

## Družinska anamneza kot del celostne obravnave bolnika

### Family history as part of a holistic patient care

Barbara Perić, Ana Blatnik

#### Povzetek

Nastanek raka je posledica delovanja številnih dejavnikov. Vzroke lahko iščemo tako v okolju, kot v genetiki. Rak je poligenska bolezen. Za razvoj tumorske celice so pomembne tako somatske, kot zarodne mutacije. Ločimo sporadične oblike raka, ki nastanejo kot posledica somatskih mutacij ter dedne oblike raka, kjer tveganje za nastanek zvečajo mutacije v zarodnih celicah. Za nosilce dednih mutacij povezanih z nastankom raka je značilno večje tveganje za pojav bolezni. Posameznikom in družinam s pozitivno družinsko anamnezo tako na Onkološkem inštitutu Ljubljana v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje ponudimo oceno verjetnosti prisotnosti mutacije in po potrebi genetsko testiranje. Na podlagi tega predlagamo tudi ukrepe, ki omogočajo zgodnje odkrivanje ali celo preprečitev nastanka raka pri zdravih nosilcih mutacije.

#### Ključne besede:

družinska ogroženost, dedni raki, genetsko svetovanje, genetsko testiranje

## 1. Uvod

Od sedemdesetih let dalje so raziskovalci preučevali dedovanje genov odgovornih za nastanek raka. Zanimale so jih družine, kjer je za rakom zbolelo več posameznikov, kot bi to pričakovali. V primeru takih družin govorimo o družinski obremenitvi za pojav raka ali celo o družinski obliki raka. V nekaterih družinah je to posledica izpostavljenosti skupnim zunanjim dejavnikom, katerim so družinski člani izpostavljeni, v drugih pa odraz genetsko pogojene izpostavljenosti za razvoj raka. Ta je lahko posledica enega močno ogrožajočega dejavnika – visoko penetrantni geni, ali več različnih, manj ogrožajočih genetskih dejavnikov – nizko penetrantni geni. Večina teh genov je vključenih v uravnavanje delitve celic ali popravljanja napak v dednem zapisu celice, ki se kopičijo z leti ali nastanejo pod vplivom dejavnikov okolja. Okvara teh genov vodi v moteno delovanje beljakovinskih produktov in posledično v nenadzorovano rast in razmnoževanje tumorskih celic. Da bi se celica iz zdrave spremenila v tumorsko, je običajno potrebno veliko število mutacij. To so t.i. somatske mutacije, ki se prenesejo na vse hčerinske celice in botrujejo nastanku in rasti tumorskega tkiva. Te mutacije se ne prenašajo na potomce bolnika.

Redki posamezniki pa so nosilci t.i. zarodne mutacije, ki je prisotna na spolnih celicah. Tako prisotna mutacija olajša nastanek tumorske celice pod vplivom zunanjih dejavnikov ali staranja, osebe pa zbolijo mlajše in pogosteje kot preostala populacija. V tem primeru govorimo o dedni obliki raka, saj se te mutacije prenesejo tudi na potomce.

Med vsemi bolniki z rakom jih zgolj 5-10% zbolijo zaradi zarodne okvare DNK. Ti posamezniki so v večini primerov ogroženi dedovali od staršev, redke so »*de novo*« *zarodne mutacije. Pri teh osebah je določena mutacije prisotna v vseh celicah, ne zgolj v tumorskih, člani družin pa praviloma obolevajo za točno določeno vrsto raka vezano na zarodno mutacijo. Kljub temu moramo vedeti, da se deduje ogroženost za nastanek raka, ne pa sama bolezen, saj penetranca zarodnih mutacij nikoli ni popolna.*

Večina znanih zarodnih mutacije se deduje avtosomno dominantno, saj mutacija leži na nespolnih (avtosomnih) kromosomih. To pomeni, da je verjetnost za prenos mutacije na potomca vsakič 50%.

