

Mateja Krajc, Astrid Djurišić

Dedni rak jajčnikov in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana

POVZETEK

Rak jajčnikov se lahko pojavlja v sklopu različnih dednih sindromov. Ocenjuje se, da je 10 - 15 % rakov jajčnikov posledica podedovane genske okvare. Med dednimi sindromi v smislu raka se rak jajčnikov najbolj pogosto pojavlja v sklopu dednega sindroma raka dojke in/ali jajčnikov ter sindroma dednega nepolipoznega raka debelega črevesa in danke (Lynch sindrom). Pri vseh bolnicah z rakom jajčnikov je zato zelo pomembno natančno preveriti družinsko anamnezo in aktivno iskati nosilke mutacij ter njihovim svojcem ponuditi genetski posvet in testiranje. Obravnava pacientov 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

Samo štiri leta po odkritju *BRCA1* in *BRCA2* genov, ko so dodatni dokazi potrdili, da so za večino dednih rakov dojke 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 dojke in jajčnikov ter prostate pri moških. Zato je bilo gensko 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 (1). 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 (2).

Paciente, ki so visoko ogroženi spremljamo v naši ustanovi. Temu imamo namenjeno specialistično 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.

V okviru ambulante za onkološko genetsko svetovanje in testiranje smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana od leta 1999 do sedaj (oktober 2015) obravnavali že več kot 3200 posameznikov, med njimi smo pri nekaj več kot 340 družinah odkrili nosilce mutacij. V povprečju na posvet iz družin z znano mutacijo pridejo 3-4 sorodniki. V letu 2014 smo opravili 950 posvetov za dedne sindrome za raka. V specialistični ambulanti za visoko ogrožene (nosilce mutacij) pa se spremlja že več kot 320 zdravih posameznikov.

RAK JAJČNIKA IN DEDNI SINDROMI

Rak jajčnika se lahko pojavlja v okviru različnih dednih sindromov, zato je pomembno pri vseh bolnicah natančno preveriti družinsko anamnezo in aktivno iskati nosilke mutacij.

Poglejmo si najpogostejše:

- **Dedni sindrom raka dojk in jajčnikov (najbolj pogost) (1-4)**
 - nosilci mutacij *BRCA1*, *BRCA2* gena
 - nepopolna penetranca gena (ogroženost za raka jajčnikov: 30-50% pri *BRCA1*, 20-40% pri *BRCA2*)
 - zgodnejše zbolevanje (pojav bolezni 10-15 let prej kot je bolezen običajna v populaciji)

- **Dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke (HNPCC oziroma Lynch sindrom) (5):**
 - nosilci mutacij *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* gena
 - ogroženost za raka jajčnikov 10-12%

- **Nekateri drugi redki dedni sindromi:**
 - **sindrom Peutz-Jeghers** (hereditarna intestinalna polipoza) (5)
 - nosilci mutacij STK11 gena
 - ogroženost za raka jajčnikov 18-21%
 - povezan z večjo pojavnostjo z redkim, ampak benignim tumorjem jajčnikov–SCTAT (Sex Cord Tumors with Annular Tubules)

 - **Li-Fraumeni sindrom (3)**
 - nosilci mutacij p53 gena
 - večja ogroženost za raka jajčnikov

 - **Nosilci mutacij na drugih genih: *CHEK2, RAD51, BRIP1, PALB2,...*(3)**
 - večja ogroženost za raka jajčnikov

INDIKACIJE ZA ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE (2)

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 dojke in/ali jajčnikov** pomislimo vedno, kadar je vsaj ena ženska od dveh bolnih v družini po isti krvni veji zbolela za rakom dojke pred 50. letom starosti. Za test na mutacije na *BRCAl/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 gensko 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 sorodnikov 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 dojke in/ali jajčnikov:

- znana mutacija na *BRCAl* genih (ali drugih genih, ki so povezani z večjo ogroženostjo za raka dojke) v družini
- rak dojke 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, 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 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

SINDROM DEDNEGA RAKA DOJK IN/ALI JAJČNIKOV (5)

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-odstotna (pri ženskah brez genetske okvare okoli 10-odstotna) in za rakom jajčnikov 30–50-odstotna (pri ženskah brez genetske okvare 1–2-odstotna) (5).

Tudi pri nosilkah mutiranega *BRCA2* gena opazamo 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 20–40 %. Je pa genetska 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 soodloča o preventivnih ukrepih, prav tako jim lahko na podlagi teh izvidov njihovi zdravniki priporočajo njim primerne presejalne preglede. 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 (1,3,6):

- 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 obravnavo pri psihologu.

DEDNI NEPOLIPOZNI RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE (7)

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 odstotkih 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 zboleljajo 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-odstotno 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 (5).**

Nosilci mutacij zbolevalo 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 multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje in testiranje (5).

Prednost tega programa spremljanja je, da lahko raka debelega črevesa in danke preprečujemo že z odstranjevanjem polipov, ki jih najdemo med pregledom.

POVZETEK PRIPOROČENIH UKREPOV PRI NOSILKAH MUTACIJ – RAK JAJČNIKOV

Zdravim nosilkam mutacij na *BRCA* in MMR genih svetujemo:

1. Pri ženskah z dokazano mutacijo:

- priporočeni pregledi na 6 mesecev z ginekološkim UZ in kontrolo CA-125 (s pričetkom med 30 – 35. letom starosti) (konsenz strokovnjakov) (2-6);
- preventivna kirurgija (tubektomija in ovariektomija pri ženskah po 40. letu starosti oziroma po zaključku rodne dobe); pri ženskah, mlajših od 40 let je trenutno klinično priporočilo (konsenz strokovnjakov) tubektomija po končani reprodukciji, nato ovariektomija pri 50 letih (2, 3, 6).

2. Pri vseh ženskah z že znano boleznijo (ovarij, tube, PPSC) se priporoča onkološko genetsko svetovanje (4).

PRIPOROČENI UKREPI Z VIDIKA SPLOŠNE POPULACIJE (8)

Na populacijskem nivoju je prav tako pomembno glede preventive raka jajčnikov omeniti mnenje ACOGC (American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice) z 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. **NCCN smernice zaenkrat ne priporočajo samostojne preventivne salpingektomije pri nosilkah okvare BRCA1 in BRCA2, razen v okviru kliničnih študij (3).**

PRAVNI IN ETIČNI VIDIK GENSKEGA TESTIRANJA (9)

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 opazamo 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 zavezane 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 z negativnimi izvidi ostaja in da je pomembno, da se vključujejo v presejalne programe, ki jih država omogoča splošni populaciji (presejalni programi DORA, ZORA in SVIT).

LITERATURA

1. Klinična pot onkološkega genetskega svetovanja za dedni rak dojke in/ali jajčnikov, http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov.pdf
2. 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/
3. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian, V.II.2015, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology
4. 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/>
5. Genetic/familial high risk assessment: Colorectal, V.I.2015, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology
6. Smernice zdravljenja raka dojke, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2014
7. http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.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. Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Committee Opinion No. 620. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:279–81.
10. Informacijska zbiranka za bolnike, ki so napoteni v ambulantno za onkološko genetsko svetovanje – Dedni rak dojke in/ali jajčnikov, Onkološki inštitut Ljubljana, 2013