

DRUŽINSKO BREME RAKA NA DEBELEM ČREVESU IN DANKI

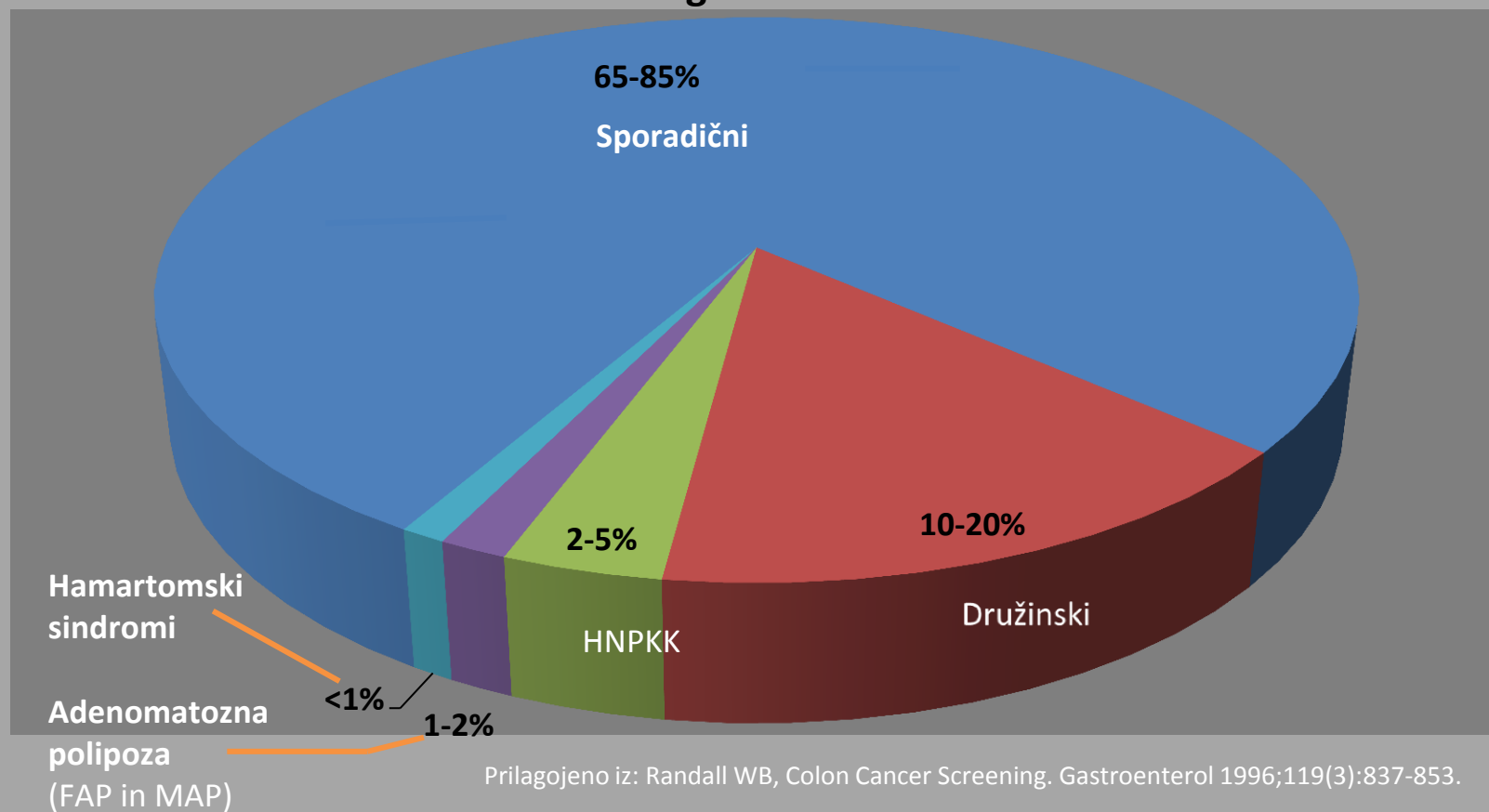
Milan Stefanovič, DC Bled

RDČD in dedni sindromi

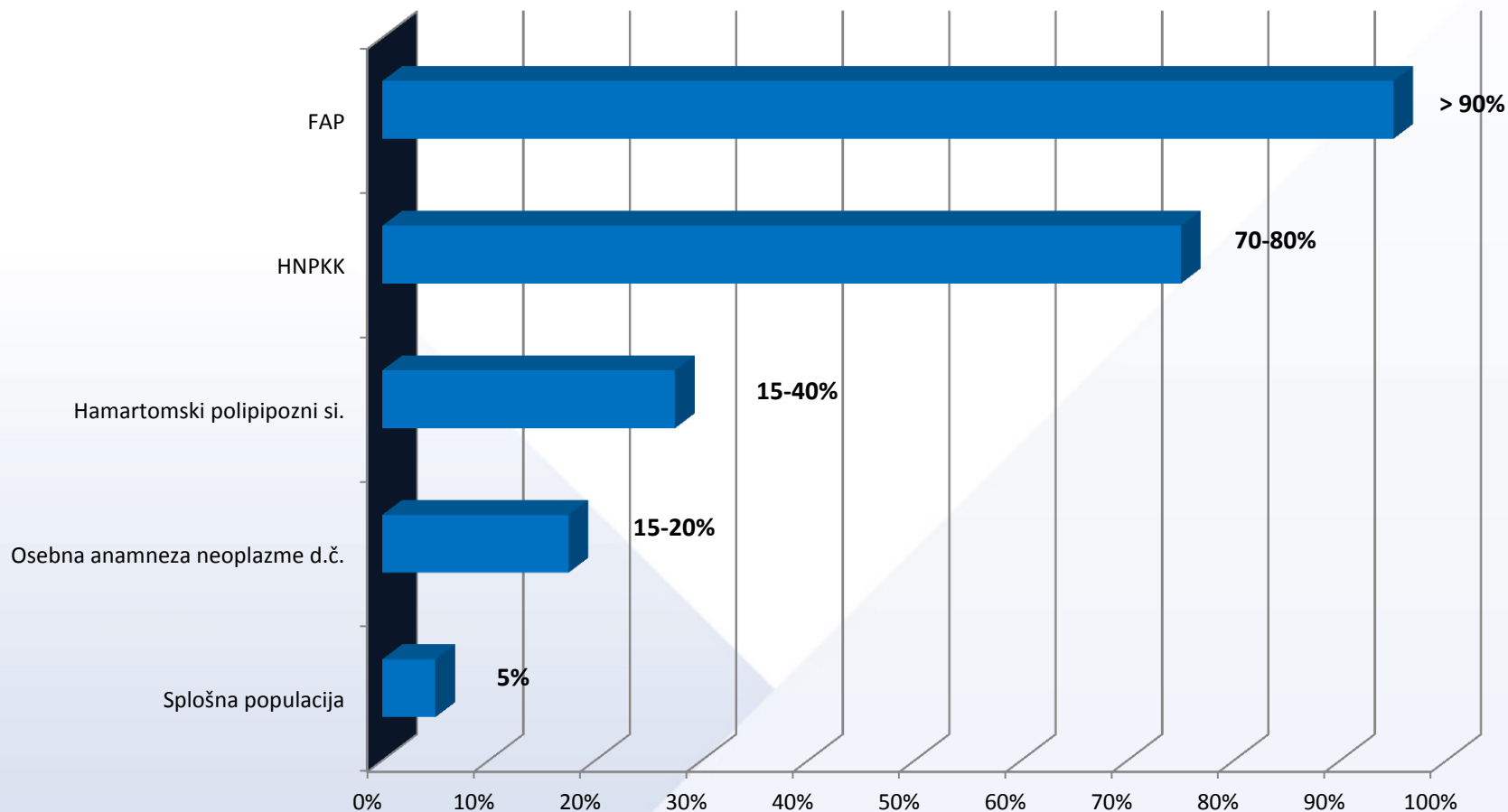
- FAP (Familiarna ademomatozna polipoza)
- Hamartomski polipozni sindromi (Peutz-Jaeghers sindrom, Juvenilni polipozni sindrom in Cowdenov sindrom)
- HNPKK (hereditarni nepolipoidni kolorektalni karcinom) oz. Lynch sindrom
- Dedni rak trebušne slinavke
- Dedni rak želodca
- Raki na prebavilih v sklopu drugih dednih sindromov

Vzroki za nastanek dednih rakov

Rak debelega črevesa in danke



Tveganje za nastanek RDČD



Ocena družinske anamneze v klinični praksi (pomanjkljivosti)

- **Pogosto je pomanjkljiva**
- Zaradi časovne „stiske“ in nezanesljivosti podatkov je pogosto omejena samo na sorodnike v prvem kolenu
- Pogosto je omejena na samo določene rake npr.: ali je v vaši družini kdo zbolel za RDČD?
- Pozablja se na povezavo med različnimi raki (npr.: debelo črevo in endometrijo) in se zato dedni sindrom lahko spregleda

Kdaj pomisliti na dedni rak

Ko ugotovimo:

