

ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE

Asist. mag. Janez Žgajnar, dr. med.

Uvod

Onkološko genetsko svetovanje je področje, ki doživlja izjemen razvoj. S pomočjo biotehnologije vse bolj podrobno spoznavamo vzroke za razvoj rakov, med katerimi so mnogi dedni. V tem prispevku želimo predstaviti onkološko genetsko svetovanje na splošno, nato pa še genetske rake, ki jih obravnavamo na onkološkem inštitutu.

Osnove onkološkega genetskega svetovanja

Rak je bolezen, ki ima svoj vzrok v mutaciji ali mutacijah DNK (deoksiribonukleinska kislina), zaradi katerih se celice nenadzorovano delijo in postanejo nesmrtnne. Večinoma gre za mutacije, ki se v celici kopičijo sčasoma v toku življenja. Ob kombinaciji ravnopravnih mutacij postane celica maligna. Takim rakom pravimo **sporadični**.

Pri okrog 10% bolnikov z rakom ugotavljamo kopičenje istih vrst raka v družini, bolniki zbolevaro mlajši od povprečja za posameznega raka, pogostejši so bilateralni raki parnih organov. Takim rakom pravimo **familiarni**. Sumimo lahko, da je vzrok za tak vzorec zbolevarja deden. Familiarni raki, za katere poznamo gen (ali gene), ki mutirani privedejo do bolezni, pa se imenujejo **dedni**. Familiarni in dedni raki so predmet onkološkega genetskega svetovanja.

Za onkološko genetsko svetovanje veljajo enaka pravila kot za genetsko svetovanje nasploh. Genetsko svetovanje je definirano kot "proces komunikacije, ki se ukvarja s človekovimi stiskami, povezanimi s pojavljanjem (ali ogroženostjo) genetske napake v družini". V tem procesu sodeluje en človek ali več ljudi, usposobljenih za to, katerih naloga je:

1. pojasniti vse medicinske vidike obravnavane genetske napake (diagnostika, verjeten potek bolezni in možnosti zdravljenja);
2. pojasniti vpliv dedovanja na pojav bolezni in ogroženost družinskih članov;
3. predstaviti vse vrste razpoložljivih ukrepov v soočanju s povečano ogroženostjo;
4. izbrati ukrepe, ki so najprimernejši – upošteva stopnjo ogroženosti, življenjske cilje družine, etična in verska načela družine;
5. najbolje prikrojiti izbiro ukrepov za vsakega člana družine posebej.

Načela, ki jih moramo upoštevati pri genetskem svetovanju:

1. sodelovanje ogroženih oseb je prostovoljno;

2. nujen je podpis soglasja;
3. svetovalec ne sme vsiljevati ukrepov, kadar ni dokazov, da je ena izbira boljša od druge;
4. upoštevanje psihosocialnih in čustvenih vidikov soočanja z dedno ogroženostjo;
5. zaupnost.

Namen onkološkega genetskega svetovanja je poiskati posameznike in družine, kjer bi bil vzrok za pogosto zbolevanje za nekaterimi raki lahko deden in jim svetovati najprimernejše ukrepe. Z njimi želimo zmanjšati zbolevanje invalidi umrljivost za rakom ter olajšati življenjsko stisko oseb iz ogroženih družin.

Onkološko genetsko svetovanje ima več stopenj:

1. Ocena verjetnosti dednega raka

Ocena temelji na natančni družinski anamnezi. Zbrati moramo čimveč podatkov o vseh boleznih v družini (vsaj za prvi dve koleni) in biti pozorni na: histološko diagnozo, starost ob pojavu bolezni, bilateralnost ali multiple rake. Histološke diagnoze zbolelih sorodnikov moramo preveriti. Pomembni so tudi podatki o zdravih članih družine.

Pri oceni ogroženosti za nekatere rake (dojka, široko črevo) so nam na voljo matematični modeli, s katerimi izračunamo verjetnost mutacije v družini in verjetnost, da bo preiskovana oseba v svojem življenju zbolela za določenim rakom.

Če je verjetnost, da je zbolevanje za rakom (ali raki) v družini posledica mutacije znanega gena dovolj visoka, svetujemo genetsko testiranje.

2. Genetsko testiranje

Danes poznamo številne gene, katerih mutacije povzročajo rake. Genetsko testiranje svetujemo takrat, ko je verjetnost mutacije pri preiskovani osebi vsaj 10%. Pri avtosomnem dedovanju testiramo najprej, kadar je le mogoče, že zbolelega člana družine; verjetnost, da bomo našli mutacijo, je tako kar dvakrat večja, kot če bi testirali npr. sorodnika v prvem kolenu.

Pri razlagi rezultata genetskega testiranja moramo upoštevati:

Analitsko zanesljivost testa

Izvid testiranja je odvisen od natančnosti testa in kako skrbno je bil izveden.

