

# Dedni rak materničnega telesa in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na onkološkem inštitutu ljubljana

*Mateja Krajc, Ana Blatnik*

---

## Uvod

Z velikim napredkom molekularne genetike v zadnjih dveh desetletjih smo prišli do odkritij genov, ki so lahko povezani z večjo ogroženostjo za raka materničnega telesa. Tako lahko med bolnicami z rakom materničnega telesa s pomočjo genetskih testov najdemo tiste, ki so najverjetneje zbolele zaradi podedovane mutacije na določenem genu.

V 2–3 % primerov se rak materničnega telesa pojavlja v sklopu Lynchevega sindroma (sindrom dednega nepolipoznega raka debelega črevesa in danke), pri približno petih odstotkih bolnic s papilarnim seroznim rakom materničnega telesa pa lahko najdemo patogeno mutacijo v genih, ki niso povezani z Lynchevim sindromom(1, 2). Med dednimi sindromi za raka se rak materničnega telesa torej najpogosteje pojavlja v sklopu Lynchevega sindroma. Pri vseh bolnicah z rakom materničnega telesa zato zelo pomembno, da natančno preverimo družinsko anamnezo. Potrebno je preveriti, ali je še kdo v družini po isti družinski veji zbolel za rakom debelega črevesa, danke, jajčnikov, materničnega telesa ali drugimi raki, ki so lahko povezane v sklop Lynchevega sindroma (Tabela 1). Na ta način aktivno iščemo nosilke mutacij ter njim in njihovim svojcem ponudimo genetski posvet, testiranje in posledično preventivne ukrepe, ki so na voljo(3). Obravnava pacientov in njihovih svojcev na Onkološkem inštitutu Ljubljana poteka v okviru multidisciplinarne obravnave(4).

Nosilci podedovanih genetskih 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 genetski izvid.

Naše izkušnje in izkušnje drugih držav so pokazale, da ima pravočasno odkrivanje nosilcev mutacij velik pomen za preprečevanje in zgodnje odkrivanje dednih oblik raka, odvisno od najdene patogene mutacije. 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(4). V ambulanti poleg družin, kjer se pojavlja rak dojke in jajčnikov, obravnavamo tudi družine s sumom na Lynchev sindrom, dedni maligni melanom, dedni rak ščitnice, dedne polipoze, Peutz-Jeghers sindrom, Muir-Torre sindrom, Li-Fraumeni sindrom in ostale, redkejše dedne sindrome v smislu raka(5).

Paciente, ki so visoko ogroženi, spremljamo v naši ustanovi. S tem namenom že od septembra 2010 deluje specialistična ambulanta. Smo ena redkih ustanov, ki pacientom omogoča celovito gensko testiranje in svetovanje, spremljanje (*angl. follow-up*) ter preventivne posege in ne le opravljanje genskega testa.

## **Rak materničnega telesa in dedni sindromi**

Nevarnostni dejavniki raka materničnega telesa vključujejo stanja, pri katerih so opazne zvišane vrednosti estrogena (povzročene zaradi debelosti, sladkorne bolezni, prekomernega vnosa maščob), zgodnja starost ob prvi menstruaciji, ničrodnost, pozna menopavza, starost nad 55 let, raba tamoksifena ter nekateri dedni sindromi v smislu raka, najpogostejši in najpomembnejši je Lynchev sindrom(6, 7).

Večina rakov materničnega telesa nastane zaradi sporadičnih mutacij. Pri približno petih odstotkih bolnic z rakom materničnega telesa pa lahko diagnosticiramo podedovane genetske mutacije. Poznamo več različnih genov, ki, če so mutirani (prisotnost patogenih mutacij), pri posameznicah povečajo ogroženost za raka materničnega telesa ter, odvisno od gena, povečajo ogroženost tudi za nekatere druge rake. Pri teh bolnicah običajno diagnozo postavimo 10–20 let pred siceršnjim pojavljanjem raka materničnega telesa v populaciji(8). Genetsko presejanje je smiselno pri vseh bolnicah z rakom materničnega telesa, še posebej pri tistih, ki so zbolele pred 50. letom starosti.

## Lynchev sindrom

Dedni rak materničnega telesa se najpogosteje pojavlja v okviru Lynchevega sindroma, zato je pomembno, da pri vseh bolnicah natančno preverimo družinsko anamnezo (prednostno je potrebno preveriti prisotnost raka debelega črevesa in danke, raka materničnega telesa in raka jajčnikov) in aktivno iskati nosilke mutacij (7–10). V primeru, da dokažemo prisotnost Lynchevega sindroma, obstaja večja verjetnost, da nosilke teh genetskih zbolijo za novim rakom (npr. rakom debelega črevesa in danke ali rakom jajčnikov). Prav tako lahko na podlagi diagnoze Lynchevega sindroma tudi krvnim sorodnikom omogočimo genetsko svetovanje in testiranje ter priporočimo preventivne ukrepe.

