

PREVENTIVNI KIRURŠKI POSEGI PRI GENETSKO OGROŽENIH ŽENSKAH

Sebastjan Merlo

Izveček

Preventivni ginekološki kirurški posegi pri genetsko ogroženih ženskah predstavljajo ključen del sodobne strategije za zmanjšanje incidence in umrljivosti zaradi dednih rakov, zlasti pri prenašalkah patogenih variant v genih BRCA1/2 ter pri posameznicah z Lynch sindromom in drugimi dednimi sindromi z visokim tveganjem za ginekološke rake. Patogene različice BRCA1/2 znatno povečajo tveganje za rak jajčnikov in dojke, zato je preventivna bilateralna salpingo-ooforektomija (*angl: risk reducing salpingo-oophorectomy- RRSO*) priznana kot najučinkovitejša kirurška metoda za preprečevanje razvoja raka jajčnikov. Običajno se kirurški poseg priporoča po končani rodni dobi s ciljem optimizirati čas posega glede na genetsko specifiko in starostno tveganje. Pri ženskah z Lynch sindromom je preventivna histerektomija z bilateralno salpingo-ooforektomijo priporočljiva po končanem reproduktivnem obdobju, saj znatno znižuje tveganje za rak endometrija in rak jajčnikov, ki sta pogosta v tej populaciji. Ključno je, da se odločitve o kirurških posegih sprejemajo v okviru multidisciplinarnega pristopa, ki vključuje genetsko svetovanje, oceno življenjskega sloga, možnost hormonske nadomestne terapije in skrb za kakovost življenja po posegu. Celovita informacija in podpora bolnicam pri tej kompleksni odločitvi sta ključni za uspešno implementacijo preventivnih kirurških strategij in zmanjšanje bremena dednih ginekoloških rakov.

Ključne besede: družinska ogroženost, kirurgija, preventivni kirurški poseg, histerektomija, adnektomija

Dedno pogojene predispozicije za ginekološke maligne bolezni predstavljajo pomemben izziv sodobne klinične onkologije in ginekologije. Med najpogostejšimi genetskimi sindromi, ki prinašajo znatno povečano tveganje za razvoj rakavih obolenj ženskih spolnih organov, izstopajo patogene zarodne mutacije v BRCA1 in BRCA2 genih ter Lynch sindrom. Ženske, ki nosijo te mutacije, imajo bistveno povišano tveganje za razvoj raka dojke, jajčnikov in endometrija v primerjavi s splošno populacijo, kjer je incidenca teh malignosti občutno nižja. V zadnjem desetletju se je zato razvila intenzivna raziskovalna in klinična dejavnost za opredelitev učinkovitih preventivnih kirurških posegov, ki lahko znatno zmanjšajo verjetnost pojava teh agresivnih tumorjev.

Patogene variante genov BRCA1 in BRCA2 sta med najpomembnejšimi genetskimi dejavniki tveganja za razvoj raka jajčnikov in dojke. Ženske s temi mutacijami imajo življenjsko tveganje za raka jajčnikov ocenjeno na približno do 39-46 % za BRCA1 in okoli 10-27 % za BRCA2 do 70. leta starosti, kar je veliko nad povprečjem populacije (splošna populacija 1.3%). Zaradi nezanesljivih metod presejanja za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov in težav z učinkovitim

zgodnjim odkrivanjem, je kirurška profilaksa z odstranitvijo jajčnikov in jajcevodov (RRSO) postala zlati standard preprečevanja raka jajčnikov pri nosilkah teh mutacij. RRSO dokazano zmanjša incidenco raka jajčnikov in jajcevodov.