Klinični pomen testa

Pomeni verjetnost, da bo preiskovana oseba, pri kateri smo našli mutacijo, zbolela za določenim rakom. Odvisna ni le od najdene mutacije, temveč tudi od vrste mutacije in okolja, iz katerega oseba izhaja. Sladnje lahko vpliva na penetranco mutacije (penetranca pomeni verjetnost, da se lastnost, zapisana v genih, izrazi) zato je lahko pomen mutacije v različnih okoljih različen. Oboje govori, kako pomembno je opraviti raziskave v vsakem okolju posebej (tudi v Sloveniji).

Klinično uporabnost testa

Zanima nas, kakšno korist bo imel nosilec mutacije, če se odloči za predlagane ukrepe. Ukrepe, ki jih predlagamo nosilcem mutacij, lahko razdelimo v tri skupine:

- **Presejanje (screening).**

Namen je s pogostimi kontrolami odkrivati čim zgodnejše stadije bolezni.

- **Ukrepi za zmanjševanje ogroženosti.**
- **Ukrepi za dvig kakovosti življenja.**

Svetovanje pri nedednem raku

Kot smo že omenili, pogosto najdemo družine, ki so močno ogrožene za nekatere rake, z genetskim testiranjem pa mutacije ne najdemo. Razlogov za večjo ogroženost je lahko več (še neznan gen, nizka penetranca mutacije, multifaktorsko dedovanje, okolje.) Ne glede na negativen izvid testiranja tudi tem družinam predlagamo ukrepe, največkrat pogoste kontrole.

DEDNI RAK DOJK IN JAJČNIKOV

Tako kot za druge rake, velja tudi za rak dojke, da je velika večina sporadičnih in le okoli 5 % dednih. Med dednimi so večinoma posledica mutacij genov BRCA 1 in BRCA 2 in le redko drugih genov v sklopu nekaterih sindromov (Li-Fraumeni, Cowden, Muir Torre in še nekaterih). Dednega raka dojke ne moremo obravnavati ločeno od dednega raka jajčnikov, ker so vzrok za obe bolezni mutacije istih genov, BRCA 1 in BRCA 2.

Gena BRCA 1 (**BREAST CANCER**) in BRCA 2 so odkrili sredi 90. let pri

družinah s kopičenjem raka dojke in jajčnikov. Prvo odkriti je dobil ime BRCA 1 (leži na 17 kromosomu), drugo odkriti pa BRCA 2 (leži na 13 kromosomu). Sodita med t. i. tumorske zaviralce (tumor suppressor gene). Za oba gena je značilno, da sta zelo velika in da imata po več področij z repetitivnimi (ponavljajočimi) sekvencami; zaradi obojega je genetsko testiranje tehnično zelo zahtevna naloga.

Posledica mutacij genov BRCA 1 in BRCA 2 je pri tistih, ki imajo te okvare, pogostejše zbolevanje za nekaterimi raki. Verjetnost, da bo ženska, ki ima takšno okvaro, zbolela za rakom dojke, je kar med 60–85% (sicer med 6–10%); zelo velika je tudi verjetnost, da bo zbolela za rakom jajčnikov, in sicer med 20–40% (sicer med 1–2%). Te številke so le orientacijske; pomembno je namreč, kateri od obeh genov je mutiran in kakšna je mutacija. Pri mutacijah gena BRCA 1 je ogroženost za rak dojke in jajčnikov bližje zgornjim vrednostim, pri BRCA 2 pa, vsaj za rak jajčnikov, spodnjim.

Mutacija BRCA 2 močno poveča ogroženost za rak dojk tudi pri moških. Rak dojk je med moškimi sicer zelo redka bolezen in predstavlja manj kot 1% rakov dojk. Med tistimi, ki imajo mutacijo BRCA 2, pa jih zbolijo kar 15%.

Zelo je pomembna tudi vrsta mutacije in kje na genu je do nje prišlo. Ogroženost za zbolevanjem (penetranca) je lahko mnogo nižja, kot na primer pri mutaciji gena BRCA 2, odkriti med Islandci, kjer je rak dojk pri ženskah le okoli 40 %.

V nekaterih zaključenih in zaprtih skupinah ljudi (narodnostnih ali zemljepisnih) se pojavljajo mutacije, ki so tipične za to skupino. Take mutacije so našli pri Judih, Islandcih, Nizozemcih in kot kaže, tudi v Sloveniji. To močno poenostavi in tudi poceni genetsko testiranje.

V družinah, kjer je mutacija navzoča, najdemo kopičenje bolezni, sorodniki zbolijo v mlajših letih, več je tudi primerov, ko se bolezen pojavi na obeh dojkah. Raki dojk so pri tistih z mutacijami BRCA 1 v povprečju bolj maligni, kar pa ne drži za BRCA 2.

Mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 so povezane z večjo ogroženostjo tudi za nekatere druge rake. Pri tistih, ki imajo mutacijo gena BRCA 1, je ogroženost za raka širokega črevesa 3- do 4-krat večja kot pri tistih, ki je nimajo. Mutacija gena BRCA 2 je povezana s 3- do 4-krat večjo ogroženostjo za raka prostate pri moških. Zdi se, da je mutacija BRCA 2 povezana tudi s povečano ogroženostjo za raka trebušne slinavke, želodca in ustne votline.