Lynchev sindrom, znan tudi kot dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke, se sicer pojavlja tudi pri petih do desetih odstotkih bolnikov z rakom debelega črevesa. V teh družinah zasledimo obsežno družinsko anamnezo, saj bolniki navajajo več sorodnikov v več generacijah po eni družinski veji (materi ali očetu), ki so prav tako zboleli za rakom debelega črevesa in/ali raki, povezanimi z Lynchevim sindromom, npr. rak materničnega telesa, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta. Ti bolniki so pogosto mlajši in zbolevalo pred petdesetim letom. Pri Lynchevem sindromu iščemo nosilce mutacij v genih *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (MMR geni - *missmatch repair* oz. popravljanje neujemanja) ali delecijo *EPCAM* gena(3). **Prav rak debelega črevesa in rak materničnega telesa sta najpogostejša raka v sklopu tega dednega sindroma (Tabela 1).**

**Tabela 1. Ogroženost za raka glede na mutacijo do 70. leta starosti (3)**

Rak	MLH1 ali MLH2		MSH6		PMS2	
	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi
Debelo črevo	52 % – 82 %	44 – 61 let	10 % – 22 %	54 let	15 % – 20 %	61 – 66 let
Maternica	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 let	1 % – 11 %	46 let	+	42 let
Hepatobiliarni trakt	1 % – 4 %	50 – 57 let	NP	NP	+s	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/CŽS	1 % – 3 %	~ 50 let	NP	NP	+	45 let

Legenda: NP: ni podatkov, +: skupno tveganje za vse rake označene s + je 6 % do 70. leta starosti.

Pomembna je torej družinska anamneza. Na Lynchev sindrom moramo pomisliti vsakič, ko vsaj trije sorodniki v družini zbolijo za rakom debelega črevesa in danke ali raki, ki so povezani s tem dednim sindromom, kjer je eden od treh obolelih sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh, vsaj eden od njih pa je zbolel za rakom pred 50. letom starosti.

Nosilci mutacij genov, ki so odgovorni za Lynchev sindrom, imajo 50 % verjetnost, da mutacijo prenesejo na svoje potomce. Pri posameznikih s podedovanimi mutacijami teh genov obstaja do 80 % verjetnost, da bodo zboleli za rakom debelega črevesa in danke v povprečni starosti 44 let, do 60 % verjetnost za raka materničnega telesa (zbolevajo v povprečju med 48. in 62. letom starosti) ter do 24 % verjetnost, da bodo zboleli za rakom jajčnikov, in sicer v povprečni starosti 42 do 46 let (Tabela 1)(3). Pri polovici žensk s temi mutacijami bo rak jajčnikov ali materničnega telesa njihov prvi rak(11). Pri ženskah z rakom materničnega telesa, ki so zbolele pred 50. letom starosti in imajo sorodnika v prvem kolenu z rakom povezanim z Lynchevim sindromom, obstaja 43 % verjetnost, da so nosilke mutacij v MMR genih(11, 12). Pri bolnicah z rakom materničnega telesa, ki imajo vsaj še eno sorodnico z isto boleznijo, obstaja 9 % verjetnost, da so same nosilke mutacije v MMR genih(13).

Ker nosilci mutacij zbolevajo 10 do 20 let pred siceršnjim pojavljanjem teh rakov v populaciji, 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, ženske pa napotimo h ginekologu na posvet o možnih preventivnih posegih, poučimo jih tudi o opozorilnih znakih za raka materničnega telesa. Program preventivnih pregledov sestavimo individualizirano za vsakega posameznika v okviru konzilija multidisciplinarne ekipe za onkološko genetsko svetovanje in testiranje(3).

Prednost našega programa spremljanja je, da lahko raka debelega črevesa in danke preprečujemo že z odstranjevanjem polipov, ki jih najdemo med pregledom, raka materničnega telesa in jajčnikov pa lahko preprečujemo s pravočasnimi preventivnimi operacijami oziroma v primeru raka materničnega telesa ženske opozorimo na klinične znake, ki zahtevajo pregled pri specialistu ginekologu, v smislu zgodnjega odkrivanja.

