informirano odloča o svojem zdravju, prav tako jim lahko na podlagi teh izvidov njihovi zdravniki priporočajo njim primerne presejalne ukrepe. Zadnje raziskave poročajo, da ženske, ki so redno pod nadzorom in se odločajo za preventivne ukrepe živijo dlje od vrstnic z *BRCA* okvaro, ki se za strogo presejanje ne odločijo (tudi umirajo zaradi drugih vzrokov). Ženska z opravljeno preventivno mastektomijo, na primer, za 95 % zmanjša ogroženost, da bo zbolela za rakom dojk, kot ženska, ki tega posega ne opravi.

Kadar pri posameznici odkrijemo gensko okvaro na *BRCA1/2* genu, 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 visoko ogroženih omogočamo in priporočamo ukrepe, predstavljene v nadaljevanju, zdravnik, ki spremlja posameznike, pa se glede na zadnje izvide lahko odloči za njihove morebitne spremembe. S presejalnimi pregledi (nadzorom) začnemo pri 25. letih starosti, sledimo mednarodnim smernicam, preglede pripravimo individualizirano za vsakega obravnavanega posameznika:

- mesečno samo-pregledovanje dojk,
- polletni klinični pregled dojk s pričetkom pri 25. letih 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 ali brez rekonstrukcije,
- polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom,
- spremljanje tumorskega markerja CA 125,
- možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju.

Ženske se lahko spremljajo v okviru ambulantnih pregledov na Onkološkem inštitutu. Prav tako vse, ki bi rade opravile preventivne operacije, napotimo k ustreznim specialistom na obravnavo za dogovor o operacijah. Vključena je tudi obravnava pri psihologu.

Dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke

Podobno kot pri dednem raku dojk in/ali jajčnikov, tudi pri raku debelega črevesa in danke najdemo družine, kjer se ta rak pojavlja bolj pogosto. Rak debelega črevesa in danke se pojavlja pri ženskah in moških ter je tretji najpogostejši rak pri obeh spolih.

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 debelem črevesu, kot so starost, telesna teža, vrsta prehrane, kajenje in telesna dejavnost.

Pri 25 % 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.« Člani take družine imajo nekoliko večjo verjetnost, da bodo zboleli za rakom. Za to vrsto raka debelega črevesa navadno zbolijo bolniki v podobni starosti kot bolniki s sporadičnim rakom.

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 zbolevali 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. 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 *MLH1*, *MSH2* ali *MSH6* genih (MMR geni), ki povzročajo 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.

Nosilci mutacije na genih, ki so odgovorni za dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke imajo 50 % verjetnost, da mutacijo prenesejo na svoje potomce. **Posamezniki s podedovanimi mutacijami na teh genih imajo do 80 % 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 raka jajčnikov in maternice.**

Nosilci mutacij zbolevali 10 do 20 let prej, kot se sicer ti raki pojavljajo v populaciji, zato se pri njih redni pregledi pričnejo izvajati prej, kot to velja za splošno populacijo.

Običajno jih že po 20. letu starosti pričnemo 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.

Rak jajčnika in dedni sindromi

Rak jajčnika se lahko pojavlja v okviru obeh opisanih dednih sindromov, zato je pomembno pri vseh bolnicah natančno preveriti družinsko anamnezo in aktivno iskati nosilke mutacij. Zdravim nosilkam mutacij na *BRCA* in *MMR* genih svetujemo redne preglede na 6 mesecev z ginekološkim UZ in kontrolo CA-125 (s pričetkom med 30 – 35. letom starosti), po 40. letu starosti oziroma po zaključku rodne dobe pa svetujemo preventivno kirurgijo (tubektomijo in ovariektomijo).

Na populacijskem nivoju je prav tako pomembno glede preventive raka jajčnikov omeniti mnenje ACOGC (*American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice*) iz 2015, kjer svetujejo, 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 dobroti sočasne preventivne odstranitve jajcevodov. Zaenkrat svetujejo, naj se stopnja invazivnosti operativnega posega zaradi tega ne zviša, oziroma naj operaterji ostanejo pri načrtovanem minimalno invazivnem pristopu; dodatna odstranitev jajcevodov tako ne bo zvišala tveganja za zaplete oziroma bo poseg enako varen. Laparoskopska odstranitev jajcevodov je glede kontraceptivnega učinka enako učinkovita kot laparoskopska sterilizacija, vendar v tem primeru ni možna rekanalizacija. Za ocenjevanje učinka odstranitve jajcevodov pri preprečevanju raka jajčnikov so potrebne kontrolirane randomizirane študije.

Pravni in etični vidik genskega testiranja

Za posameznike, ki so nosilci genskih okvar in vedo za visoko ogroženost, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Pri sorodnikih, kjer genske okvare nismo odkrili, pa velikokrat opazimo občutek krivde.

Za gensko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo pacienta. Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebe pa

zavezano k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati.

Zaključek

Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za raka in vedo, da so nosilci genske okvare, lahko lažje in bolj informirano soodločajo pri programu kontrol in rednih pregledov. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci genske okvare, opustijo pogoste programe kontrol. Negativen izid testa lahko predstavlja olajšanje tako za preiskovano osebo kot za njene 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 (DORA, ZORA in SVIT).

Literatura

1. 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/
2. Smernice zdravljenja raka dojk, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2014 http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf
3. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian, V.I.2015, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology.
4. Genetic/familial high risk assessment: Colorectal, V.I.2015, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology.
5. SGO Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer [internet] Society of Gynecologic Oncology [citirano 2015 24 Sept] Dosegljivo na <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>
6. Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Committee Opinion No. 620. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015; 125: 279–81.
7. Klinična pot onkološkega genetskega svetovanja za dedni rak dojk in/ali jajčnikov, http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov.pdf
8. Klinična pot onkološkega genetskega svetovanja za dedni nepolipozni rak debelega črevesa, http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_nepolipozni_rak_debelega_crevesa_in_danke.pdf
9. Informacijska zbiranka za bolnike, ki so napoteni v ambulanto za onkološko genetsko svetovanje – Dedni rak dojk in/ali jajčnikov, Onkološki inštitut Ljubljana, 2013