

**NIJZ**

Nacionalni inštitut  
za javno zdravje



*Stoletje izkušenj za zdravo prihodnost*

**Svit** 

DRŽAVNI PROGRAM  
PRESEJANJA IN ZGODNJEGA  
ODKRIVANJA PREDRAKAVIH  
SPREMENB IN RAKA NA  
DEBELEM ČREVESU IN DANKI

# Onkološko genetsko svetovanje in testiranje – dedni rak debelega črevesa in danke

doc.dr.sc. Mateja Krajc, dr.med.  
specialistka klinične genetike in javnega zdravja  
vodja Oddelka za onkološko klinično genetiko  
Onkološki inštitut Ljubljana

**Svitov dan, 14. december 2023**

# KDAJ POMISLIMO NA DEDNI SINDROM ZA RAKA DČD?

- Bременilna družinska anamneza
- Bolnik z rakom (nizka starost ob diagnozi, diagnoza več primarnih rakov)
- Bolnik s polipi (več kot 10, pomemna je histologija)
- Histološki izvid (izpad barvanja MMR beljakovin, značilen histološki tip)
- Izvid genetskega testiranja tumorja, kjer je ugotovljena PR, ki bi lahko bila tudi zarodna

# KLINIČNE ZNAČILNOSTI

- približno 5-10 % rakov debelega črevesa in danke (RDČD) nastane zaradi zarodne genetske okvare
- največkrat se deduje avtosomno dominantno
- obširna družinska anamneza, zbolevalo mlajši, lahko z več raki

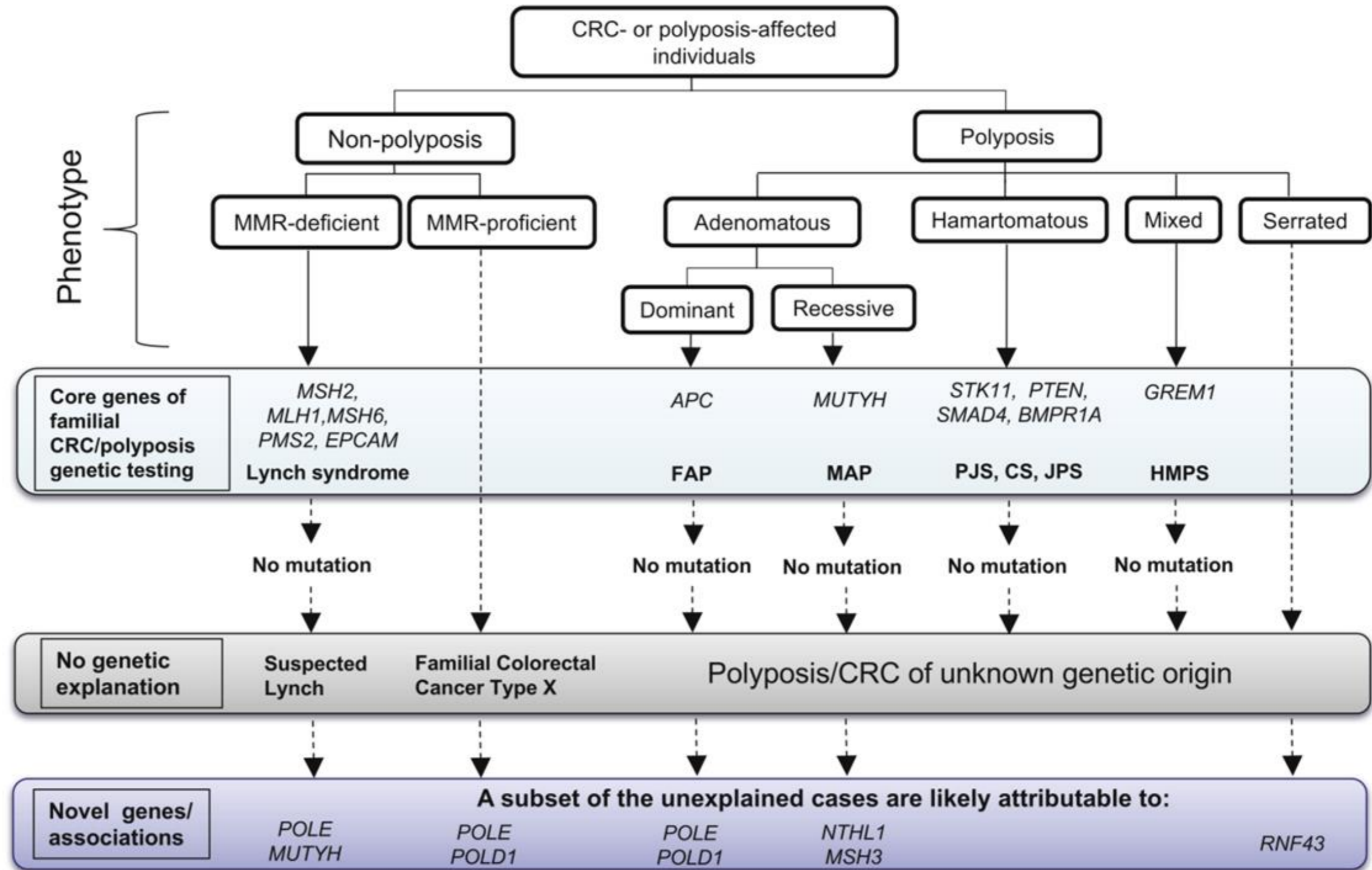
# Poznamo več dednih sindromov, ki jih povezujemo z večjo ogroženostjo za RDČD

