

DRUŽINSKA OBREMENJENOST: KDAJ DRUŽINSKA ANAMNEZA PRESEGA NAKLJUČJE?

Mateja Krajc

Besedilo je povzeto po informativnem gradivu:

BLATNIK, Ana, KRAJC, Mateja, STROJNIK, Ksenija, et.al. Kaj je dedni rak? : dedno pogojeni raki - genetsko svetovanje in testiranje. 1. ponatis. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2024. 30 str., ilustr. ISBN 978-961-7029-29-1.

Povezava:

https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/kaj_je_dedni_rak_2020.pdf

Število oseb, ki zbolijo za različnimi vrstami raka, z leti narašča in rak predstavlja velik javnozdravstveni problem. V veliki meri gre porast števila bolnikov z rakom pripisati staranju prebivalstva, saj je rak pretežno bolezen zrele življenjske dobe. Nevarnostni dejavniki, ki prispevajo k večji zbolewnosti za rakom, so lahko povezani z našim življenjskim slogom ali izpostavljenostjo t.i. kancerogenim dejavnikom v okolju. Pomemben nevarnostni dejavnik pa je tudi obremenitev z rakom v družini, ki je lahko odraz dedno pogojene nagnjenosti k razvoju raka.

Dedni rak

Že dolgo je znano, da se v nekaterih družinah rak pojavlja pogosteje in pri mlajših kot je pričakovati in v teh družinah lahko odkrivamo dedne genetske okvare, ki ogrožajo za raka in se lahko dedujejo iz generacije v generacijo. Raziskave so pokazale, da približno 5-10% vseh onkoloških bolnikov zbolijo za rakom zaradi zarodne okvare DNA. Za dedne oblike oz. sindrome raka je značilna velika ogroženost za razvoj tumorjev, odvisno od tega, kateri gen je pri bolniku okvarjen in za kakšno vrsto okvare gre. Nagnjenost je v večini primerov podedovana od staršev, v redkih primerih pa lahko nastane tudi na novo.

Značilnosti bolnikov in družin z dednimi raki

Kdaj posumimo, da se raki v družini ali pri bolniku pojavljajo v sklopu dedno pogojene nagnjenosti in da bolj pogosto pojavljanje določene rakave bolezni ni zgolj naključje?

Poznamo nekatere značilnosti bolnikov s t.i. dednimi raki, na katere moramo biti pozorni:

- pojav rakave bolezni, ki je v populaciji sicer pogosta, v zgodnji življenjski dobi (npr. rak dojke pred 50. letom)

- bolnik, ki večkrat zboli za eno in isto rakavo boleznijo oz. razvije raka obeh parnih organov (npr. obojestranski rak dojke)
- več različnih rakov pri enem bolniku
- rak v otroštvu, sploh če se v družini ponavlja
- ponavljanje iste rakave bolezni ali značilne kombinacije različnih rakov v družini; verjetnost dednega raka je povišana predvsem v primerih, ko zbolevalo 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 nevrofibromatozo).

Nekateri dedni sindromi, povezani z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev

Čeprav danes ne poznamo vseh vzrokov vseh dednih rakov, pa je znanih že kar nekaj primerov, kjer je zarodna okvara določenega gena povezana z veliko verjetnostjo za pojav raka. V teh primerih govorimo o dednih sindromih raka. Na kratko predstavljamo nekaj najbolj prepoznavnih, ki jih povezujemo tudi z ginekološkimi raki.

Dedni sindrom raka dojke/jajčnikov je praviloma posledica okvar genov *BRCA1* in *BRCA2* in nekaterih drugih genov kot na primer *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *RAD51C* in *RAD51D*. Ženske nosilke okvar v *BRCA1/2* genih v velikem odstotku ($\approx 70\%$) zbolevalo za rakom dojke, bolezen se pri njih pogosto razvije pred 50. letom starosti. 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 *BRCA2*. Moški nosilci okvar gena *BRCA2* so bolj ogroženi za pojav raka dojke, ki je pri moških sicer zelo redek. Pogosteje zbolevalo za rakom prostate, ta bolezen pa pri njih dostikrat poteka bolj agresivno kot pri drugih bolnikih. Okvare gena *BRCA2* so po podatkih iz literature povezane tudi z večjo verjetnostjo pojava raka trebušne slinavke in melanoma.

Sindrom Lynch danes povezujemo predvsem z okvarami genov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* in *EPCAM*. Zanj je značilna visoka ogroženost za razvoj raka debelega črevesa, diagnoza je pri bolnikih pogosto postavljena pred 50. letom starosti. Ženske nosilke občutno pogosteje in mlajše kot druge bolnice zbolevalo 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 (t.i. imunohistokemičnih ali molekularnogenetskih)

preiskav značilno razlikujejo od tumorjev drugih bolnikov, zato lahko nanj posumimo že na podlagi izvida patohistoloških preiskav.