Gledano s strogimi genetskimi merili se bolezen prenaša avtosomno recesivno, glede na visoko verjetnost zbolevanja nosilcev mutacij pa govorimo kar o avtosomno dominantnem načinu dedovanja.

Onkološko genetsko svetovanje pri dednem raku dojk in/ali jajčnikov

Družinam, katerih člani pogosto zbolijo za rakom dojk in/ali jajčnikov, priporočamo onkološko genetsko svetovanje. Njegova namena sta dva. Prvi je ugotoviti, ali gre v ogroženi družini za dednega raka in za svetovanje primernih ukrepov. Drugi namen je svetovanje ukrepov pri nedednem raku; takrat, ko kljub pogostemu zbolevanju v družini, dednega raka ne odkrijemo.

Indikacije za svetovanje

Za svetovanje pri dednem raku dojk in jajčnikov se odločimo pri osebah, ki ustrezajo vsaj enemu od naštetih pogojev:

- rak dojk pred 40. letom,
- obojestranski rak dojk,
- rak dojk in jajčnikov,

- moški z rakom dojk,
- pozitivna družinska anamneza:
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 40. letom,
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk,
 - sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk,
 - dve sorodnici v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost,
 - tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk ali jajčnikov, ne glede na starost.

Kako poteka genetsko svetovanje in testiranje?

Prvi korak je ocena verjetnosti, da je pogosto zbolevanje v družini posledica dedovanja mutiranih genov BRCA 1 ali BRCA 2. Temelj take ocene je natančna družinska anamneza (krvni sorodniki do tretjega kolena). Po temeljitem pogovoru s preiskovancem o vseh plateh svetovanja in testiranja, izračunamo verjetnost mutacije genov BRCA 1 in BRCA 2 za preiskovanca. Uporabljamo računalniški program (CaGene 3.3), ki je razvit v ta namen. Kadar je verjetnost, da je preiskovana oseba nosilec mutacij BRCA 1 ali BRCA 2 nad 10 %, svetujemo genetsko testiranje.

Še pred testiranjem se s preiskovancem skrbno pogovorimo o možnih izidih testiranja in o posledicah zanj in za njegovo družino. Po podpisu soglasja odda preiskovanec kri za testiranje.

Kadar je le mogoče, obravnavamo kot prvo v družini že zbolelo osebo. Možnost, da bomo v družini našli mutacijo genov BRCA 1 ali BRCA 2, je namreč tako kar dvakrat večja, kot če preiskujemo sorodnika v prvem kolenu, ki doslej še ni zbolel. Prav zato je pri onkološkem genetskem svetovanju sodelovanje cele družine izjemno pomembno.

Vzorci trenutno še pošiljamo na testiranje v Bruselj, kmalu pa bomo določene korake testiranja opravljali tudi pri nas. Kot smo že omenili, je testiranje tehnično zahtevno delo, v katerem uporabljamo več metod iskanja mutacij. Najprej gena pregledamo z enostavnejšimi, hitrejšimi metodami. Če tako ne najdemo mutacij, pregledamo celoten gen (t. i. sekvencioniranje). Postopek je zamuden, drag, rezultati pa zahtevni za razlago.

Izidi testiranja niso enoznačni.

1. Najdemo okvaro gena BRCA1 ali BRCA 2. V tem primeru je preiskovana oseba bolj ogrožena za raka dojk in jajčnikov.

2. Okvare gena BRCA 1 ali BRCA 2 ne najdemo. Razlogi za to so lahko trije:
 - preiskovana oseba nima mutacije genov BRCA 1 ali BRCA 2;
 - mutacije nismo našli zaradi tehničnih omejitev testa (v 15–20% primerov);
 - vzrok za povečano zbolevanje v družini je kak drug, še neodkrit gen.
3. Odkrijemo mutacijo gena BRCA1 ali BRCA 2, katere pomen je še neznan.

O izidih testiranja se ponovno skrbno pogovorimo s preiskovancem in svetujemo ukrepe.

Ne glede na različne možne izide testiranja ne pozabimo:

- negativen izid testiranja ne pomeni, da preiskovana oseba ne more zboleti za rakom dojke in/ali jajčnikov; ogroženost je enaka kot velja v povprečju za celo prebivalstvo;
- pozitiven izid testiranja ne pomeni zanesljive bolezni, večja je le verjetnost.

Ukrepi pri nosilcih mutacij BRCA 1 ali BRCA 2

Na voljo je več različnih ukrepov, ki pa imajo pomankljivosti. O vseh možnostih se s tistim, ki ima mutacijo BRCA 1 ali BRCA 2, natančno pogovorimo. Prizadeti osebi prepustimo izbiro, ki ji najbolj ustreza.

1. Pogoste redne kontrole

Dojka:

- redno mesečno samopregledovanje (10. dan od začetka zadnje menstruacije) od 18. leta naprej;
- klinični pregled vsakih 6 mesecev od 25. leta naprej;
- mamografija enkrat na leto od 25.–35. leta naprej;
- ultrazvok enkrat na leto od 25–35. leta naprej.