V grobem jih delimo na:

NEPOLIPOZNE (na primer sindrom Lynch)

in

POLIPOZNE dedne sindrome (na primer družinska adenomatozna polipoza - FAP)



Lorans et al, Clinical Colorectal Cancer (2018)

# SINDROM LYNCH

Prevalenca 1/280

- Raki se pojavljajo prej kot v splošni populaciji (10-20 let prej)
- Nepopolna penetranca in raznolika ekspresivnost
- Povzročajo ga PR v genih popravljanja neujemanja (MMR genih)

*MLH1*

*MSH2*

*MSH6*

*PMS2*

*EPCAM* delecije povzročijo hipermetilacijo promotorja *MSH2*



Henry T. Lynch  
(1928-2019)

# Klinične značilnosti sindroma Lynch

- Pozitivna družinska anamneza
- Diagnoza običajno pred 50 letom starosti
- Več tumorjev na desnem kolonu
- Več primarnih tumorjev

- **Prisotnost tumorjev izven kolona:**

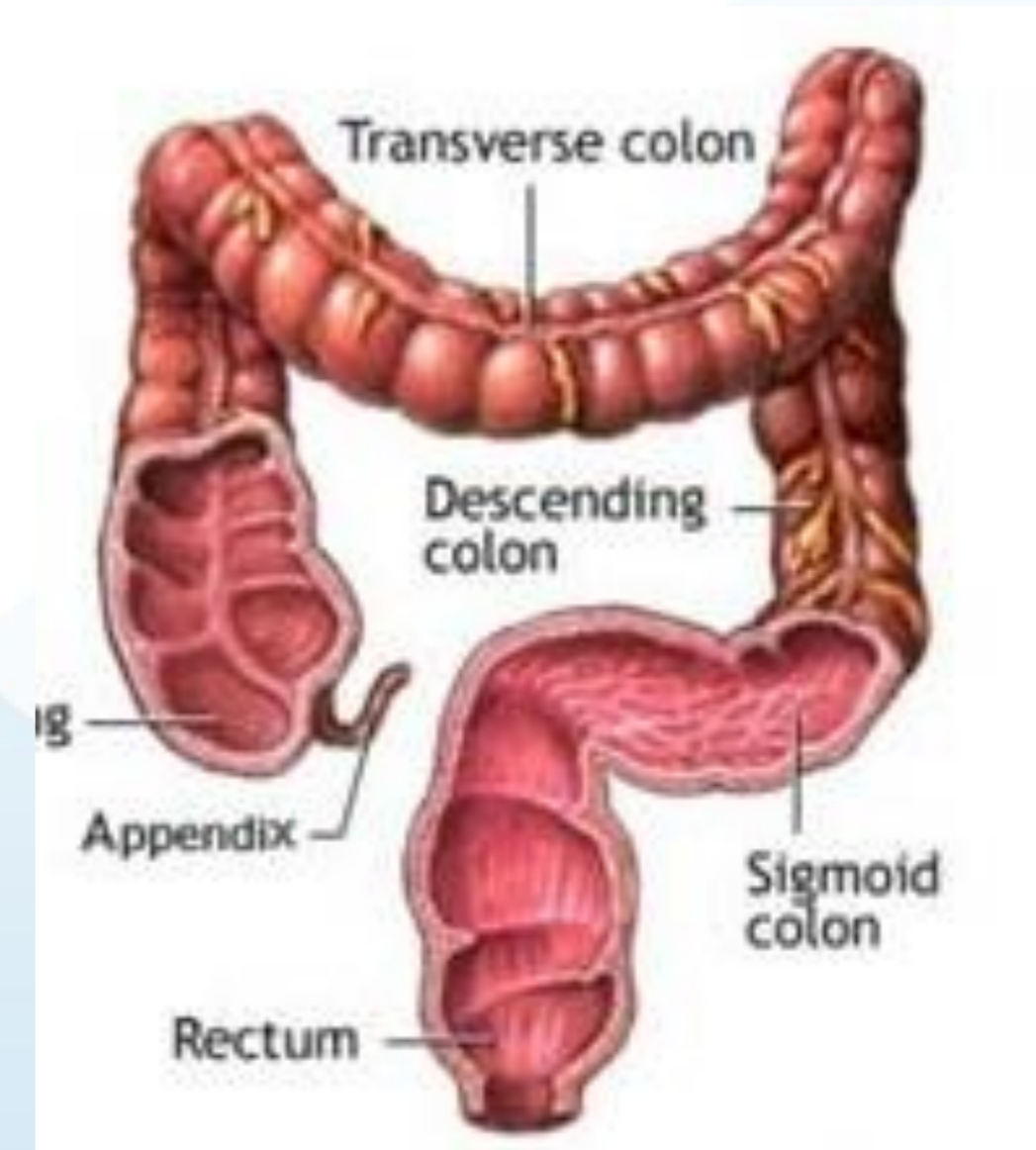
endometrij (20% - 60%)