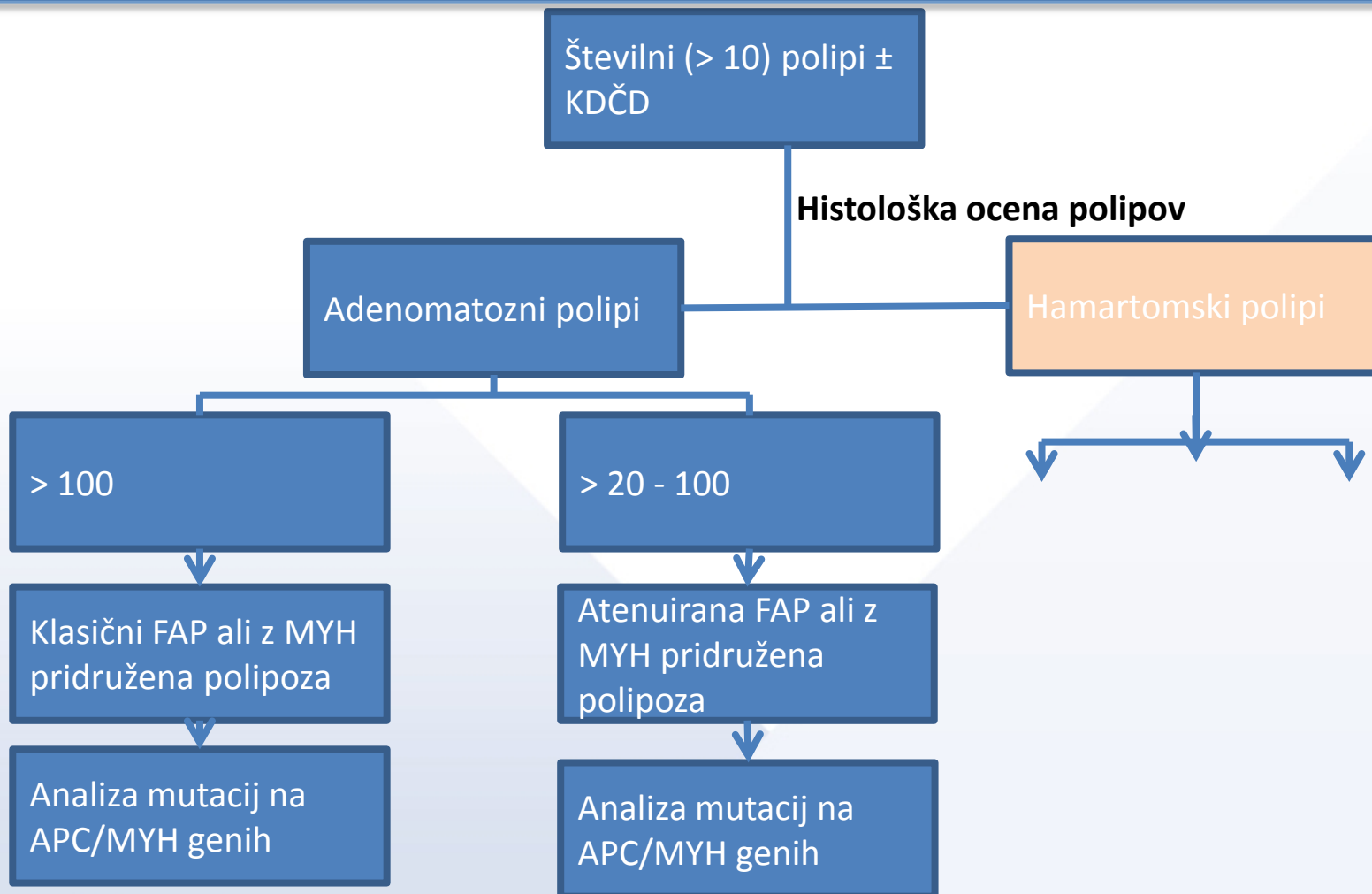
- Rak pri mlajšem bolniku
- Sinhroni rak
- Pojav več kot ene vrste raka
- Isti rak pri še enem ali več članov družine
- Več rakov v družini
- Rak v družini s prirojenimi anomalija

Obravnava dednih rakov se razlikuje od obravnave sporadičnega RDČD

Drugačno je:

- Sledenje po zdravljenju primarnega raka
- Kirurško zdravljenje raka
- Presejanje za pridružene rake
- Presejanje in poznejše sledenje družinskim članom
- Genetsko / reproduktivno svetovanje