Indikacije za napotitev na posvet glede Lynchevega sindroma, v sklopu katerega se lahko pojavlja tudi rak materničnega telesa(5):

- znana mutacija na genih, ki so povezani z Lynchevim sindromom v družini
- vsaj trije sorodniki z rakom debelega črevesa ali danke (RDČD), 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 materničnega telesa**, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta)
- osebe z RDČD in sorodnikom v prvem kolenu z RDČD in/ali s povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom, vsaj eden od rakov je bil odkrit pred 45. letom, adenom pa pred 40. letom
- osebe z RDČD, zbolele pred 50. letom(3)
- **osebe z rakom materničnega telesa, zbolele pred 50. letom(3)**
- osebe z adenomi, mlajše od 45 let

## Presejanje tumorjev

Ena od možnosti aktivnega iskanja Lynchevega sindroma med bolnicami z epitelijskimi raki materničnega telesa je testiranje tumorjev na mikrosatelitno nestabilnost (MSI) ali imunohistokemično (IHK) testiranje izražanja MMR beljakovin. S pomočjo teh testiranj lahko odkrivamo tiste bolnice, pri katerih obstaja velika verjetnost, da so nosilke zarodnih mutacij v genih, povezanih z Lynchevim sindromom. MMR beljakovine so namreč vpletene v proces popravljanja neujemanja baznih parov in manjših delecij/insercij, ki je ključnega pomena za ohranjanje stabilnosti genoma. Posledično mutacije v MMR genih vodijo v t.i. mikrosatelitno nestabilnost, kjer zaradi pomanjkljivega popravljanja prihaja do razlik v dolžini mikrosatelitnih zaporedij. Mikrosatelitno nestabilnost (MSI) lahko dokazujemo v tumorskem tkivu z molekularno genetskim testom, ki uporablja nabor mononukleotidnih in dinukleotidnih markerjev – tumorje tako ločimo na mikrosatelitno stabilne (MSS), tiste z nizko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-low, MSI-L) in tiste z visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-high, MSI-H). V rutinski praksi za dokazovanje motnje v delovanju MMR beljakovin pogosteje uporabljamo imunohistokemična barvanja, s katerimi ugotavljamo, ali je izražanje beljakovin MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2 v tumorskih celicah ohranjeno. V večini primerov mikrosatelitno nestabilnih tumorjev z izgubo izražanja beljakovin MLH1 in PMS2 gre za posledico sporadične, somatske epimutacije - metilacije promotorka *MLH1*, zato je potrebno pred

nadaljnimi preiskavami izključiti možnost *MLH1* metilacije. Ko rezultati preiskav tumorskega tkiva kažejo na veliko verjetnost zarodne mutacije v MMR genih, opravimo genetsko testiranje na podlagi vzorca krvi. Presejanje kolorektalnih rakov z eno od opisanih metod za izključevanje Lynchevega sindroma je že leta del priporočil za obravnavo vseh bolnikov s to boleznijo(3), a ga žal v Sloveniji rutinsko ne izvajamo. Novejša priporočila poudarjajo pomen tovrstnih preiskav tudi pri endometrijskem karcinomu – smiselno bi jih bilo opravljati v vseh primerih endometrijskih karcinomov, saj v primeru, da se osredotočimo zgolj na mlajše bolnice (zbolele pred 50. oz 60. letom), zgrešimo dobršen delež vseh primerov Lynchevega sindroma(14).

**Preiskave tumorskega tkiva z IHK metodo opravljajo tudi na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta, lahko jih naroči patolog, onkolog/ginekolog ali genetik, ki obravnava bolnika oz. družino.**

### **Preventivni ukrepi za raka materničnega telesa v primeru dokazane mutacije(3)**

Zdravim ženskam, ki so visoko ogrožene za raka materničnega telesa zaradi podedovane genetske okvare, svetujemo preventivno histerektomijo z ovari-ektomijo (v sklopu Lynchevega sindroma) in sicer po zaključku rodne dobe ter glede na starost ob diagnozi raka materničnega telesa v družini. Prav tako ženske opozorimo, naj obiščejo svojega ginekologa ob vsaki neredni krvavitvi iz maternice. Z dokazi podprtega presejanja za raka materničnega telesa zaenkrat še ne poznamo.

Vemo pa, da je bolezen običajno odkrita v zgodnem stadiju, ki je povezan z dobro prognozo, zato trenutno z javno-zdravstvenega vidika še ni dokazano, da bi ciljano populacijsko presejanje s presejalnimi testi, ki jih imamo na voljo (npr. odvzemi vzorcev endometrija ob letnih ginekoloških pregledih), zmanjšalo zbolevnost in izboljšalo preživetje.

### **Drugi geni, povezani z zvečano ogroženostjo za raka materničnega telesa**

Mutacije gena *PTEN* so odgovorne za sindrom *PTEN* povezanih hamartomov (*PHTS – PTEN hamartoma tumor syndrome*), v sklopu katerega se pojavljajo sindrom Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom in sindrom Proteus (*Proteus-like sindrom*). Pri teh sindromih ugotovljamo večje tveganje za rak dojke, endometrija, ščitnice, debelega črevesa, ledvic in kože. Ogrože-

nost za raka materničnega telesa je okoli 10 %, pomembno pa se, kot omenjeno, poveča ogroženost tudi za ostale prej naštete rake(15, 16, 17).