jajčnik (9% - 12%)

želodec (11% - 19%)

urinarni, hepatobiliarni trakt (do 4%)

tanko črevo, trebušna slinavka, prostata, sebacealni ca. kože



# Raki, povezani s sindromom Lynch (vir NCCN, 2023)

Karcinom	<i>MLH1</i> ali <i>MLH2</i>		<i>MSH6</i>		<i>PMS2</i>	
	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi	ogroženost	starost ob diagnozi
<b>Debelo črevo</b>	52%-82%	44-61 let	10%-22%	54 let	15%-20%	61-.66 let
<b>Endometrij</b>	25%-60%	48-62 let	16%-26%	55 let	15%	49 let
<b>Želodec</b>	6%-13%	56 let	≤3%	63 let	+	70-78 let
<b>Jajčniki</b>	4%-24%	42,5 let	1%-11%	46 let	+	42 let
<b>Hepatobiliarni trakt</b>	1%-4%	50-57 let	NP	NP	+	NP
<b>Urinarni trakt</b>	1%-7%	54-60 let	<1%	65 let	+	NP
<b>Tanko črevo</b>	3%-6%	47-49 let	NP	54 let	+	59 let
<b>Možgani/centralni živčni sistem</b>	1%-3%	~50 let	NP	NP	+	45 let