Ocena genetske predispozicije pri pacientih z ugotovljenimi polipi in RDČD

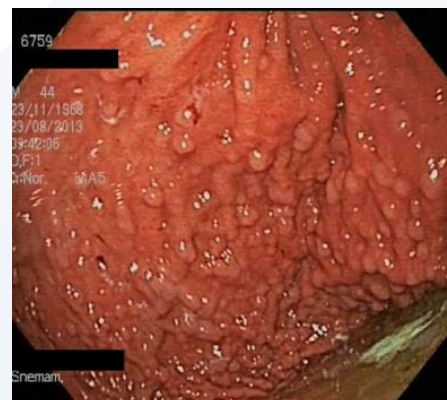


Pacienti z ≥ 10 adenomov naj bi se redno sledili, upoštevajoč osebno in družinsko anamnezo je potrebno premisliti o genetskem testiranju

Svitov dan 2015

Značilnosti FAP

- Tveganje za nastanek raka > 90%
- Tveganje za ekstrakolonične tumorje (zgornja prebavila, dezmoid, osteom, ščitnica, CŽS, itd)
- Pri prizadeti osebi je enostavno prepoznati fenotip (>100 – 1000/e AP)
- Večina klasičnih primerov je posledica APC zarodne mutacije

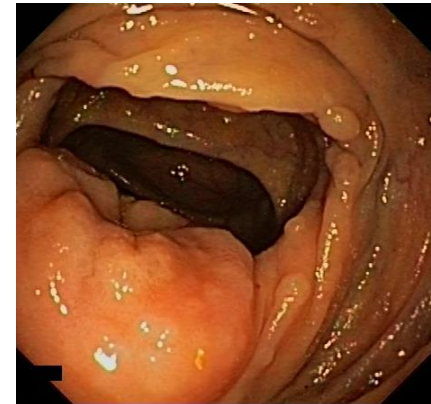


Priporočila za obravnavo pacientov z FAP

- Pravočasno načrtovana kolektomija
- Po operativno rektoskopsko sledenje na 6-12 m
- Sledenje z EGD na 2 leti (po dopolnjenem 18 letu)
 - skupaj z EGD tudi duodenoskopijo
 - biopsija 5 polipov, odstraniti vse ≥ 10 mm,
 - biopsija tudi ob normalni endoskopiji
- Kemoprofilaksa se na splošno izvaja le za zgornja prebavila in ostanek danke
- Ni dokazane vloge primarne kemoprofilakse!

Atenuirane familiarna adenomatoza- AFAP in z Mut-YH povezana adenomatoza - MAP

- 20-100 adenomatoznih polipov
- AFAP: avtosomno dominantno (50% sorodnikov prvega reda)
- MAP: avtosomno recesivno; ponavadi le ena generacija.
- Klinične značilnosti AFAP/MAP enako kot FAP vendar pozneje in manj resno
- Presejanje pri ≥ 18 leti + duodenoskopija/ 1 leto
- Če je možno endoskopska odstranitev polipov, sicer pa tako kot FAP



Ocena genetske predispozicije pri pacientih z ugotovljenimi polipi in RDČD

Številni (> 10) polipi ±
KDČD

Histološka ocena polipov

Adenomatozni polipi

Hamartomski polipi

- ≥ 2 hamartoma
- hiperpigmentacija
- Družinska anamn. PJS

Peutz Jaegers sindrom

Analiza mutacije
STK11 gena

≥ juvenilni polipi d. č.
- multipli juvenilni polipi
želodca/ t.č.
- družinska anamn. juvenilne
polipoze

Juvenilni polipozni sindrom

Analiza mutacije
SMAD4/BMRR1a gena

Multipli hamartomi
GITa

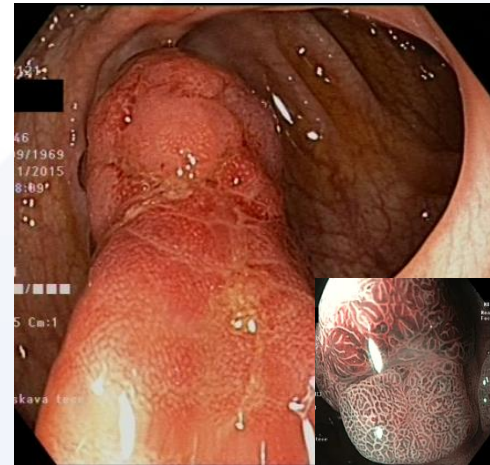
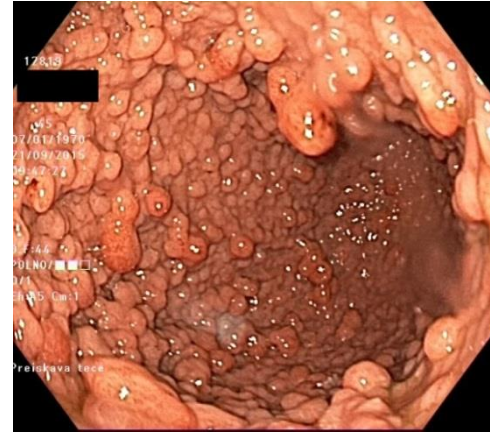
Osebna/družinska
anamneza raka na
prsih, ščitnici,
endometriumu