## 2. Družinska anamneza

Da je posameznik, ki je zbolel za rakom član družine z dedno obliko raka posumimo na podlagi družinske anamneze. Med pogovorom z bolnikom moramo biti pozorni na naslednje značilnosti:

- pojav raka, ki je med prebivalstvom sicer pogost, v zgodnji življenjski dobi (npr. rak dojke pred 45. letom)
- bolnik, ki večkrat zboli za istim rakom
- rak obeh parnih organov
- več različnih rakov pri enem bolniku
- rak v otroštvu, sploh če se v družini ponavlja
- ponavljanje istega raka ali značilne kombinacije različnih rakov v družini; verjetnost dednega raka je povečana predvsem v primerih, ko zbolejajo sorodniki po eni strani družine (bolj ogrožajoče je, če sta za rakom debelega črevesa zbolela dva očetova brata, kot če je zbolel tako mamin kot očetov brat)
- določeni raki so pogosto dedno pogojeni (npr. rak jajčnikov), nekateri pa le redko (npr. rak pljuč); pri slednjih je tudi ponavljanje diagnoze v družini bolj verjetno odraz skupnih zunanjih dejavnikov tveganja kot dedne nagnjenosti
- točno določeni, praviloma redki, histološki podtipi raka (npr. medularni karcinom ščitnice)
- pojav sicer benignih ali predrakavih sprememb, ki pa so značilne za nosilce dednih predispozicij za razvoj raka (npr. veliko število polipov debelega črevesa pri bolnikih z družinsko adenomatozno polipozo, kožne spremembe pri bolnikih z neurofibromatozo).

## 3. Najpogostejši dedni sindromi povezani z nagnjenostjo k razvoju raka

Posameznikom in družinam s pozitivno družinsko anamnezo na Onkološkem inštitutu Ljubljana v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje ponudimo oceno verjetnosti prisotnosti mutacije na podlagi te pa tudi genetsko testiranje. V nadaljevanju navajamo nekatere najpogostejše dedne sindrome.

### 3.1.

**Dedni sindrom raka dojke/jajčnikov** je posledica okvar genov *BRCA1* in *BRCA2*. Ženske nosilke teh okvar v velikem odstotku ( $\approx 70\%$ ) zbolejajo za rakom dojke, bolezen se pri njih pogosto razvije pred 50. letom. Predvsem nosilke okvar gena *BRCA1* so močno ogrožene tudi za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov ( $\approx 40\%$ ). Ogroženost za razvoj te bolezni je v primerjavi s splošno populacijo povečana tudi pri nosilkah okvar gena *BRCA2*. Moški nosilci okvar gena *BRCA2* so bolj ogroženi za pojav raka dojke, ki je pri moških sicer zelo redek. Pogosteje zbolejajo za rakom prostate, ta bolezen pa pri njih dostikrat poteka bolj agresivno kot pri drugih bolnikih. Okvare gena *BRCA2* so povezane tudi z večjo verjetnostjo pojava raka trebušne slinavke in melanoma.

### 3.2.

**Sindrom Lynch** danes povezujemo predvsem z okvarami genov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* in *EPCAM*. Zanj je značilna velika ogroženost za razvoj raka debelega črevesa, diagnoza je pri bolnikih pogosto postavljena pred 50. letom. Ženske nosilke občutno pogosteje in mlajše kot druge bolnice zbolejajo za rakom telesa maternice ter rakom jajčnika. Pogosteje se pojavljajo tudi raki želodca, sečil, tankega črevesa, trebušne slinavke, žolčnih vodov. Bolnikova ogroženost je v veliki meri odvisna od tega, kateri gen je pri njem okvarjen. Tumorji bolnikov s sindromom Lynch se glede na rezultate specifičnih preiskav (t. i. imunohistokemičnih ali molekularnogenetskih) značilno razlikujejo od tumorjev drugih bolnikov, zato lahko nanj posumimo že na podlagi izvida teh preiskav.