# Ukrepi pri sindromu Lynch

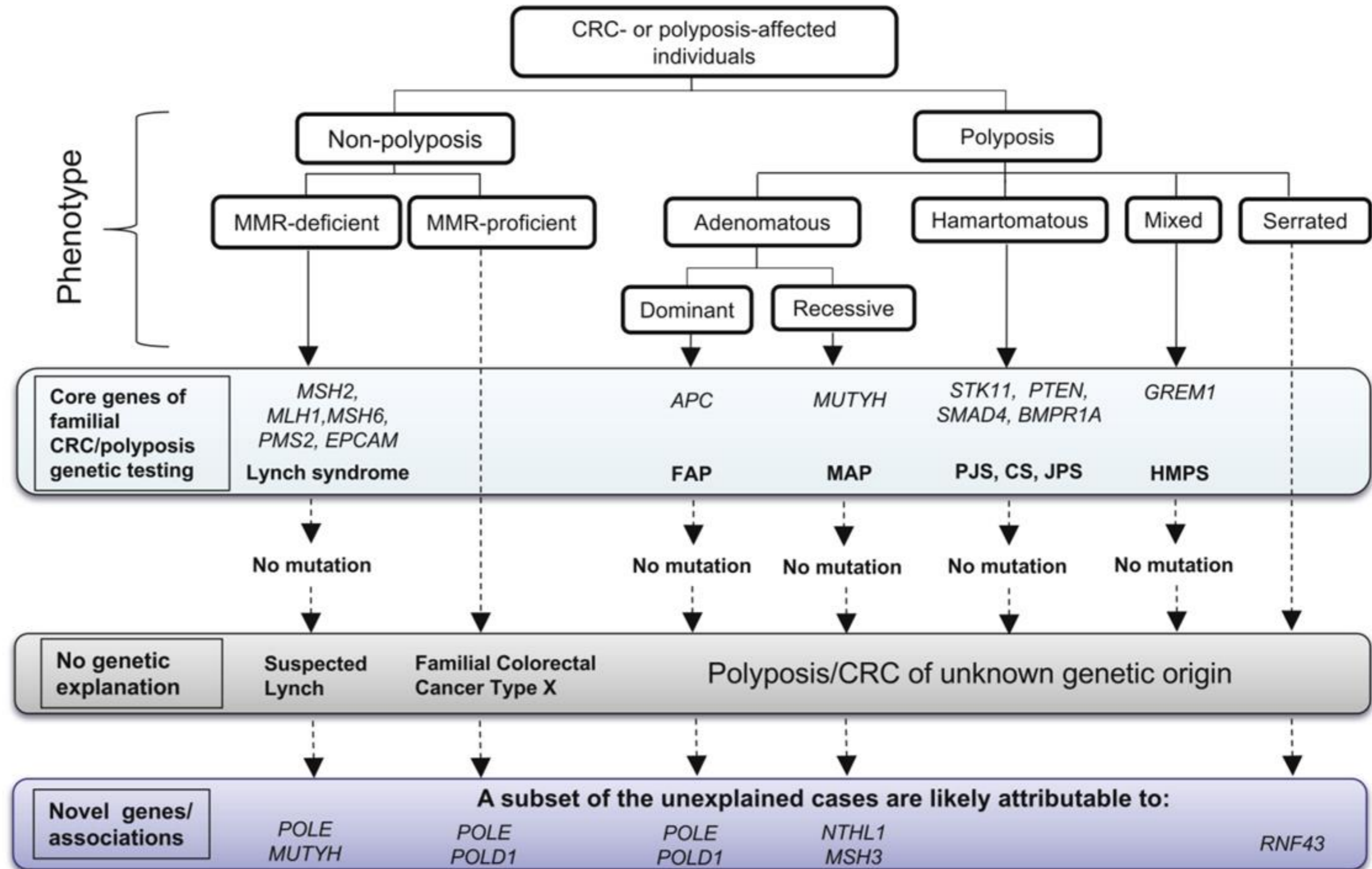
- Odvisno od okvarjenega gena
- kolonoskopija na 1-3 leta s pričetkom med 20. - 25. leti, oziroma 2-5 let prej, kot je zbolel najmlajši v družini
- odstranjevanje polipov
- izvajanje rednih kontrolnih ginekoloških pregledov
- po zaključku rodne dobe preventivna odstranitev maternice in jajčnikov z jajcevodi
- Če se v družini pojavljajo še drugi tumorji (trebušna slinavka, želodec)– preventivni pregledi še za te (ni jasnih priporočil)
- Pri bolnikih z rakom DČD - razmislek o preventivni operaciji