Odstranitev jajčnikov in jajcevodov pri ženskah s patogenimi BRCA mutacijami se običajno priporoča po končani rodni dobi, oziroma med 35. in 40. letom pri nosilkah BRCA1 ter nekoliko pozneje (40–45 let) pri nosilkah BRCA2, saj se s tem uravnoteži koristi zmanjšanega tveganja za rak z neželenimi učinki prezgodnje menopavze in posledičnimi hormonskimi in presnovnimi spremembami. Kljub temu obstaja majhno preostalo tveganje za razvoj primarnega peritonealnega seroznega raka (PPSC), zlasti pri nosilkah BRCA1, kar morajo bolnice razumeti v kontekstu celovitega ocenjevanja tveganja, preden sprejmejo odločitev o preventivnem kirurškem posegu.

Drug pomemben dedni sindrom je Lynch sindrom, ki izhaja iz patogenih različic MMR genov (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) in je povezan s povišanim tveganjem za različne malignosti, vključno z endometrijskim in ovarijskim rakom. Pri ženskah s Lynch sindromom je življenjsko tveganje za razvoj endometrijskega raka ocenjeno med 30 % in 60 %, tveganje za rak jajčnikov je med 3 % in 14 %, odvisno od specifičnega mutiranega gena. Zaradi visokega tveganja za te rake in omejene učinkovitosti presejalnih testov za zgodnje odkrivanje, je preventivna histerektomija z bilateralno salpingo-ooforektomijo (BSO) v času, ko je reprodukcija zaključena, priporočljiva pri večini žensk z Lynch sindromom. Mednarodne smernice, , priporočajo, da se ti kirurški posegi ponudijo ženskam s patogenimi MMR variantami med 35. in 40. letom starosti.

Individualizirano svetovanje je bistvenega pomena, saj specifične genetske mutacije (npr. PMS2) prinašajo različno raven tveganja, ki lahko vpliva na pristop k profilaktičnemu kirurškemu posegu. Prav tako pri ženskah z BRCA mutacijami še poteka razprava, ali vključevanje histerektomije v preventivni poseg blagodejno vpliva na zmanjšanje tveganja za endometrijski rak ali ne, saj podatki o dodatnem zmanjšanju tveganja ostajajo neenotni in raziskovalno premalo razjasnjeni.

Kirurški posegi za zmanjšanje tveganja pri genetsko ogroženih ženskah imajo ne le klinične koristi v smislu zmanjšanja incidence rakavih bolezni, temveč prinašajo tudi pomembne vplive na kakovost življenja. RRSO in BSO povzročita lahko prezgodnjo menopavzo, ki je povezana s simptomi, kot so vročinski vali, suhost nožnice, spremembe libida, povečano tveganje za osteoporozo in kardiovaskularne bolezni ter potencialni vpliv na psihološko in spolno funkcijo. Uporaba hormonske nadomestne terapije lahko ublaži nekatere od teh simptomov, vendar morajo biti takšne odločitve skrbno prilagojene posameznici glede na genetsko tveganje in zgodovino raka, zlasti pri nosilkah BRCA mutacij, kjer lahko kombinirane oblike HRT predstavljajo dodatno tveganje za raka dojke. Zato je ključnega pomena multidisciplinarno svetovanje, da se bolnicam omogoči celovito razumevanje koristi in tveganj.

Ne glede na specifičen kirurški pristop je skupno vsem tem odločanjem potreba po visoki stopnji individualizacije, ki temelji na starosti bolnice, željah glede plodnosti, specifični genski mutaciji, družinski anamnezi, rezultatih presejalnih testov in širšem zdravstvenem ozadju. Ker je odločitev za preventivni kirurški poseg nepreklicna in ima daljnosežne posledice, je dobro strukturiran

proces genetskega svetovanja in multidisciplinarnega posvetovanja temelj za kakovostno klinično odločanje.

Tabelaričen pregled priporočil za preventivne ginekološke kirurške posege pri genetsko ogroženih ženskah, ki povzema ključne smernice, starostne okvirje in cilje posegov.

