

POMEN GENETIKE IN ONKOLOŠKEGA GENETSKEGA SVETOVANJA PRI UROTELNIH KARCINOMIH SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA

izr. prof. dr., Kraljevina Belgija, Mateja Krajc, dr. med.

Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Dedne predispozicije za urotelne karcinome so najpogosteje povezane s sindromom Lynch, zlasti s patogenimi različicami v genu *MSH2*, ki poleg raka debelega črevesa in danke ter endometrija, lahko povečajo tudi ogroženost za tumorje zgornjih sečil. Ostale dedne predispozicije so pri bolnikih z urotelnim karcinomom sečevoda ali ledvičnega meha zelo redke. Ob sumu na prisotnost dednega sindroma je zato smiselno pri bolniku opraviti genetsko testiranje in omogočiti preventivne ukrepe glede na najdbo.

Uvod

Dedne predispozicije imajo pomembno vlogo pri sicer manjšem deležu bolnikov z urotelnim karcinomom, zlasti pri tistih z raki zgornjih sečil (ledvični meh, sečevod) in redkeje mehurja. Najpogosteje gre za rake iz spektra tumorjev, ki jih povezujemo s sindromom Lynch.

Sindrom Lynch

Vzrok sindroma Lynch je okvara v enem izmed genov, ki sodelujejo pri popravljanju napak v dednem zapisu (popravljanje neujemanja baznih parov), t.i. MMR geni (iz angl. »mismatch repair«): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ali okvara v genu *EPCAM*, ki vpliva na izražanje gena *MSH2*.

Najpogostejša raka, ki se pojavljata v sklopu sindroma Lynch, sta rak debelega črevesa in danke (RDČD) ter pri ženskah tudi rak telesa maternice (rak endometrija). Ocenjujemo, da se okoli 2–5 % vseh primerov RDČD in do 3 % primerov raka endometrija razvije v sklopu dednega sindroma Lynch. Poleg tega se lahko v sklopu sindroma Lynch pojavijo še rak jajčnikov, prostate in kot že omenjeno tudi rak sečil (urotelni karcinom). Redkeje v teh družinah diagnosticiramo tudi rak tankega črevesa, želodca, žolčnih vodov, trebušne slinavke in nekatere možganske tumorje.

Nosilci patogenih različic/verjetno patogenih različic (P/VPR) v genu *MSH2* imajo glede na ostale MMR gene največjo ogroženost za razvoj urotelnega karcinoma, in

lahko doseže do približno 20 % kumulativnega tveganja do 70. leta starosti. Tumorji se pri teh bolnikih pojavljajo v mlajših starostnih skupinah, pogosto multifokalno in v kombinaciji z drugimi Lynch-povezanimi malignomi, kot so kolorektalni in rak endometrija. Histološko imajo pogosto mikrosatelitsko nestabilnost (MSI) in odsotnost izražanja MMR proteinov v imunohistokemični analizi tumorja.

Na genetsko obravnavo zaradi suma na sindrom Lynch je smiselno napotiti:

1. Bolnika oz. bolnico z rakom debelega črevesa/danke ali karcinomom endometrija, če:

- *je starost ob diagnozi <50 let;*
- *ima osebno anamnezo drugega raka, povezanega s sindromom Lynch*;*
- *ima pozitivno družinsko anamnezo rakov, povezanih s sindromom Lynch*, pri sorodniku pred 50. letom v 1. ali 2. kolenu;*
- *ima pozitivno družinsko anamnezo rakov, povezanih s sindromom Lynch, pri vsaj dveh sorodnikih v 1. ali 2. kolenu, ne glede na njihovo starost ob diagnozi;*
- *če je v tumorju ugotovljena IHK izguba ekspresije MMR proteinov in/ali mikrosatelitna nestabilnost (MSI), ne glede na starost ob diagnozi, in hkrati ni bila dokazana prisotnost hipermetilacije promotorja MLH1 oz. prisotnost različice BRAF V600E v tumorskem tkivu;*
- *z genotipizacijo tumorskega tkiva dokazana verjetno patogena/patogena različica, ki bi vplivala na nadaljnjo obravnavo posameznika oz. družine, če bi bila dokazana kot zarodna okvara;*
- *negativen izvid opravljenega genetskega testiranja na Onkološkem inštitutu Ljubljana pred letom 2014 za posameznike, ki izpolnjujejo kriterije za test.*

2. Zdravega posameznika z družinsko anamnezo:

- *v družini je bila že dokazana verjetno patogena/patogena različica v enem izmed genom, povezanih s sindromom Lynch;*
- *≥1 sorodnik v 1. kolenu s karcinomom debelega črevesa/danke ali karcinomom endometrija pred 50. letom;*
- *≥1 sorodnik v 1. kolenu s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija in drugim primarnim tumorjem, povezanim s sindromom Lynch*;*
- *≥2 sorodnika v 1. ali 2. kolenu z rakom, povezanim s sindromom Lynch*, pri čemer je vsaj eden zbolel pred 50. letom;*
- *≥3 sorodniki v 1. ali 2. kolenu z rakom, povezanim s sindromom Lynch*, ne glede na starost ob diagnozi.*

**Raki, povezani s sindromom Lynch: karcinom debelega črevesa/danke, karcinom endometrija, jajčnika, želodca, tankega črevesa, trebušne slinavke in žolčevodov ter urotelni karcinom.*

Preventivni ukrepi pri sindromu Lynch

V družinah, kjer odkrijemo dedno okvaro, povezano s sindromom Lynch, priporočamo genetsko svetovanje in testiranje tudi zdravim krvnim sorodnikom, saj lahko zdravim nosilcem dednih okvar ponudimo presejalne preglede in preventivne ukrepe.