# MERILA ZA NAPOTITEV NA ONKOLOŠKO GENETSKO OBRAVNAVO – SINDROM LYNCH (www.onko-i.si)

- v družini že ugotovljena /patogena različica);
- negativen izvid opravljenega genetskega testiranja na Onkološkem inštitutu pred letom 2014 za posameznike, ki izpolnjujejo spodaj navedene kriterije;
- če je v tumorju ugotovljena IHK izguba ekspresije MMR proteinov in/ali mikrosatelitna nestabilnost (MSI), ne glede na starost ob diagnozi; v kolikor gre za izgubo ekspresije MLH1 in PMS2, je treba pri karcinomu debelega črevesja in danke najprej določiti prisotnost hipermetilacije MLH1 promotorja in/ali mutacije BRAF V600E oz. pri karcinomu endometrija prisotnost hipermetilacije MLH1 promotorja. Njihova prisotnost kaže na sporadični tumor, določanje zarodnih mutacij ni indicirano;
- če je v tumorju ugotovljena genetska okvara, ki bi lahko bila zarodna;
- bolnik s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija, če:
  - je njegova 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;
- zdrav posameznik s pozitivno družinsko anamnezo:
  - ≥1 sorodnik v 1. kolenu s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija pred 50. letom;
  - ≥1 sorodnik/sorodnica 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.

## POVZETEK: Lynch sindrom

- Gre najverjetneje za 4 različne dedne sindrome, ki so si podobni (odvisno od okvarjenega gena)
- Še vedno slabo odkrivamo nosilce preden zbolijo
- Kolonoskopija ne prepreči diagnoze raka, omogoči pa ugotovitev v nizkem stadiju
- Pomembno je poskrbeti za presejanje za rake, ki so povezani v dedni sindrom



Lorans et al, Clinical Colorectal Cancer (2018)



V primeru, da genetska ovara nastane na novo, ali pa gre za avtosomno recesivno dedovanje (pri določenih dednih polipozah), je družinska anamneza za raka ali polipozo debelega črevesa običajno **negativna**.

# MERILA ZA NAPOTITEV NA ONKOLOŠKO GENETSKO OBRAVNAVO: DEDNE POLIPOZE

V družini že znana okvara v genih, povezanimi s katerim izmed polipoznih sindromov;

≥10 adenomatoznih polipov;

≥2 hamartozna polipa;

≥2 juvenilnih polipov;

≥5 seriranih polipov v debelem črevesju.

# FAP

- Autosomno dominantno dedovanje
- Prevalenca 1:8500
- Skoraj 100% penetranca
- PR na *APC* genu
- pomembno je kje je PR: genotip/fenotip
- 30% na novo nastale PR (negativna družinska anamneza)



FAP predstavlja manj kot 1% vseh rakov debelega črevesa

Bolniki razvijejo več kot tisoč benignih polipov v zgodnih najstniških letih, ki lahko postanejo maligni

# KLINIČNA POT – VEČSTOPENJSKI PROCES

1. Identifikacija posameznika z večjo ogroženostjo

MDT

2. **Genetsko svetovanje pred testiranjem**

3. Podpis soglasja

4. testiranje

5. **Svetovanje ob posredovanju rezultata**

6. sledenje



# PREDNOSTI TESTIRANJA

- ✓ Identifikacija posameznikov z večjo ogroženostjo
- ✓ Možnost večjega nadzora, preprečevanje in zgodnje odkrivanje raka DČD
- ✓ Preventivna operacija
- ✓ Zmanjšanje zaskrbljenosti
- ✓ Ocena ogroženosti potomcev
- ✓ Možnost aktivnega odločanja o preventivnih ukrepih in spremembi življenjskega sloga

# ZAKAJ JE GENETSKO TESTIRANJE POMEMBNO?

Poznavanje genetskega statusa posameznika omogoča:

- ✓ vrednotenje ogroženosti posameznika
- ✓ načrtovanje individualiziranega presejanja
- ✓ preventivnih operacij, njihov čas in obseg ter
- ✓ v primeru diagnoze raka individualizirano zdravljenje

## KAKO NAPOTITI POSAMEZNIKA NA OBRAVNAVO:

**VZS: 2587**

**ONKOLOŠKO GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE**

POSAMEZNIK POŠLJE NAPOTNICO NA:

[genetika@onko-i.si](mailto:genetika@onko-i.si)

Ali pokliče na 01 5879 649 v času uranih ur:

Pon, sre, pet: 9-11h

Tor, čet: 11-13h