Cowdenov sindrom

Analiza mutacije
PTEN gena

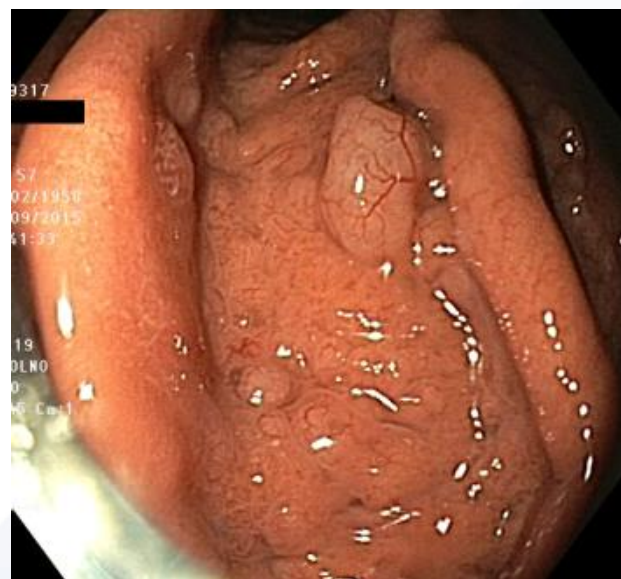
Peutz-Jeghers sindrom

- Avtosomno dominantna mutacija tumor zaviralnega gena STK 11 zarodnih celic
- Prevalenca 1/200 000
- 25 % mutacije de novo (neg. druž. anam.)
- Peroralne hiperpigmentacije, hamartomi v 65- 95 % v t.č, 60 % v d. č., 50 % v želodcu (krvavitve, intususcepcije, bolečine)
- V 39 % rak d.č. povpr. pri 46 letih



Juvenilni polipozni sindrom

- Avtosomno dominantno
- 25 % mutacija BMPR 1A gena, 15 % MADH4, 5 % PTEN
- 1 / 100 000,
- Najdba ≥ 10 hamartomov v prebavilih (krvavitve, bolečine, zapora)
- Tveganje za rak debelega črevesja je 60 %,
- Tveganje za rak želodca je 50%
- Povprečna starost ~ 34 let
začetek sledenja ≥ 18 let/3 leta



Cowdenov sindrom

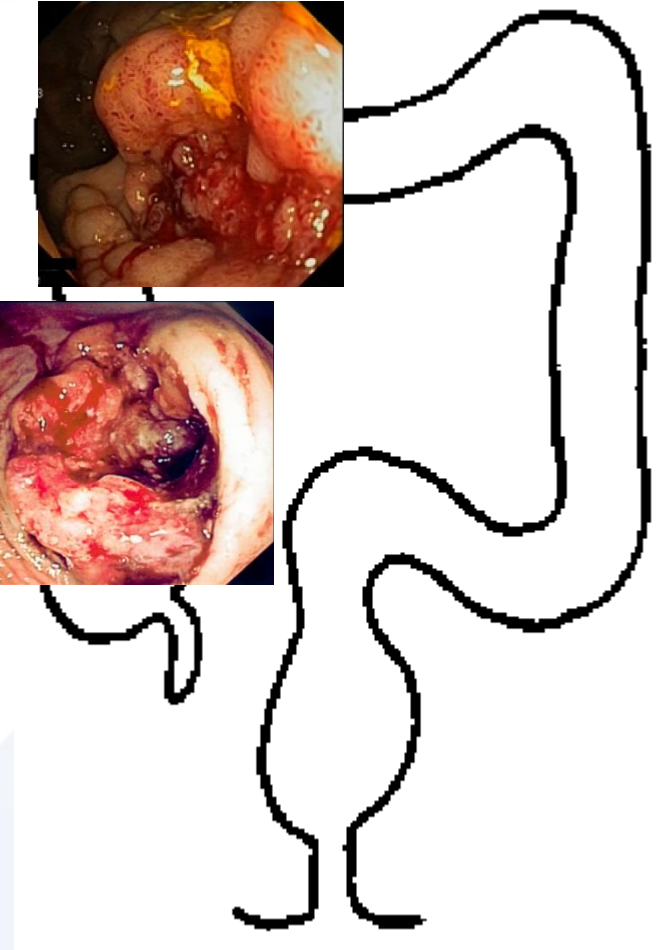
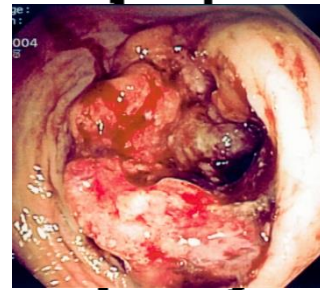
- Avtosomno dominantno: 1/200 000
- 80 % mutacija PTEN tumor supresorskega gena
- Patognomonični kriteriji za diagnozo so facialna trihilemoma, akralna keratoza in papilomatozne papule.
- Starost pri kateri ga diagnosticiramo je v razponu od 16 do 65 let.
- Transformacija polipov prebavil v malignom se zgodi izjemno redko, tako da se sledenje običajno ne priporoča, oz za RDČD/ 10 let.
- Nasprotno je z ekstraintestinalnimi malignomi: prsi, ščitnice, genitourinarnega trakta in je zato potrebna dodatna ocena teh organov, ko na osnovi endoskopskega izvida ugotovimo, da gre za ta sindrom.