### 3.3.

**Dedne oblike polipoz** so posledica okvar več različnih genov, daleč najbolj prepoznavna pa je družinska oz. familiarna adenomatozna polipoza (s kratico FAP). Ta je posledica okvare gena *APC*, ki se pri bolnikih kaže s prisotnostjo 100 in več polipov (adenomov) debelega črevesa. Verjetnost, da se bo izmed katerega od polipov razvil rak, je zelo velika. Bolniki brez ustreznih preventivnih ukrepov pogosto zbolevajo že pred 40. letom. Pri nekaterih bolnikih se pojavljajo tudi tumorji mehkih tkiv ali kosti, nekateri razvijejo raka ščitnice ali možganske tumorje, pogoste so spremembe v področju očesne mrežnice. Nekateri bolniki imajo blažjo (t. i. atenuirano) obliko FAP – pri njih je število polipov manjše (med 10 in 100) ter ogroženost za razvoj raka debelega črevesa manjša.

### 3.4.

**Sindrom Li Fraumeni** povzročajo okvare gena *TP53*. Zanj je značilno pojavljanje rakavih bolezni že v zelo zgodnji življenjski dobi. Nosilci pogosto razvijejo maligne tumorje (sarkome) mehkih tkiv in kosti, raka dojke, raka nadledvičnice in možganske tumorje. Pri bolnikih se pogosteje pojavljajo tudi limfomi in levkemije, raki prebavil ter številni drugi raki. Ker so zelo dovzetni za škodljive učinke ionizirajočega sevanja, so po zdravljenju z obsevanjem bolj ogroženi za pojav novih rakov v obsevalnem polju, kot to velja za druge bolnike. Pri zdravljenju teh bolnikov je zato nujna previdnost pri uporabi obsevanja, pa tudi določenih vrst kemoterapije. Ogroženost za razvoj raka je za moške ocenjena na 70 %, za ženske pa na 90 %, a je glede na rezultate novejših raziskav verjetno nekoliko precenjena.

### 3.5.

Melanom v večini primerov ni dedno pogojena bolezen. O **dedni obliki kožnega melanoma** govorimo kadar se v družini bolezen ponavlja pri 3 ali več družinskih članih ali za invazivnim kožnim melanomom bolnik zboli večkrat. Najbolje opredeljena dedna predispozicija za razvoj melanoma je posledica okvar gena *CDKN2A*. Pri nosilcih teh okvar so pogosto, a ne vedno, prisotna številna kožna znamenja (nevusi). Praviloma jih ima posameznik več kot 50. Nekatera izmed teh znamenj so nenavadnega videza, so torej atipična. Kožni melanom lahko pri bolnikih vznikne iz omenjenih kožnih znamenj ali na novo, ogroženost za pojav bolezni pa je odvisna tudi od tipa kože in izpostavljenosti sončnim žarkom. V nekaterih družinah se občutno pogosteje kot sicer pojavlja rak trebušne slinavke.

## 4. Onkološko genetsko svetovanje

Ob sumu na zvečano družinsko tveganje za nastanek raka posameznika napotimo v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje. S pomočjo dipl.med.sester, genomskih svetovalcev posamezniku predstavimo možnost posveta, pridobimo ustrezne podatke o pojavu rakov v družini in te preverimo s pomočjo Registra raka RS. Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov ocenimo ali pa s pomočjo ustreznih napovednih orodij izračunamo verjetnost, da je v družini prisoten dedno pogojen rak. Obenem izračunamo tudi posameznikovo ogroženost za razvoj določenega raka. Nato posameznika na pogovor povabimo k kliničnemu genetiku. Primeri posameznikov ali družin, kjer dobrobit genetskega testiranja ni nedvoumno potrjena, so obravnavani na multidisciplinarnem konziliju. Tako svetovanje kot testiranje sta prostovoljna in mogoča le ob soglasju posameznika.

Na podlagi izračuna tveganja in družinskega drevesa klinični genetiki ocenijo, katerega izmed družinskih članov je smiselno najprej testirati. Če je le mogoče, se sprva testira tistega, ki je v družini zbolel najmlajši oz. je verjetnost prisotnosti mutacije največja. To omogoča bolj ciljan pristop k preostalim družinskim članom. Včasih se zgodi, da je najbolj smiselno pričeti z iskanjem prisotnosti mutacije pri pokojnem svojcu. Sodobne metode genetskega testiranja nam omogočajo namreč tudi določanje prisotnosti mutacij na tkivu, ki ga hranijo patohistološki laboratoriji. Prednost pri genetskem testiranju imajo bolniki, pri katerih bi podatek o morebitni prisotnosti mutacije lahko vplival na izbiro zdravljenja - *BRCA* nosilke in rak dojke ali jajčnikov.