Namen pogostih kontrol je čimbolj zgodaj odkriti bolezen. V oporo so nam podatki nekaterih raziskav, ki kažejo, da aktivno mamografsko presejanje za rak dojke lahko zmanjša smrtnost za to boleznijo tudi do 30%. Ti izidi seveda ne veljajo samoumevno tudi za tiste, ki imajo mutacije genov BRCA 1 ali BRCA 2, vendar rezultatov raziskav samo za to skupino še ni.

Za ta ukrep se, vsaj v Evropi, odloči največ žensk.

Jajčnik:

- klinični pregled enkrat na leto od 30.–35. leta naprej;
- transvaginalni ultrazvok enkrat na leto od 30.–35. leta naprej;

- CA 125 enkrat na leto od 30.–35. leta naprej.

Uspešnost zgodnjega odkrivanja raka jajčnikov je manj prepričljiva, kljub temu pa ostaja ena od možnih izbir.

2. Preprečevanje nastanka bolezni z zdravili (kemopreventiva)

Farmakopreventiva raka dojke je danes ena od najbolj "vročih" poglavij v onkologiji. Nekatere raziskave so namreč dokazale uspešno preprečevanje raka dojke pri določenih skupinah žensk z uporabo zdravil, t. i. blokatorjev hormonskih receptorjev. Izzidi raziskav so dvignili precej prahu in strokovna javnost se je ob tem vprašanju razdelila.

Podobno kot velja za zgodnje odkrivanje raka dojke, zanesljivih podatkov o uspešnosti kemopreventive raka dojke pri tistih, ki imajo mutacijo BRCA 1 ali BRCA 2, nimamo. Podatki iz že opravljenih raziskav, v katere so bile vključene tudi tiste, ki imajo mutacije omenjenih dveh genov, sicer dajejo slutiti, da utegne biti kemopreventiva uspešna tudi za to skupino, vendar temeljijo na zelo majhnem številu žensk in kratkem opazovalnem obdobju. Še zlasti uspešna naj bi bila kemopreventiva raka dojke pri tistih, ki imajo mutacije gena BRCA 2. Ta trditev temelji na dejstvu, da so ti tumorji večinoma hormonsko odvisni in jih je zato moč preprečiti s "protihormonskimi" zdravili. Danes lahko predlagamo kemopreventivo pri tistih, ki imajo mutacije genov BRCA 1 ali BRCA 2, le okviru kliničnih raziskav in ne rutinsko.

Še mnogo manj možnosti imamo za kemopreventivo raka jajčnikov in je danes v ta namen ne uporabljamo.

3. Kirurški posegi

Dojka:

- odstranitev obeh dojk,
- obojestranska odstranitev dojke s takojšnjo rekonstrukcijo (z umetnimi vsadki ali z lastnim tkivom – režnji);
- obojestranska podkožna odstranitev dojke z ohranitvijo bradavice in kožnega kolobarja in takojšnja rekonstrukcija.

Najuspešnejši in obenem najnasilnejši način zmanjševanja ogroženosti za rak dojke je kirurški poseg. Odstranitev obeh dojk (profilaktična mastektomija) zmanjša verjetnost za rak dojke za približno 85–90%. Odstranitev obeh dojk je, kljub morebitni rekonstrukciji, zelo nasilen poseg v celovitost ženske s hudimi psihičnimi posledicami. Število žensk, ki se odloči za tak poseg, je zelo odvisno od okolja, v katerem živijo. Še pred leti se je v Evropi, v nasprotju z ZDA, za to možnost odločilo zelo malo žensk. V zadnjih letih pa je število teh posegov,

zlasti na severu Evrope, vedno večje. Odločitev za odstranitev obeh dojk je težka in za premislek mora imeti ženska na voljo vsaj pol leta ali več.

Jajčnik:

- kirurška odstranitev jajčnikov.

Daleč najuspešnejša metoda preprečevanja raka jajčnikov je odstranitev jajčnikov skupaj z jajcevodni. Odločitev za ta poseg je lažja kot to velja za dojke, čeprav še vedno ne lahka. Ker gre večinoma za mlade ženske, s tem posegom povzročimo predčasno menopavzo in težave, ki so z njo povezane. Kljub temu menimo, da velja premisliti o tem posegu kmalu po tem, ko si ženska ustvari družino. Z odstranitvijo jajčnikov se zmanjša tudi ogroženost za raka dojk.

Prvo leto onkološkega genetskega svetovanja za dedni rak dojk in/ali jajčnikov na Onkološkem inštitutu v Ljubljani

Do maja leta 2002 smo na svetovanje povabili 140 oseb, od tega 120 žensk in 20 moških. Odzvalo se je 98 žensk in 14 moških. Kri za testiranje smo odvzeli 45. osebam. Mutacijo BRCA 2 smo našli pri 10 osebah iz 5 družin. Vse mutacije so bile enake: (IVS 16-2 A>G). Mutacija je značilna za Slovence.

Mutacij genov BRCA 1 doslej nismo našli, pričakujemo pa jih zlasti v družinah, kjer zbolevalo tako za rakom dojk kot tudi rakom jajčnikov.

Osebe, ki izponjujejo pogoje za genetsko svetovanje, lahko naročite na pregled po telefonu: sestra Katarina Lokar, četrtek od 7.-15. ure, tel.: 041825 201, Onkološki inštitut v Ljubljani.