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 številne druge rakave bolezni. Ker naj bi bili 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 tako priporočljiva previdnost pri uporabi obsevanja, pa tudi določenih vrst kemoterapije. Ogroženost za razvoj rakave bolezni je za moške ocenjena na 70%, za ženske pa na 90%, a je glede na rezultate novejših raziskav najverjetneje precenjena.

Onkološko genetsko svetovanje in testiranje

V primerih, kjer je genetsko testiranje smiselno, je izvid preiskave izjemnega pomena za natančnejšo opredelitev ogroženosti pacientov in njihovih svojcev, kar jim razložimo tudi v okviru zakonsko obveznega genetskega svetovanja. Nosilci dedne predispozicije za razvoj raka, ki se zavedajo svoje večje ogroženosti, namreč lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri oblikovanju programa pregledov in preventivnih ukrepov ter načrtovanju zdravljenja. Po drugi strani lahko tisti, ki niso nosilci genetskih okvar, opustijo nepotrebne preglede in preiskave ter druge preventivne ukrepe. Negativen izid testa praviloma predstavlja olajšanje tako za preiskovanca kot za njegove sorodnike.

Genetsko testiranje pa ni vedno smiselno. V nekaterih primerih je verjetnost prisotnosti dednega sindroma raka zelo majhna. V drugih primerih velja, da še ne poznamo dednega vzroka za pojavljanje raka, ki ga srečujemo v družini, in so obstoječi testi neuporabni.

Genetsko testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) opravlja Oddelek za molekularno diagnostiko. Praviloma poteka na podlagi vzorca periferne krvi (DNA 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, ki ogroža za razvoj 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 rakavih bolezni v družini.

Na podlagi družinskega drevesa lahko v nekaterih primerih ocenimo, da bi bilo smiselno najprej testirati katerega izmed že zbolelih družinskih članov. Če je le mogoče, najprej testiramo tistega, ki je v družini zbolel najmlajši oz. je pri njem verjetnost dedno pogojene bolezni največja. S testiranjem zbolelih sorodnikov zagotovimo kvalitetnejšo obravnavo tudi za zdrave družinske člane. Poznavanje vzroka bolezni pri zbolelih svojcih nam namreč omogoča ciljano genetsko testiranje in bolj natančno oceno ogroženosti za zdrave posameznike.

Spremljanje /presejanje

Zaradi povečane ogroženosti za razvoj raka je nosilce genetskih okvar, ki so povezane z dednimi oblikami raka, smiselno vključiti v programe spremljanja preden zbolijo. V sklopu onkološke genetske obravnave jim lahko ponudimo spremljanje z namenom zgodnjega odkrivanja bolezni ali celo ukrepe, s katerimi raka preprečimo.

Namen obravnave na Oddelku za onkološko klinično genetiko je torej ponuditi celostno oskrbo nosilcem dednih predispozicij za razvoj raka in jim tako pomagati pri obvladovanju ogroženosti. V sklopu specialističnih ambulant OIL lahko ponudimo organizirano spremljanje z namenom zgodnjega odkrivanja raka. Ob tem naj izpostavimo center za bolezni dojke za genetsko ogrožene (CBD GEN) in center za bolezni rodil za genetsko ogrožene (CBR GEN), kjer kirurgi in ginekologi spremljajo predvsem nosilke okvar, ki povečajo verjetnost za razvoj raka dojke in ginekoloških rakov. V teh ambulantah opravijo nosilke okvar klinični pregled in slikovno diagnostiko ter se pogovorijo o možnosti preventivne operacije.

Preventivne operacije so tiste, s katerimi skušamo preprečiti nastanek raka, saj odstranimo tkivo, katerega celice bi se lahko spremenile v rakave (na primer tkivo dojke, jajcevoda in jajčnika). V sodelovanju z abdominalnimi kirurgi in gastroenterologi Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKC LJ) organiziramo spremljanje in preventivne posege za nosilce okvar, ki ogrožajo za pojav raka prebavil.

Povzetek trenutno veljavnih programov spremljanja dednih sindromov raka

Posameznice z **dednim rakom dojke in/ali jajčnikov** so po 25. letu upravičene do letne preiskave dojke z magnetno resonanco, po 30. letu pa letno opravljajo tudi mamografijo. Lahko se odločijo za preventivno odstranitev tkiva dojke. Po 35. letu jim ponudimo tudi možnost odstranitve tkiva jajcevodov in jajčnikov. Moški nosilci okvar v genih *BRCA1/BRCA2* lahko opravljajo klinične preglede in po potrebi slikovne preiskave dojke ter letno določanje tumorskega označevalca PSA z namenom zgodnjega odkrivanja raka prostate.