Značilnosti HNPKK (Lynch sindrom)



- Mutacija (% družin):
MLH1 \approx 50%, MSH2 \approx 30%, MSH6 \approx 10%, EPCAM \approx 6% PMS2 \approx 2%
- Nastanek pri različni, vendar zgodnji starosti (\sim 45 let)
- Številni primarni raki
- Večinoma se nahajajo v proksimalnem kolonu
- Ekstrakolonični tumorji: endometrium, ovarij, želodec, sečila, tanko črevo, žolčevodi, kožni tumorji lojnic)



Priporočila za sledenje pacientov z HNPKK (sledenje zniža mortaliteto)

Malignom	Ukrep	Priporočila
KDČD	<ul style="list-style-type: none"> Kolonoskopija 	Pričeti pri starosti 20-25 let Ponovitev na vsake 1-2 leti
Karcinom endometrija	<ul style="list-style-type: none"> Transvaginalni UZ Citologija endometrija 	Letno s pričetkom v starosti 25-35 let
	<ul style="list-style-type: none"> Profilaktična kolektomija, histerektomija + adneksotomija 	Individualna odločitev, <ul style="list-style-type: none"> - možnost sledenja? - učinkovitost presejanja? - uspeh krg. terapije?

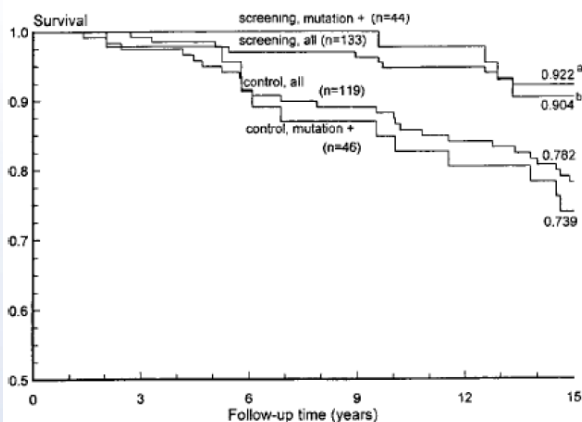


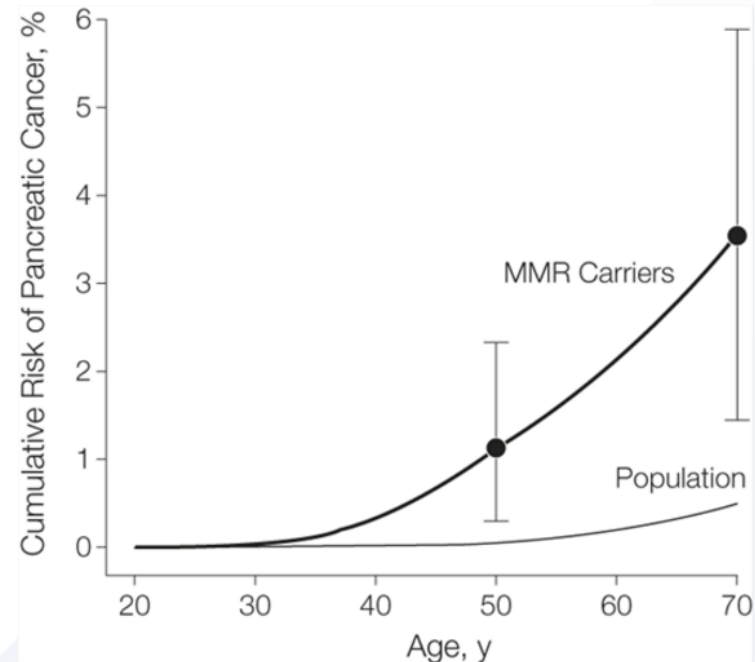
Figure 3. Cumulative overall survival. ^a $P = 0.003$ between the screening and control groups including all subjects. ^b $P = 0.05$ between mutation-positive subjects of the screening and control groups.