MEDULARNI RAK ŠČITNICE

Medularni rak ščitnice je redka bolezen in predstavlja od 5–10 % raka ščitnice. Vznikne iz parafolikularnih C-celic, ki izločajo kalcitonin. Najdemo ga kot tumor ščitnice (v polovici primerov je na otip boleč!) ali kot zatrdlino na vratu, ki je že povečana vratna bezgavka. Daleč najuspešnejše zdravljenje je kirurško. Če je bolezen še omejena na ščitnico, ima odlično prognozo; prognoza je slaba pri napredovali bolezni, starejših bolnikih in kadar je v sklopu sindroma MEN (multiple endokrine neoplazije) 2B.

Medularni rak ščitnice je pomemben za onkološko genetsko svetovanje zato, ker je kar v 26–43% družinska bolezen v okviru multiple endokrine neoplazije tipa 2 (MEN 2). MEN 2 je genetska bolezen, ki jo povzroča mutacija **onkogen** RET. MEN 2 delimo v tri podskupine:

1. MEN 2A, ki je najpogostejši (60–90%),
2. MEN 2B (5%),
3. familiarni medularni ščitnični karcinom (FMTC, 5%).

Za vse tri je značilno izjemno pogosto zbolevanje za medularnim karcinomom ščitnice, razlikujejo pa se po pojavnosti drugih bolezni.

Tabela 1: Pogostnost zbolevanja za posameznimi boleznimi pri MEN 2

Podtip	Medularni karcinom ščitnice	Feokromocitom	Bolezni obščitnic (adenom, hiperplazija)
MEN2A	95%	50%	20–30%
MEN2B	100%	50%	redko
FMTc	100%	0%	0%

Diagnostika podtipov MEN 2

Diagnostika podtipov MEN 2 temelji na klinični sliki, družinski anamnezi in testu gena RET.

1. MEN 2A določimo klinično, kadar oseba ali bližnji sorodniki zbolijo za vsaj dvema tumorjema, ki so naštet v tabeli.

Oseba ponavadi najprej zboli za medularnim karcinomom ščitnice, v starosti od 5–20 let; pri več kot polovici bolnikov že najdemo zasevke v vratnih bezgavkah. Feokromocitom se pojavi kasneje; tumor le zelo redko postane malignen.

2. MEN 2B ima značilno klinično sliko. Otrok ima značilen izraz s povečanimi ustnicami, mukozne neurome ustnic in jezika, zadebeljeni so živci roženice ter imajo Marfanoiden habitus. Nezdravljeni otroci v najzgodnejših letih zbolijo za metastatskim medularnim karcinomom ščitnice in v povprečju umrejo stari 21 let.

3. FMTC določimo, kadar štirje bližnji sorodniki zbolijo za medularnim karcinomom ščitnice, ne da bi kdo zbolel tudi za feokromocitomom ali boleznimi obščitnic (adenomom ali hiperplazijo). Obstaja še podrobnejša delitev na 6 podtipov, klinični pomen take delitve pa še ni bil dokazan.

Molekularna genetika MEN 2

Vsi podtipi MEN 2 imajo svoj razlog v mutaciji gena RET.

Gen RET je proto-onkogen, ki leži na kromosomskem lokusu 10q11. Nosi zapis za tirozin kinazni receptor. Mutacije gena RET pri MEN 2 povzročajo povečano aktivnost tirozin kinaze.

Kar 95% družin z MEN 2A ima mutacijo na eksonu 10 ali 11; 85% od teh isto mutacijo (kodona 634), večina ostalih družin pa samo še 4 različne mutacije.

Pri MEN 2B je vzorec mutacij še enostavnejši, saj ima kar 95 % oseb eno samo točkovno mutacijo na kodonu 918 na eksonu 16. Pri samo 4 bolnikih je bila najdena drugačna mutacija.

Genetsko testiranje pri MEN 2 sindromu

Upošteva je dobro definirano genetsko bolezen je genetsko testiranje (po ASCO kriterijih) pri MEN 2 del standardne obravnave ogroženih oseb.

Indikacije za genetsko testiranje

Sorodnik v prvem kolenu z MEN 2 sindromom.

“Linkage” analiza

To preiskavo opravimo takrat, ko kljub klinično ugotovljenemu MEN 2 sindromu ne najdemo mutacije RET gena. Pogoji za analizo sta vsaj po en zboleli sorodnik v dveh ali več generacijah.

Ukrepi pri MEN 2

1. Profilaktična tireoidektomija

Profilaktična tireoidektomija je priporočen ukrep za vse podtipse MEN 2. Najprimernejši čas operacije ostaja sporen. Večina avtorjev priporoča naslednje:

- MEN 2A in FMTC do petega leta starosti;
- MEN 2B do prvega leta starosti.

Kljub odstranitvi ščitnice je za operirane osebe nujen kasnejši nadzor zaradi morebitnega ostanka ali ponovitve bolezni. Nadzor je nujen tudi zaradi nadomestnega hormonskega zdravljenja in odkrivanja morebitnega hipoparatiroidizma in feokromocitoma.