Pacienti s **sindromom Lynch** z endoskopskimi pregledi debelega črevesa (kolonoskopijami) pogosto pričnejo že med 20. in 25. letom starosti in jih opravljajo vsako leto. V posamičnih primerih je mogoče opravljati tudi endoskopske preiskave zgornjih prebavil ter redne analize vzorcev urina. Ženske nosilke okvar, ki povzročajo sindrom Lynch, lahko pogosteje opravljajo ginekološke preglede z namenom zgodnjega odkrivanja raka telesa maternice in raka jajčnikov. Nekatere se odločijo tudi za preventivne ginekološke posege.

Sindrom Li Fraumeni je za zdravnike, ki želijo pacientom ponuditi smiseln program spremljanja, velik izziv. Zaradi raznolikosti rakavih obolenj, ki se pojavljajo v sklopu omenjene dedne bolezni, je seznam preiskav in ukrepov, ki jih pacientom ponudimo, precej obsežen in lahko vključuje ultrazvočne preiskave trebuha, magnetno resonančno slikanje glave in določene biokemične preiskave. Ženskim nosilkam ponudimo tako spremljanje z magnetno resonanco dojke kot možnost preventivne odstranitve tkiva dojke. Zadnja leta pa se čedalje bolj uveljavlja tudi magnetno resonančno slikanje celotnega telesa, ki omogoča zgodnje zaznavanje npr. mehko tkivnih tumorjev.

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 spremljanja. Nekateri programi so namreč ob postavitvi diagnoze slabo opredeljeni in niso jasno podprti z dokazi o svoji učinkovitosti, zato je sledenje novostim v takih primerih prav posebej pomembno. Obenem priporočamo, da nas pacienti obveščajo o morebitnih novostih v družini ali pa se ponovno naročijo na genetski posvet, če imajo za nas dodatna vprašanja.

Omejitve genetskega testiranja

Za nosilce genetskih okvar, ki vedo za svojo povečano ogroženost za razvoj raka, je ta informacija lahko veliko breme. Omenjeno spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Še posebej obremenjujoče je, če za nosilce ni na voljo ustreznih ukrepov za preprečevanje razvoja raka. Osebe, ki niso podedovale družinske obremenitve, se pogosto soočajo z občutkom krivde (še posebej, če so njihovi sorojenci podedovali okvaro). V teh primerih je v sklopu multidisciplinarne obravnave na OIL na voljo obravnava pri psihologu.

Genetski izvid dostikrat ne odgovori na vprašanje, zakaj se rak pojavlja pri pacientu ali v njegovi družini. Če ne dokažemo dedno pogojene nagnjenosti k razvoju raka, to ne pomeni nujno, da je verjetnost razvoja raka pri posamezniku majhna in primerljiva s splošno populacijo. Zato priporočila glede smiselnih ukrepov za obvladovanje ogroženosti za razvoj raka pripravimo tudi če je izvid testiranja negativen oz. genetsko testiranje ni potrebno. Ob upoštevanju osebnih dejavnikov tveganja in družinske obremenitve z raki je lahko ogroženost tudi ob negativnem izvidu testiranja velika in terja pogostejše specialistične preglede in slikovne preiskave.

Pomembno je, da negativen izvid genetskih preiskav ne vzbuja lažnega občutka varnosti pred rakom. Za vsakogar izmed nas velja, da lahko zdrav življenjski slog in opustitev škodljivih navad in razvad zmanjšata ogroženost za razvoj rakave bolezni.

Zaključek

Pomembno je, da posameznikom ob sumu na prisotnost dednega sindroma za raka ponudimo genetsko svetovanje in testiranje. Testirani posamezniki lahko na podlagi izvida genetskega testiranja in ocene ogroženosti za raka preventivno ukrepajo; vključujejo se lahko v programe spremljanja in v nekaterih primerih se lahko odločijo tudi za preventivne operacije. Kljub velikemu napredku sodobne medicine in genetike, pa še vedno ne uspemo pojasniti vseh primerov družinskih rakov. Družinam, v katerih je velika verjetnost za prisotnost dednega sindroma, a nismo uspeli dokazati genetske okvare, zato svetujemo, da se ponovno na dve do tri leta obrnejo na našo ambulanto in vprašajo glede novosti.

Literatura

BLATNIK, Ana, KRAJC, Mateja, STROJNIK, Ksenija, et.al. Kaj je dedni rak? : dedno pogojeni raki - genetsko svetovanje in testiranje. 1. ponatis. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2024. 30 str.,

ilustr. ISBN 978-961-7029-29-1. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/kaj_je_dedni_rak_2020.pdf

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial and Gastric. Version 4.2025.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. Version 3.2026.