Genetska mutacija / sindrom	Priporočeni preventivni kirurški poseg	Priporočena starost / čas posega	Cilj posega	Opombe / dodatne smernice
BRCA1	Bilateralna salpingo-ooforektomija (RRSO)	Po končanem rojstevnem načrtu, običajno 35–40 let	Zmanjšanje tveganja za rak jajčnikov in primarni peritonealni rak; zmanjšanje tveganja za raka dojke	Možnost hormonske nadomestne terapije do naravne menopavze; odločitev individualizirana glede na osebne prioritete in družinsko anamnezo
BRCA2	Bilateralna salpingo-ooforektomija (RRSO)	Po končanem rojstevnem načrtu, običajno 40–45 let	Zmanjšanje tveganja za rak jajčnikov in primarni peritonealni rak; zmanjšanje tveganja za raka dojke	HRT po RRSO se lahko uporabi, če ni kontraindikacij; dolgotrajno spremljanje za morebitni peritonealni rak
Lynchov sindrom (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	Preventivna histerektomija + bilateralna salpingo-ooforektomija	Po končanem rojstevnem načrtu, običajno 35–40 let	Zmanjšanje tveganja za endometrijski in ovarijski rak	Multidisciplinarno svetovanje priporočeno; tveganje se razlikuje glede na specifični MMR gen
PMS2 (podtip Lynchovega sindroma)	Preventivna histerektomija + BSO	Individualizirano glede na tveganje, običajno po 40. letu	Zmanjšanje tveganja za endometrijski in ovarijski rak	Nižja incidenca rakov v primerjavi z MLH1/MSH2; poseg se lahko odloži z individualno oceno
Nosilke mutacij v drugih genih z visoko tveganjem (npr. RAD51C, RAD51D, BRIP1)	RRSO po individualni oceni tveganja	Običajno 45–50 let	Zmanjšanje tveganja za rak jajčnikov	Potrebna genetska svetovanja; spremljanje s presejalnimi testi in MRI po potrebi
Ženske z močno družinsko anamnezo brez identifikacije patogene mutacije	Individualizirana ocena tveganja; možna RRSO ali intenzivni presejalni programi	Glede na starost in družinsko anamnezo	Preprečevanje raka jajčnikov	Odločitev temelji na kombinaciji anamneze, genetskih testov in željah bolnice

Zaključek

Lahko povzamemo, da preventivni ginekološki kirurški posegi pri genetsko ogroženih ženskah, zlasti pri nosilkah BRCA1/2 in Lynch sindromu, pomembno zmanjšujejo tveganje za razvoj raka in posledično umrljivost. Ti posegi morajo biti individualno prilagojeni in izvedeni ob ustreznem svetovanju ter upoštevanju kakovosti življenja, hormonskih posledic in ženskih življenjskih prioritet.

Literatura

1. Bertozzi S, Londero AP, Xholli A, Azioni G, Di Vora R, Paudice M, et al. Risk-Reducing Breast and Gynecological Surgery for BRCA Mutation Carriers: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2023;12(4):1422.
2. Maudot C, Koual M, Azaïs H, Benoit L, Bentivegna E, Nguyen-Xuan H-T, et al. Prophylactic hysterectomy (Lynch syndrome, BRCA and others). *Bull Cancer.* 2025;112(3):326–34.
3. Ofshteyn A, Jiang B, Bingmer K, Nakayama JM, Gallego C, Giglia M, et al. Prophylactic Gynecologic Surgery at Time of Colectomy Benefits Women with Lynch Syndrome and Colon Cancer: A Markov Cost-Effectiveness Analysis. *Dis Colon Rectum.* 2020;63(10):1393–402.
4. Grandi G, Perrone AM, Perrone A, Mandato VD, Comerci G, Sammarini R, et al. Prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: what is going on in a region of northern Italy? *Maturitas.* 2021;143:59–64.
5. Lim N, et al. Screening and risk reducing surgery for endometrial or ovarian cancer in Lynch syndrome. [Internet]. 2022.
6. Liu YL, Breen K, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: a Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. *PMC.* 2021.
7. Dominguez-Valentin M, Crosbie EJ, Engel C, et al. Prospective Lynch Syndrome Database report on risk-reducing hysterectomy and BSO. *Genet Med.* 2021;23:705–12.