Genetsko testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana opravlja Oddelek za molekularno diagnostiko. Praviloma poteka na podlagi vzorca krvi (DNK izoliramo iz belih krvničk). Najpogosteje uporabljena metoda testiranja je sekvenciranje druge generacije, ki omogoča sočasni pregled zapisa za številne različne gene. V družinah, kjer je že dokazana dedna okvara, povezana z razvojem raka, se pri testiranju pogosto omejimo samo na to okvaro. Pri izbiri metode testiranja in nabora genov, ki jih pregledamo, vedno upoštevamo pojavnost in značilnosti rakov v družini. Izvid testiranja izdamo samo za testirane gene in na podlagi podatkov, s katerimi trenutno razpolagamo. S testiranjem ne moremo izključiti prisotnosti okvar v genih, za katere danes ni dokazano, da bi bili povezani z dednimi raki. S testom ne moremo izključiti morebitnih drugih genetskih bolezni, za katere nismo opravili genetskih testov. Če je izvid pozitiven ali če opravljamo genetski test za znano družinsko mutacijo, testiranju vedno sledi ponovni genetski posvet.

## **5. Obravnava genetsko ogroženih posameznikov**

Nosilec mutacij povezanih z dednimi oblikami raka ponudimo vključitev v program svetovanja in preprečevanja nastanka raka. Če je mogoče v sklopu specialističnih ambulant OIL, sicer pa tudi s pomočjo drugih ustanov osebam ponudimo organizirane preglede z namenom zgodnjega odkrivanja raka in kirurške posege namenjene preprečevanju pojava bolezni. Ker se lahko priporočila za spremljanje z leti spreminjajo, svetujemo, da ostanejo tisti, ki so se udeležili genetskega posveta in testiranja, v stiku s kliničnim genetikom. Tako jih lahko obveščamo o posodobitvah programa preventivnih pregledov.

## **6. Negativne posledice genetskega testiranja**

Potrjena prisotnost z rakom povezane mutacije je lahko za posameznika veliko breme. Rezultat genetskega testiranja lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Še posebej obremenjujoče je, če za nosilce ni na voljo ustreznih ukrepov za preprečevanje razvoja raka. Tudi osebe, ki niso podedovale družinske obremenitve, se pogosto soočajo z občutkom krivde (še posebej, če so njihovi sorojenci podedovali okvaro). V vseh omenjenih primerih se na OIL osebam ponudi obravnavo pri psihologu.

## **7. Zaključek**

Ob nenehnem razvoju spoznanj o možnostih zdravljenja raka, kjer na izbor zdravil nemalokrat vplivajo rezultati molekularno genetskih preiskav, si je sodobno multidisciplinarno obravnavo bolnikov nemogoče predstavljati brez onkološkega genetskega svetovanja. Specialisti klinične genetike v sodelovanju z genomskimi svetovalkami olajšajo posameznikom odločitev o genetskem testiranju, omogočijo vključitev v program preventivnih pregledov ali kirurških posegov, v zadnjih letih pa tudi pravi izbor zdravljenja raka.

## **Literatura**

1. Blatnik A. et al. Kaj je dedni rak? : dedno pogojeni raki - genetsko svetovanje in testiranje. Ljubljana : Onkološki inštitut, 2020
2. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. NCCN Guidelines Version 2.2022. Odprto 19.6.2022
3. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. NCCN Guidelines Version 2.2022. Odprto 19.6.2022

4. Heald B, Marquard J, Funchain P. Strategies for clinical implementation of screening for hereditary cancer syndromes. *Semin Oncol.* 2016 Oct;43(5):609-614. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.08.008. Epub 2016 Sep 21.