

SPREMLJANJE BOLNIKOV IN NJIHOVIH ZDRAVIH SVOJCEV PO DIAGNOZI DEDNE PREDISPOZICIJE ZA RAKA

Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1105 Ljubljana

Povzetek

Vsaj pet odstotkov vseh novih diagnoz raka povezujemo z dedno predispozicijo. Posamezniki, ki podedujejo patogeno ali verjetno patogeno različico, so bolj ogroženi, da bodo zboleli za rakom, ki ga povezujemo z določenim dednim sindromom oziroma z okvaro določenega gena. Običajno te posameznike, ne glede na to, ali so že zboleli za rakom ali ne, vabimo na presejalne preglede za rake, za katere so ogroženi. Večinoma je program spremljanja organiziran skladno s trenutno uveljavljenimi mednarodnimi smernicami in konsenzom strokovnjakov na področjih, kjer nimamo dovolj z dokazi podprtih ukrepov zaradi redkosti sindroma. Prav zato velikokrat spremljanje sloni na klinični presoji zdravnika, ki te posameznike obravnava, upoštevajoč splošno zmogljivost, zdravstveno stanje, morebitne pridružene bolezni in pričakovano življenjsko dobo. Zato mnoge države uporabljajo spremljanja v okviru raziskovalnih projektov, kjer se optimalni intervali spremljanja in določitev primernih presejalnih testov za zgodnje odkrivanje raka pri redkih dednih sindromih za raka šele razvijajo. Tako kot je že dokazano pri presejalnih programih za raka, kamor vključujemo splošno populacijo, je tudi pri presejanju bolj ogroženih lahko prisotna psihološka stiska. Med spremljanjem namreč veliko razmišljajo o tem, ali jim bo odkrit rak, zaradi katerega so zboleli in/ali umrli njihovi svojci. V tej populaciji je zato še posebej pomembno, da posameznikom nudimo ustrezno svetovanje pred vključitvijo v program spremljanja, predamo natančen protokol pregledov in predstavimo prednosti in omejitve presejanja in spremljanja ter nudimo ustrezno psihološko pomoč.

Uvod

Po ocenah je vsaj pet odstotkov vseh novih diagnoz raka povezanih z dedno predispozicijo. Te bolnike lahko prisotnost dednega sindroma ogroža, da z večjo verjetnostjo zbolijo za novim rakom, ki je povezan z genetsko okvaro. Posamezniki, ki podedujejo patogeno ali verjetno patogeno različico, so lahko torej visoko ogroženi, da bodo zboleli za raki, ki jih povezujemo z določenim dednim sindromom oziroma z okvaro določenega gena. Običajno te posameznike spremljamo v okviru njim

prilagojenih presejalnih programov, vse do visoke starosti. Pričetek spremljanja s presejanjem za te rake se običajno začne nekaj let prej, preden se omenjeni raki pri sindromih začnejo pojavljati, ali vsaj pet do deset let prej, preden je za tem rakom zbolel najmlajši v družini. Zgornja starostna meja, do katere je smiselno spremljati oz. presejati bolj ogroženo populacijo je prav tako slabo določena in zelo personalizirana. Večinoma sloni na klinični presoji zdravnika, ki jih obravnava, upoštevajoč splošno zmogljivost, zdravstveno stanje, morebitne pridružene bolezni in pričakovano življenjsko dobo. Omejitev tega medicinskega področja je redkost dednih sindromov in malo z dokazi podprtih ukrepov. Zato mnoge države uporabljajo spremljanje v okviru raziskovalnih projektov, kjer se optimalni intervali spremljanja in določitev primernih presejalnih testov za zgodnje odkrivanje raka pri dednih sindromih za raka šele razvijajo.

Tako kot je že dokazano pri presejalnih programih za raka, kamor vključujemo splošno populacijo, je tudi pri presejanju bolj ogroženih lahko prisotna psihološka stiska pri posameznikih, ki jih vključujemo na spremljanje. Bojijo se, kaj bi se zgodilo potem, če bi ob presejanju našli raka. V tej populaciji je zato še posebej pomembno, da posameznikom nudimo ustrezno svetovanje pred vključitvijo v program spremljanja, predamo natančen protokol pregledov in predstavimo prednosti in omejitve presejanja. Ne smemo pozabiti na psihološko pomoč, saj je velikokrat ob diagnozi dednega sindroma za raka, ki jih spremlja celo življenje, prisoten tudi strah glede potomcev in ostalih krvnih sorodnikov. Spremljanje v okviru presejalnih programov za bolj ogrožene moramo zato organizirati tako, da je protokol presejanja čim bolj dorečen in da so jasno razloženi ukrepi v primeru pozitivnega izvida. Obenem moramo na državnemu nivoju poskrbeti za poenoteno obravnavo in dostopnost ter ustrezno kontrolo kakovosti obravnave.