2. Screening (presejanje) za feokromocitom

Še pred profilaktično tireoidektomijo moramo z biokemičnimi preiskavami izključiti sočasni feokromocitom pri MEN 2B. S presejanjem nadaljujemo tudi po operaciji. Bolnike testiramo enkrat na leto do 35. leta starosti.

3. Screening za adenom ali hiperplazijo obščitnic

Enkrat na leto biokemični screening za osebe, pri katerih ni bila opravljena tireoidektomija z avtotransplantacijo obščitnic.

4. Screening ogroženih oseb, kjer nismo odkrili mutacije:

- enkrat na leto provokacijski pentagastrinski test,
- biokemični screening enako kot pod točko 1–3.

Genetsko svetovanje pri MEN 2

Verjetnost dedovanja mutacije je tudi pri genu RET, enako kot velja za vsako avtosomno dominantno dedovanje, 50%. Značilno za mutacije RET pa je, da so dokaj pogoste "de novo" mutacije; tak bolnik nima bolnih sorodnikov, saj se je pri njem mutacija pojavila na novo.

1.MEN 2A : 95% bolnikov ima bolnega sorodnika. Pri preostalih 5% gre lahko za mutacijo z nizko penetranco ali "de novo" mutacijo.

2.FMTC: Vsi bolniki imajo bolne sorodnike.

3.MEN 2B: Samo 50% bolnikov je mutacijo podedovalo, pri vseh ostalih gre za "de novo" mutacijo??

Vse osebe z medularnim rakom ščitnice napotite na genetsko svetovanje na Onkološki inštitut, v ambulantno mag. Damijana Berganta, dr. med. Testiranje opravljajo v Laboratoriju za molekularno patologijo na Medicinski fakulteti.

DEDNI RAK ŠIROKEGA ČREVEESA

Rak širokega črevesa (RŠČ) je eden od najpogostejših rakov nasploh in drugi najpogostejši vzrok smrti med malignimi boleznimi. Kar 25% bolnikov ima sorodnika, ki je zbolel za RŠČ; pri 5% bolnikov gre za dednega RŠČ. Ogroženost za RŠČ je večja tudi pri tretjini od doslej odkritih 35. dednih sindromih.

Dednost RŠČ je torej precej kompleksna v okviru več sindromov. Oglejmo si jih po vrsti.

HNPCC (hereditary nonpoliposis colon cancer)

HNPCC predstavlja 2–3% vseh RŠČ; kljub imenu "nopolipozni", najdemo adenomatozne polipe tudi pri tem sindromu, čeprav jih je malo. Značilno zanj so sinhroni in metahroni raki širokega črevesa, ki se pogosteje pojavljajo v desnem širokem črevesu. Tisti, ki imajo avtosomno dominantne mutacije, odgovorne za HNPCC, bodo kar v 80% zboleli za RŠČ, v povprečni starosti 44 let. Zelo pogosti so tudi drugi raki, izven širokega črevesa; verjetnost, da bodo nosilci zboleli za karcinomom endometrija, je do 60%, jajčnika do 12%, želodca do 19% ter v nekaj odstotkih še za rakom sečil, ledvic, žolčnika, centralnega živčnega sistema in ozkega črevesa.

Diagnostični kriteriji

Ker se HNPCC klinično lahko kaže različno, je bila nujna uvedba kriterijev, po katerih spoznamo sindrom.

Prvi so bili Amsterdamski kriteriji iz leta 1991 (Tabel 2), ki so upoštevali družinsko anamnezo zgolj RŠČ.

Tabela 2: Amsterdamski kriteriji I

Amsterdamski kriteriji I (za postavitev diagnoze nujno izpolnjeni vsi kriteriji)	Vsaj trije sorodniki zboleli za RŠČ; od teh eden v prvem kolenu. Ostala dva sorodnika morata biti v dveh zaporednih generacijah, vsaj eden je moral zboleli pred 50. letom starosti. Nujna je izključitev familiarne adenomatozne polipoze (FAP).
---	---

Po številnih kritikah so bili l. 1999 sprejeti novi Amsterdamski kriteriji II (Tabela 3), ki upoštevajo tudi rake izven širokega črevesa.

Tabela 3: Amsterdamski kriteriji II

Amsterdamski kriteriji II (za postavitev diagnoze nujno izpolnjeni vsi kriteriji)	Vsaj trije sorodniki zboleli za rakom, ki je povezan z HNPCC; od teh eden v prvem kolenu. Ostala dva sorodnika morata biti v dveh zaporednih generacijah, vsaj eden je moral zboleli pred 50. letom starosti. Nujna je izključitev familiarne adenomatozne polipoze (FAP).
--	--

Obstajajo še Bethesda kriteriji iz leta 1997 (Tabela 4)

Tabela 4: Bethesda kriteriji

Bethesda kriteriji (za postavitev diagnoze vsaj eden od kriterijev)	1. Osebe, ki izpolnjujejo Amsterdamske kriterije I. 2. Osebe, zbolele za dvema rakoma, povezanimi z HNPCC, vključno s sinhronim in metahronim RŠČ, ali pridruženimi raki izven širokega črevesa. 3. Osebe z RŠČ in sorodnikom v prvem kolenu z RŠČ in/ali z HNPCC povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom; vsaj eden z rakom, odkritim pred 45. letom starosti, in ademo, odkrit pred 40. letom starosti.
--	---