Burke W et al. JAMA 1997;277:915-9.

[Järvinen H, Mecklin JP. Gastroenterology 2000.](#)

Tveganje za raka na trebušni slinavki pri Lynch sindromu

Kumulativno tveganje		
Starost	Splošna populacija †%	Družine z MMR mutacijo Nosilci % (95% CI)
20	0	0
30	0	0,04
40	0,01	0,26
50	0,04	1,46 (0,56-3,22)
60	0,18	2,16
70	0,52	3,95 (1,52-6,63)



†Epidemiologija presejanja in končni rezultat 2001-2005

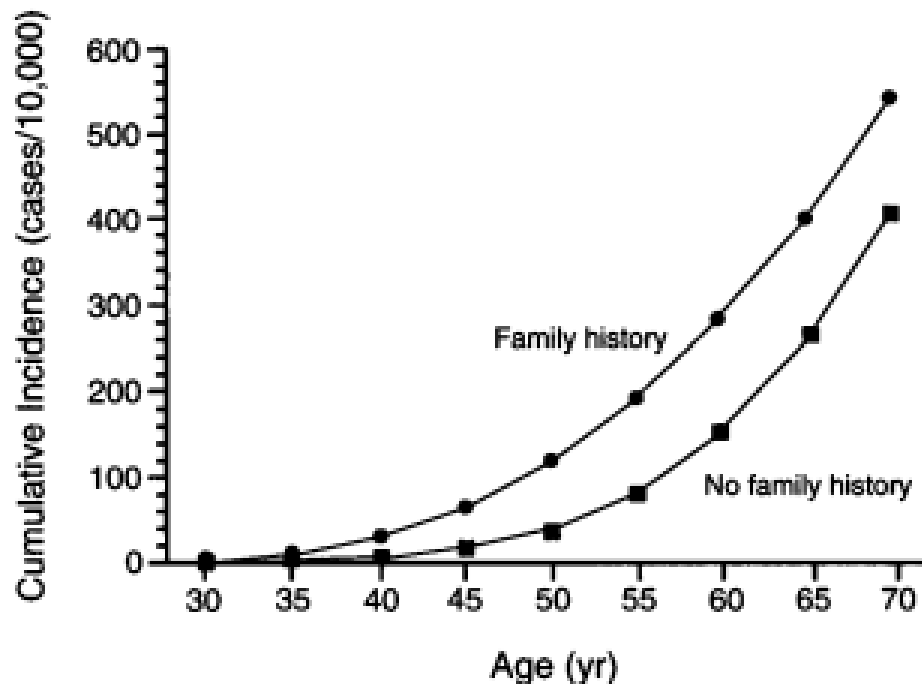
Fay Kastrinos et al. JAMA2009;302(16):1790-5)

Dodatni nadzor pri nosilcih mutacije za Lynch sindrom se svetuje od primera do primera

Če nosilec mutacije ima v družini rak:

- **trebušne slinavke:**
 - ✓ svetujemo presejanje z EUZ/MRI
- **urogenitalni rak:**
 - ✓ svetujemo urinsko citologijo
- **rak tankega črevesa:**
 - ✓ svetujemo kapsulno endoskopijo
- *Kemoprofilakso z aspirinom svetujemo glede na oceno razmerja med tveganjem in koristjo*