Temelj pregledov predstavljajo endoskopije, ki se uporabljajo za zgodnje odkrivanje raka prebavne cevi (kolonoskopija, gastroduodenoskopija, včasih tudi kapsulna endoskopija). Ženskam priporočamo redne ginekološke preglede z biopsijami maternice, v nekaterih primerih se priporoča celo preventivna operacija (npr. odstranitev maternice in/ali jajčnikov), saj s tem zmanjšamo ogroženost za nastanek raka. Pri moških se priporoča odvzem krvi za meritev PSA (prostatični specifični antigen) in ob ugotovljenem porastu vrednosti napotitev na pregled k urologu. Če v družini zaznamo povečano ogroženost za nastanek raka trebušne slinavke, se na genetskem svetovanju pogovorimo tudi o možnosti tovrstnih presejalnih pregledov. Pri posameznikih z s sindromom Lynch se priporoča letno presejanje na hematurijo od približno 30.–35. leta dalje, dopolnjeno po potrebi s citološko analizo urina in slikovnimi preiskavami, zlasti kadar gre za P/VPR v genu *MSH2*. Uporaba multigenskih panelov, ki vključujejo gene MMR, se priporoča pri vseh bolnikih z zgodnjim pojavom urotelnega karcinoma ali pozitivno družinsko anamnezo za rake, ki jih povezujemo s sindromom Lynch.

Druge dedne predispozicije

Ostale dedne predispozicije so pri bolnikih z urotelnim karcinomom sečevoda ali ledvičnega meha zelo redke in med drugim vključujejo sindrom Birt-Hogg-Dubé (*FLCN* gen), dedno leiomiomatozo in svetlocelični rak ledvic (*FH* gen) ter sindrom Von Hippel–Lindau (*VHL* gen).

Sindrom Birt-Hogg-Dubé (diagnosticiramo P/VPR v genu *FLCN*) se kaže s kožnimi fibrofolikularnimi papulami, pljučnimi cistami in več ledvičnimi tumorji, redkeje pa z urotelnimi spremembami.

Dedna leiomiomatoza in svetlocelični rak ledvic je povezan s P/VPR v genu *FH*. Povzroča agresivne ledvične karcinome in leiomiome, občasno pa se pojavljajo tudi urotelni tumorji.

Sindrom Von Hippel–Lindau (P/VPR v genu *VHL*) je povezan predvsem s hemangioblastomi in ledvičnimi tumorji, urotelni karcinomi pa so tem dednem sindromu izjemno redki.

Povzetek

Kdaj je smiselno napotiti bolnika z urotelijskim karcinomom na genetsko svetovanje in testiranje:

1. Zgodnja starost ob diagnozi

Bolniki z rakom ledvičnega meha ali sečevoda, mlajši od 60 let. Pri raku mehurja se priporoča razmislek o napotitvi, če je diagnoza pred 45.–50. letom.

1. Multifokalni ali bilateralni tumorji

3. Pozitivna družinska anamneza

Družina izpolnjuje merila za genetsko testiranje za sindrom Lynch.

4. Pojav drugih Lynch-vezanih rakov pri bolniku

5. Patohistološki izvid z MSI-H ali izgubo MMR proteinov

Če imunohistokemija (IHK) pokaže izgubo izražanja MSH2, MSH6, MLH1 ali PMS2.

Če je PCR ali NGS test pozitiven na mikrosatelitno nestabilnost (MSI-H).

V klinični praksi je zelo pomembno prepoznati bolnike, pri katerih sumimo dedno predispozicijo za raka in jih usmeriti na onkološko genetsko svetovanje in testiranje. Prepoznavanje nosilcev P/VPR namreč omogoča usmerjeno spremljanje, zgodnje odkrivanje tumorjev in preventivne ukrepe pri sorodnikih. Pomembno je poudariti, da ima lahko genetsko testiranje (tudi tumorskega tkiva) teh bolnikov velik pomen tudi za tarčno zdravljenje, saj so bolniki z MSI-H tumorji občutljivejši na imunoterapijo (npr. PD-1 inhibitorje).

Sklepne misli

Dedne predispozicije za urotelne karcinome so najpogosteje povezane s sindromom Lynch, zlasti s patogenimi različicami v genu *MSH2*, ki poleg raka debelega črevesa, danke, endometrija in nekterih drugih rakov, lahko povečajo tudi ogroženost za tumorje zgornjih sečil. Ostale dedne predispozicije so pri bolnikih z urotelnim karcinomom sečevoda ali ledvičnega meha zelo redke.

Zgodnja identifikacija nosilcev patogenih različic je ključna za individualizirano spremljanje in pravočasno preventivno ukrepanje v družinah z večjo ogroženostjo ter tarčno zdravljenje pri bolnih.

Literatura

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial and Gastric. Version 4.2024.
2. Vlachostergios PJ, Faltas BM, Carlo MI, Nassar AH, Alaiwi SA, Sonpavde G. The emerging landscape of germline variants in urothelial carcinoma: Implications for genetic testing. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;23:100165. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100165.
3. Hemminki K, Kiemeny LA, Morgans AK, Ranniko A, Pichler R, Hemminki O, Culig Z, Mulders P, Bangma CH. Hereditary and Familial Traits in Urological Cancers and Their Underlying Genes. *Eur Urol Open Sci.* 2024 Sep 13;69:13-20. doi: 10.1016/j.euros.2024.08.011.
4. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, Nordenskjöld M, Hansen TV, Solly J, Maher ER; European BHD Consortium. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2009 Dec;10(12):1199-206. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70188-3.
5. PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKOV Z RAKOM DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE, Onkološki inštitut Ljubljana, 2020, dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_rakom_debelega_crevesa_in_danke_2020.pdf