4. Osebe z RŠČ ali karcinomom endometrija, zbolele pred 45. letom starosti.

5. Osebe z nediferenciranim (solidni/kribriformni) rakom desnega kolona, zbolele pred 45. letom starosti.

6. Osebe s pečatno celičnim RŠČ, zbolele pred 45. letom starosti.

7. Osebe z adenomi, mlajše od 45. let.

Molekularna genetika HNPCC

HNPCC povzročajo mutacije na enem od petih genov, ki so vsi del reparacijskega sistema DNK (hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS1 in PMS2). Za kar 95% vse HNCC so odgovorne mutacije na prvih dveh genih, hMLH1 in hMSH2.

Posledica okvarjenega reparacijskega sistema DNK so somatske mutacije, ki se kopičijo v genomu in na koncu lahko celica postane maligna. Posledica je tudi t. i. mikrosatelitska nestabilnost, ki nam je v veliko pomoč pri odkrivanju nosilcev mutacij.

Genetsko testiranje

Za široko klinično rabo je danes dosegljivo samo testiranje prvih dveh genov (hMLH1 in hMSH2); testiranje ostalih treh opravljajo samo v specializiranih ustanovah.

Na voljo je več metod, zlati standard pa ostaja sekvencioniranje celega gena. Ker je to drago in zamudno, želimo z enostavnejšimi testi najprej odbrati tiste, pri katerih je verjetnost mutacije velika. Omenimo dva, ki se največ uporabljata.

1. Test nestabilnosti mikrosatelitov

Je poceni screening test za osebe, kjer predvidevamo HNPCC. Testiramo tumor zbolele osebe in nestabilnost mikrosatelitov razvrstimo na stabilno, visoko ali nizko. Pri 90–95% osebah z mutacijami hMLH1 in hMSH2 najdemo nestabilnost mikrosatelitov; vedeti pa moramo, da jo najdemo tudi pri okoli 15% sporadičnih RŠČ.

2. Imunohistokemija

Imunohistokemija je prav tako screening test, ki pa se redkeje uporablja. Iščemo ekspresijo beljakovin pregledovanega gena.

Sekvencioniranje DNK ostaja zlati standard odkrivanja mutacij DNA.

Ukrepi pri HNPCC

1. Pogoste kontrole

Upošteva se večja ogroženost za RŠČ in pojavnost drugih rakov pri HNPCC začnemo s pogostimi kontrolami v mlajših letih. Zaradi pomanjkanja prospektivnih randomiziranih raziskav enotnih priporočil ni. Predstavljena je shema, ki jo priporočajo na spletni strani ameriškega NCI (National Cancer Institute), kjer lahko najdemo različna priporočila.

Tabela 5: Aloritem kontrol pri nosilcih mutacij HNPCC

STAROST	INTERVAL	PREISKAVA	PRESEJANJE DRUGIH RAKOV
od 25. leta starosti	1–3 leta	koloskopija	rak endometrija
od 20.–30. leta od 40. leta starosti	1–2 leti vsako leto	koloskopija ali irigografija z dvojno kontrastno tehniko	
od 20.–25. leta starosti od 35. leta	1–3 leta vsako leto	koloskopija	

2. Profilaktični kirurški posegi

Predstavljena so priporočila ameriškega NIH (National Institute of Health). Upoštevat moramo, da dokazov o uspešnosti kirurških posegov v zmanjševanju smrtnosti ni.

Profilaktična subtotalna kolektomija:

- za osebe s HNPCC, pri katerih so odkrili adenome,
- za osebe s HNPCC, ki ne želijo pogostih kontrol. Profilaktična histerektomija in odstranitev jajčnikov in jajcevodov:
- možen ukrep pri ženskah s HNPCC.

FAMILIARNA ADENOMATOZNA POLIPOZA (FAP)

FAP je dedna bolezen, odgovorna za 1% vseh RŠČ. Pri bolnikih najdemo od več sto do več tisoč polipov po širokem črevesu, ki se začnejo pojavljati v povprečju v starosti 16 let. Razen izjem se bo pri vseh prizadetih osebah razvil RŠČ, povprečno v starosti 39 let.

Klinična diagnoza

Diagnozo postavimo na dva načina:

1. če najdemo več kot 100 adenomatoznih polipov;
2. multipli adenomatozni polipi pri osebi, ki je več kot 50% ogrožena, da ima FAP.

Bolniki s FAP imajo lahko kongenitalno hipertrofijo pigmentnega epitela retine, adenome dvanajstnika in polipe fundusa želodca. Bolj so ogroženi tudi za nekatere rake izven širokega črevesa, kot so: karcinom dvanajsternika (do 10%), ščitnice, trebušne slinavke, želodca in hepatoblastoma pri otrocih do 10. leta starosti.

Molekularna genetika

Vzrok za FAP je mutacija gena APC, ki ga najdemo na 5q21.