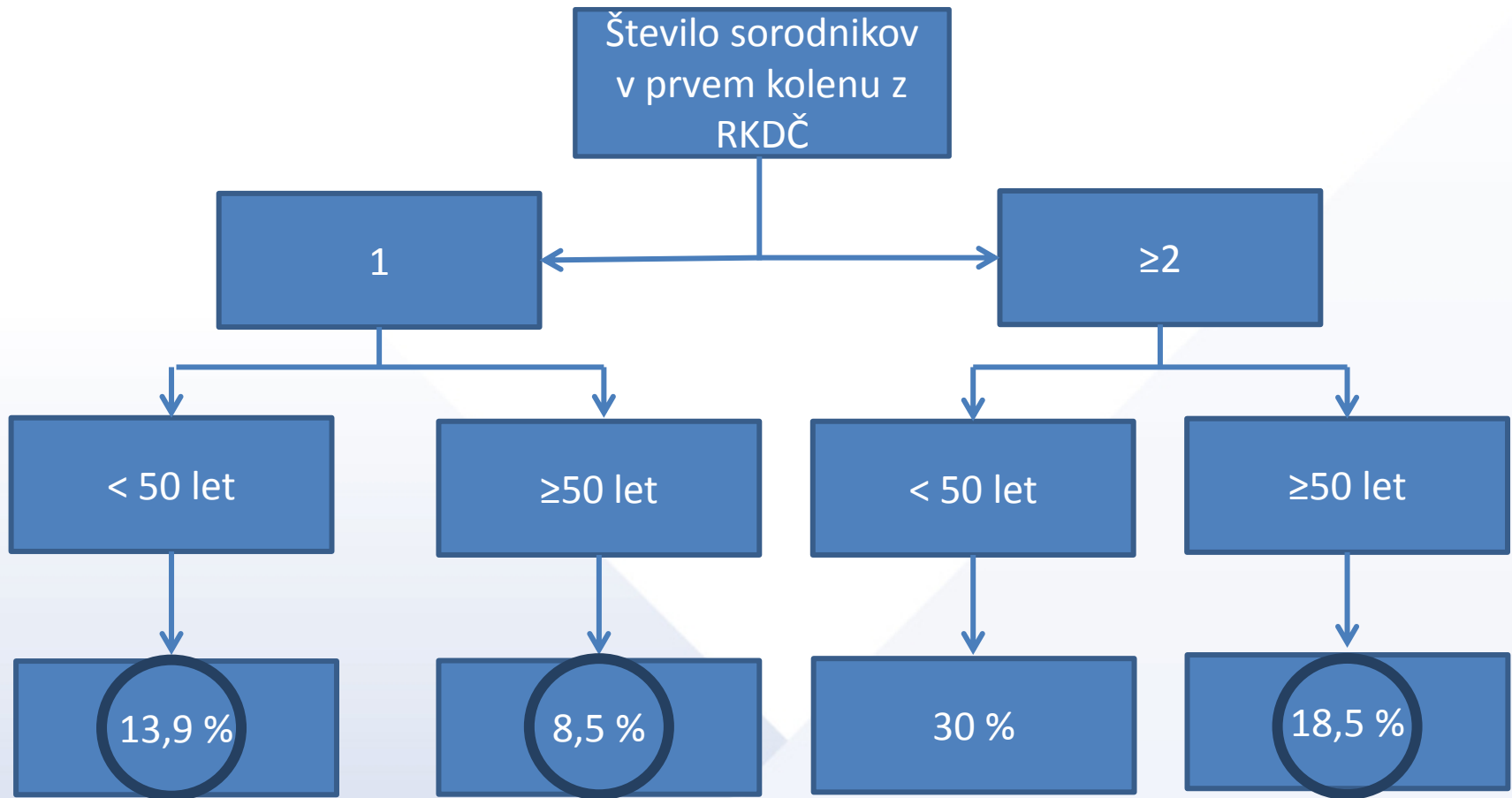
Družinska anamneza RDČD



Tveganje za RDČD ob pozitivni družinski anamnezi je 2-4x večje (starost, število, koleno).

Fuchs C et al. N Engl J Med 1994;331:1669 –1674.

Družinski RDČD



Zaradi le zmernega tveganja naj bi se endoskopsko sledenje teh oseb opravljalo na 6 let.

Priporočila za presejanje in sledenje pri pozitivni družinski anamnezi RDČD

- V kolikor je pri sorodniku prvega reda odkrit RDČD pred 50 letom starosti, je potrebno prvo koloskopijo narediti pri 40 letih, oz 10 let preden je sorodnik zbolel.
- Pri osebah in družinsko obremenitvijo z RDČD sorodnik v prvem kolenu zbolel ≥ 50 let, ne potrebujemo agresivnega sledenja, ker je tveganja (HR) za RDČD in mortaliteto podobno kot pri osebah brez družinske obremenitve.
- Osebe z ≥ 2 sorodnikoma v prvem kolenu s RDČD so še naprej ocenjeni kot večje tveganje in za njih naj bi priporočila glede sledenja ostala nespremenjena.

Zaključek

- Družinska anamneza je še vedno najboljše orodje za presejanje družinskih rakov.
- Družinsko anamnezo moramo ocenjevati in vrednotiti s sistemiziranim pristopom.
- Zaradi tveganja za nastanek in možni sopojev drugih malignomov je pri nekaterih dednih polipoznih sindromih vedno potrebno izključiti in nato te paciente slediti zaradi drugih intestinalnih in ekstraintestinalnih malignomov.
- Pri obravnavi pacientov z dedno obliko RDČD je nujno potrebno vključiti in ustrezno dokumentirati priporočila, tudi za njihove družinske člane.



HVALA ZA VAŠO POZORNOST