Znanih je že več kot sto genov, ki jih povezujemo z dednimi sindromi za raka. Nekateri so visoko ogrožajoči in praktično vsi nosilci genetske okvare v tem primeru tudi zbolijo za rakom. Posamezniki, ki so nosilci teh okvar, svoje celice opisujejo kot tempirane bombe za raka, ki čakajo, da se bodo v celici ob dedni okvari nakopičile tudi somatske okvare, ki bodo sprožile razvoj raka. Načeloma pa večina dednih predispozicij nima 100-odstotne stopnje izražanja in dedovanje patogene ali verjetno patogene različice (PR/VPR) predstavlja le večjo verjetnost, da se bo rak razvil.

Večina dednih sindromov za raka se deduje avtonomno dominantno in spremljanje posameznikov je odvisno od tega, ali so genetsko okvaro podedovali ali ne.

Dobro opredeljeni dedni sindromi in ogroženost za raka

Štirje dobro opisani dedni sindromi za raka so: (i) dedni rak dojke in jajčnikov, (ii) sindrom Lynch (imenovan tudi dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke), (iii) Li-Fraumenijev sindrom (LFS) in (iv) neurofibromatoza tipa 1 (NF1).

Dedni sindrom za raka dojke in jajčnikov povzroča več različnih genov, večinoma pa je posledica dedovanja PR/VPR v genih BRCA1 ali BRCA2. Posamezniki so v tem primeru bolj ogroženi za razvoj različnih vrst raka, ki lahko vključujejo ženske in moške rake dojke, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke.

Posamezniki s sindromom Lynch so nosilci PR/VPR v genih MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 in EPCAM in so bolj ogroženi za raka debelega črevesa in danke, endometrija, jajčnikov, v manjšem odstotku tudi za raka želodca in tankega črevesa, sečevoda in ledvic, mehurja, prostate in možganov, odvisno od tega, kateri gen je okvarjen.

Li-Fraumenijev sindrom, ki ga povzročajo PR/VPR v genu TP53, ogroža tako za karcinome (predmenopavzni rak dojke, adrenokortikalni karcinom, možganski tumorji) kot sarkome (sarkomi mehkega tkiva, osteosarkomi). Spekter rakov, ki jih povezujemo s tem dednim sindromom, se je sčasoma razširil s poleg omenjenih še na hematološke malignome in nevroblastome, pljučnega raka, kožnega raka, rake prebavnega trakta, ledvic in raka ščitnice.

Otroci in odrasli z neurofibromatozo tipa 1 (gen NF1) lahko razvijejo večsistemske manifestacije, vključno z benignimi in malignimi tumorji, ki se pogosto pojavijo v mladosti in vključujejo tumorje osrednjega in perifernega živčevja, raka dojke, gastrointestinalnih stromalnih tumorjev in feokromocitomov. Posamezniki z NF1 pogosto razvijejo pleksiformne neurofibrome, ki zahtevajo strogo spremljanje, saj so bolniki v nevarnosti, da se ti tumorji spremenijo v maligne tumorje perifernih živčnih ovojnic (MPNST).

Za določene dedne predispozicije za raka so na voljo že personalizirane možnosti zdravljenja. Fenotipske manifestacije posameznikov z dedno predispozicijo za raka redko sodijo v obseg enega samega zdravnika specialista. Zelo je pomembno, da so ti posamezniki obravnavani v visoko specializiranih inštitucijah, terciarnih centrih in v sklopu multidisciplinarnih timov. Posamezniki, ki nosijo PR/VPR na teh genih, morajo biti vseživljenjsko pod nadzorom. Le na ta način lahko zagotovimo bolj zgodnjo diagnozo, več možnosti zdravljenja in boljše prognozo.

Za najbolj pogoste in tudi za nekatere že dolgo znane, sicer bolj redke dedne predispozicije za raka, so na voljo že dobro opredeljene smernice spremljanja in presejanja. Med seboj se malenkost sicer razlikujejo in v Evropi enovitih smernic obravnave trenutno še nimamo. Za določene redke sindrome se trenutno razvijajo smernice v ERN mreži GENTURIS (angl. genetic tumor risk syndromes), ko so prilagojene evropskim zdravstvenim sistemom.

Strategije nadzora (spremljanja in presejanja, preventivne operacije)

Najpogostejše strategije nadzora so klinični pregledi s presejalnim radiološkim slikanjem rizičnih organov in endoskopskimi pregledi. Vendar ti pregledi ne preprečujejo diagnoze raka. Tudi pri preventivnih operacijah, ki so na voljo za določene dedne sindrome (na primer odstranitev tkiva dojke, želodca, debelega črevesja), običajno govorimo o ukrepih zmanjšanja tveganja za raka (angl. risk reducing surgeries) in ne preprečevanja. V vsakem primeru pa ti ukrepi zagotavljajo zgodnje odkrivanje in večinoma tudi učinkovito zdravljenje, če do raka pride.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana redno spremljamo novosti pri smernicah spremljanja za dedne sindrome za raka. Merila za genetsko testiranje in programe spremljanja v primeru pozitivnega rezultata vključujemo v smernice in priporočila, ki jih pripravljamo po posameznih lokacijah raka in sproti posodabljam ter javno objavljamo.