Genetsko testiranje

Podobno kot pri HNPCC obstaja tudi za odkrivanje mutacij APC več metod, najboljša med njimi je sekvencioniranje. Genetsko testiranje opravljamo iz dveh razlogov:

1. Presimptomatsko testiranje in potrditev diagnoze.
2. Potrditev diagnoze pri osebah, ki ne izpolnjujejo povsem kliničnih kriterijev. Kot primer: najdemo manj kot 100 polipov, za kar je lahko vzrok tudi "atenuirani" FAP, kot bomo videli kasneje.

Različice FAP

Obstaja več različic FAP, ki so jim skupne sicer različne mutacije gena APC. Gre za sindrome Turcot (2/3 bolnikov ima mutacijo APC), Gardner in atenuirani FAP.

Ukrepi pri FAP

1. Pogoste kontrole

Priporočena preiskovalna metoda je sigmoidoskopija. Metoda je enostavnejša od koloskopije, manj je zapletov, obenem pa je enako uspešna pri FAP, saj se polipi pojavljajo po celem širokem črevesu.

Večina strokovnjakov priporoča začetek kontrol že v zgodnjih najstniških letih.

2. Profilaktični kirurški posegi

Odstranitev širokega črevesa je edina zanesljiva preprečitev razvoja RŠČ. Če se odločimo za ohranitev danke, je nujno bolnika nadzirati zaradi možnega razvoja raka danke.

Za odstranitev širokega črevesa se odločimo, ko pri kontroli najdemo polipe.

3. Kemopreventiva

Mnogo obetajo inhibitorji COX 2 (ciklooksigenaza 2), ki dokazano zmanjšujejo nastanek polipov. Neznano ostaja, če znižujejo tudi umrljivost. Kemopreventiva zato ostaja domena raziskav.

MALIGNI MELANOM

Maligni melanom je vse pogostejša bolezen tudi pri nas in je pogost vzrok smrti pri mlajših. Tudi zanj velja, tako kot za večino rakov, da ima okoli 10% bolnikov obremenilno družinsko anamnezo, pri 1–2% zbolelih pa je posledica znanih mutacij, ki se dedujejo.

Nosilci mutacij so v primerjavi s povprečno ogroženimi kar 50-krat bolj ogroženi za maligni melanom.

Molekularna genetika

Doslej so odkrili 2 gena, ki povzročata maligni melanom.

Prvi je **CDKN2A**, ki leži na 9p21. Kodira dva proteina, p16 in p14, ki sta ključna za nadzor celične rasti in delitve. Mutacije na omenjenem genu so odkrili pri 20–40% družin, v katerih so zboleli vsaj trije člani. Posledice mutacij gena CDKN2A so: zgodnje zbolevanje (povprečno v 34. letu starosti), multipli melanomi, pogostejši rak trebušne slinavke.

Drugi je gen **CDK4**, ki leži na 12 kromosomu. To mutacijo so doslej odkrili le pri treh družinah.

Za ostalih 60–80% družin z dednim melanomom vzroka še ne poznamo. Junija 2002 so objavili vznemirljivo odkritje mutacije gena BRAF, ki naj bi bile odgovorne kar za 2/3 vseh melanomov; na potrditev tega bo potrebno vsekakor počakati.

Indikacije za testiranje:

- vsaj dva zbolela sorodnika v prvem kolenu,
- multipli melanomi,
- maligni melanom pri mlajšem od 10 let.

Genetsko testiranje

Pri iskanju mutacij gena CDKN2A uporabljamo sekvencioniranje celotne DNA vseh treh eksonov.

Ukrepi pri nosilcih mutacij

Pogoste kontrole in takojšnja kirurška ekcizija sumljivih znamenj je trenutno edina strategija preprečevanja dednega malignega melanoma.

- Samopregledovanje enkrat na mesec.
- Klinični pregled z dermatoskopijo na 6 mesecev.

Rezultati na OI

Do junija leta 2002 smo na OI svetovali 12 osebam, vsem je bila odvzeta kri za test in pri eni družini smo našli mutacijo pri treh njenih članih; dva od teh sta že zbolela.

Osebe, ki izpolnjujejo pogoje za genetsko svetovanje, napotite na Onkološki inštitut, v ambulantno doc. dr. Marka Hočevarja, dr. med.

Viri in literatura

Hodgson SV and Maher ER, ed: *A practical guide to Human cancer genetics*, 2th ed, Cambridge, Cambridge university press, 1999.

Mahowald MB et al, ed, *Genetics in the clinic*, St. Louis, Mosby, Inc., 2001.

Solomon CH, Pho LN, Burt RW, *Current status of genetic testing for colorectal cancer susceptibility*, 16 (2), str. 161–171, Oncology (Huntingt), 2002.

Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S., Clegg S et al, *Mutations of the BRAF gene in human cancer*, 417 (6892), str. 949–954, Nature, 2002.

Ang P, Garber JE, *Genetic susceptibility for breast cancer-risk assessment and counseling*, 28 (4):, str. 419–433, Semin Oncol, 2001.

Spletna stran National Cancer Institute.