Poleg Lynchevega sindroma in sindromov v sklopu *PTEN* mutacij, kjer opazamo visoko ogroženost za raka materničnega telesa, pa poznamo še druge gene, ki vsaj zmerno zvečajo ogroženost. Med njimi so najbolj pomembni: *BRCA1*, *BRCA2*, *MUTYH*, *TP53*, *POLD1* in *CHEK2* gen(18, 19). Smernic glede spremljanja nosilk s temi mutacijami še ni, saj njihov vpliv na ogroženost še ni natančno definiran. Načeloma je v teh primerih najbolj pomembna družinska anamneza in obravnava v okviru multidisciplinarne ekipe.

Monogeno dedno predispozicijo, ki je povezana z visoko ogroženostjo za raka materničnega telesa, kot že omenjeno, ugotovimo le pri manjšem številu bolnic. K razvoju bolezni pa naj bi prispevali tudi številni manj penetrantni dedni dejavniki (npr. polimorfizmi posameznih nukleotidov), ki lahko predvsem v kombinaciji z dejavniki okolja zvišujejo ogroženost vsake posameznice. Čeprav tudi pred nedavnim zaključene asociacijske raziskave na velikem številu preiskovank (*t.i. GWAS – genome-wide association studies*) kažejo na možno povezavo določenih kromosomskih regij s tveganjem za razvoj endometrijskega karcinoma (npr. 13q22.1, 6q22.31, 8q24.21, 15q15.1, 14q32.33) (20), je klinična uporabnost tovrstnih dognanj trenutno še zelo omejena.

## **Pravni in etični vidik genskega testiranja(21)**

Za posameznike, ki so nosilci genskih okvar in se zavedajo visoke ogroženosti, je lahko ta informacija zelo obremenjujoča. 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 zavezano k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako nihče od testirancev nima pravice zahtevati podatkov o testiranju in izvidih testiranja in nikomur jih niso dolžni 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 kon-

trol in rednih pregledov. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci genske okvare, opustijo pogoste programe kontrol. V primeru znane mutacije v družini negativen izvid 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. Hampel, et al. Comment on: Screening for Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2007;67:9603.
2. Pennington KP, et al. BRCA1, TP53, and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma. *Cancer.* 2013 Jan;119(2):332-8.
3. Genetic/familial high risk assessment: Colorectal, V.I.2016, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology.
4. 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](http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_nepolipozni_rak_debelega_crevesa_in_danke.pdf)
5. 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/](http://www.onko-i.si/si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje/)
6. Van den Bosch T1, Coosemans A, Morina M, Timmerman D, Amant F. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Apr;26(2):257-66.
7. Obermair A1, Youlden DR, Young JP, Lindor NM, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer.* 2010 Dec 1;127(11):2678-84.
8. Resnick KE1, Hampel H, Fishel R, Cohn DE. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul;114(1):128-34.
9. Kwon JS1, Scott JL, Gilks CB, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. *J Clin Oncol.* Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. 2011 Jun 1;29(16):2247-52.



10. Win AK1, Lindor NM, Winship I, Tucker KM, Buchanan DD et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Feb 20;105(4):274-9.
11. A Gayther1 and Paul DP Pharoah. The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2010 June ; 20(3): 231–238.
12. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT, White KG, Luthra R, Gershenson DM, Broaddus RR. Prospective determination of prevalence of Lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:5158–5164.
13. Ollikainen M, Abdel-Rahman WM, Moisio AL, Lindroos A, Kariola R, Järvelä I, Pöyhönen M, Butzow R, Peltomäki P. Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary non polyposis colorectal cancer or a separate syndrome? *J Clin Oncol.* 2005; 23:4609– 4616.
14. Goodfellow et al. Combined Microsatellite Instability, MLH1 Methylation Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syndrome Screening in Endometrial Cancers From GOG210: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study.
15. Brownstein MH, Wolf, M, Bikowski JB. Cowden's disease: A cutaneous marker of breast cancer. *Cancer* 41:2393, 1978.
16. Starnik TM, van der veen JP, Arwert F, et al. The Cowden syndrome: A clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 29:222, 1986.
17. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 18(2):400, 2012.
18. Palles et al. Germline mutations in the proof-reading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas.
19. Ring KL1, Bruegl AS2, Allen BA3, Elkin EP3, Singh N3, Hartman AR3, Daniels MS1, Broaddus RR4. Germline multi-gene hereditary cancer panel testing in an unselected endometrial cancer cohort. *Mod Pathol.* 2016 Jul 22.
20. Cheng et al. Five endometrial cancer risk loci identified through genome-wide association analysis.
21. Informacijska zbirnica za bolnike, ki so napoteni v ambulanto za onkološko genetsko svetovanje – Dedni rak dojke in/ali jajčnikov, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana 2016.