Če raka ob presejanju odkrijemo, pa imamo pri nekaterih že prej omenjenih dednih sindromih na voljo personalizirano zdravljenje, ki ga prilagodimo okvari gena. Zdravila, ki jih v zadnjem času že lahko predpisujemo določenim bolnikom z dednimi predispozicijami za razvoj raka, so na primer zaviralci poli-ADP-ribozne polimeraze (PARP) (pri okvarjenih genih homologne rekombinacije), zaviralci MEK (mitogen-aktivirana zunajcelična signalno regulirana kinaza) pri NF1, imunoterapija pri posameznikih z rakom in sindromom Lynch. Ob prisotnosti sindroma Li-Fraumeni izogibanje obsevanju, kadar je to izvedljivo.

Omejitve trenutnih protokolov za spremljanje

Dostop in organizacija presejalnih programov za visoko ogrožene je izziv za posameznike in zdravstvene ustanove, ki se s tem ukvarjajo. Potrebno je zagotoviti kakovostno obravnavo brez čakalnih vrst, na visokem strokovnem nivoju in razpolagati z najboljšo tehnično opremo. Posamezniki običajno obiskujejo ustanove, kjer se presejajo večkrat letno in v velikih državah prepotujejo tudi na stotine kilometrov. Problemi, s katerimi se soočajo, so tudi slaba zdravstvena ozaveščenost o zdravstvenih storitvah pri zdravstvenem osebju, ki se s tem ne ukvarja na vsakodnevni bazi. Težava velikokrat nastopi že pri vključevanju v genetsko testiranje zaradi zapletenih meril za napotitev ter regionalne in medinstitucionalne razlike v priporočilih za presejanje. Prav tako velikokrat ni jasnega navodila, pri kateri starosti je smiselno začeti s presejanjem in pri kateri prenehati ter kako intenzivni naj bodo presejalni pregledi v različnih starostnih obdobjih. Vse to lahko privede do negotovosti in nezaupanja v zdravstveni sistem in protokol spremljanja.

Čeprav posamezniki z dednimi sindromi za raka na splošno kljub omenjenim omejitvam poročajo, da vidijo korist v nadzoru, so tehnike spremljanja in presejana pogosto obremenjujoče ali neprijetne (stiskanje tkiva dojke pri mamografiji, slikanje z magnetno resonanco pri klavstrofobičnih, strah pred bolečino ob kolonoskopiji ali gastrokopiji, strah pred slabšo kakovostjo življenja po preventivni operaciji). Prav tako bolnike skrbi, kako se bodo soočili s tisko ob čakanju na rezultate presejanj. Prav zato moramo te programe organizirati centralno, v specializiranih centrih, in spremljati kazalce kakovosti, podobno kot v uveljavljenih presejalnih programih za raka v splošni populaciji. Pri slabo definiranih presejanjih pa je nujno vključevanje bolnikov v klinične in epidemiološke raziskave. Prav tako jim moramo omogočiti individualno svetovanje glede pomena preventivnih ukrepov, ki so mnogokrat personalizirani in prilagojeni družinski anamnezi.

Zaključek

Posamezniki z dednimi predispozicijami za razvoj tumorjev so še posebej občutljiva populacija, ki je velikokrat neodkrita in pride v stik z zdravstvenim sistemom šele potem, ko že zbolijo. Zato je velikega pomena čim bolj aktivno odkrivanje pedsimptomatskih nosilcev genetskih okvar in njihovo čim bolj zgodnje vključevanje v programe spremljanja. Spremljanje mora biti organizirano v visoko specializiranih ustanovah, kjer se meri kakovost dela in upošteva zadnje novosti in smernice spremljanja in preventivnih operacij.

Literatura

1. Boland P.M., Yurgelun M.B., Boland C.R. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes CA. *Cancer J. Clin.* 2018; pp. 217-231.
2. Farncombe KM, Wong D, Norman ML, et al. CHARM consortium. Current and new frontiers in hereditary cancer surveillance: Opportunities for liquid biopsy. *Am J Hum Genet* 2023; 5;110(10):1616-1627.
3. Gupta S., Provenzale D., Llor X., et.al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, version 2.2019 *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2019; pp. 1032-1041.
4. Hartmann L.C., Lindor N.M. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer *N. Engl. J. Med.* 2016; pp. 454-468.
5. Malkin D. Li-Fraumeni syndrome. *Genes Cancer* 2011; pp. 475-484.
6. Priporočila in klinične poti, Onkološki inštitut Ljubljana, dostopno na <https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/priporocila-in-klinicne-poti>
7. Tung N.M., Boughey J.C., Pierce L.J., et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2020; pp. 2080-2106
8. Uusitalo E., Rantanen M., Kallionpää R.A., et al. Distinctive cancer associations in patients with Neurofibromatosis type 1. *J. Clin. Oncol.* 2016; pp. 1978-1986.