

Genetska obravnava rakavih bolezni

Borut Peterlin

Vsaka rakava bolezen je genetska bolezen na celičnem nivoju. Kancerogeneza je povezana z genetskimi spremembami, ki nadzorujejo celično rast, diferenciacijo in proliferacijo. Vedno bolj razumemo fiziološki in patološki pomen protonkogenov/onkogenov in tumorsko supresorskih genov (1). Pri vsakodnevem kliničnem delu predstavlja uporaba teh spoznanj pomembno prelomnico pri obravnavi rakavih bolezni. Sodobna – prediktivna medicina daje prednost zgodnjemu odkrivanju in preprečevanju bolezni pred zdravljenjem.

Vstopanje klinične genetike v medicinsko obravnavo spreminja uveljavljeni odnos med bolnikom, klinikom - terapevtom in diagnostičnimi testi. Namen prispevka je orisati nekatere posebnosti pri genetski obravnavi bolnikov in družin z rakavimi boleznimi.

ALI JE RAK DEDNA BOLEZEN?

Večina bolnikov z rakavimi boleznimi ne podeduje genetske predispozicije. Kancerogeneza je v tem primeru večstopenjski proces, v katerem ena in ista celica utрпи več genetskih sprememb. Gre torej za somatske mutacije v obdobju ontogeneze, to je v obdobju razvoja človeka po oploditvi. Nasprotno pa je pri okoli 5% bolnikov rakava bolezen posledica monogenske predispozicije – ena sama genetska sprememba je zadostna, da se bolezen izrazi. V tem primeru se genetska predispozicija podeduje od enega od staršev (slika 1). Pri okoli 25% bolnikov se podeduje

pričakovali glede na prevalenco bolezni. Predpostavljamo lahko tudi obstoj številnih genov, pri katerih lahko različne variante istega gena ali genetske spremembe z nizko stopnjo penetrance prispevajo k večji dovzetnosti oseba za razvoj rakave bolezni. V tem primeru družinske obremenjenosti ne opazimo.

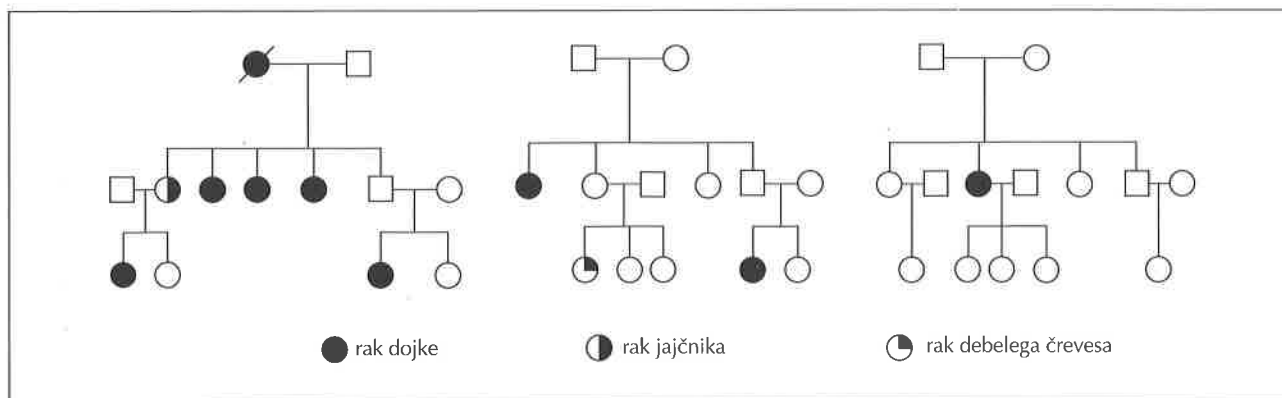
Razlikujemo lahko torej tri oblike genetske predispozicije za razvoj raka (tabela 1), pri vsakodnevni obravnavi bolnikov in njihovih družin pa je pomembna predvsem skupina z monogensko predispozicijo.

Tabela 1. Vrste genetske predispozicije za rakave bolezni.

Vrsta genetske predispozicije	Pogostnost
Monogenska – sindromi	5%
Multifaktorska – družinski primeri	25%
Genetska variabilnost / mutacije z nizko penetranco	Različna

KRITERIJI ZA OCENO GENETSKE PREDISPOZICIJE V DRUŽINI

Vsako družinsko pojavljanje rakavih bolezni še ne pomeni genetske predispozicije. Dva ali celo več primerov raka se lahko v družini pojavi slučajno, posebno če gre za pogoste rakave bolezni. Strokovnjaki, ki se srečajo z bolnikom med diagnostiko in zdravljenjem bolezni, selekcionirajo bolnike in družine, pri katerih je verjetnost genetske predispozicije višja, in le-te usmerijo h kliničnemu genetiku. Kriterije za



Slika 1. Značilni rodovniki glede na genetsko predispozicijo.

genetska predispozicija, ki sama sicer ne zadošča za razvoj bolezni, vendar prag za bolezen pomembno zniža. Ta oblika genetske predispozicije se največkrat izraža z večjim številom rakavih bolnikov v družini, kot bi sicer

napotitev pacientov na genetsko svetovanje povzema tabela 2.

Klinični genetik v postopku genetskega svetovanja natančno oceni verjetnost, da se bolezen v družini deduje.

Tabela 2. Kriteriji za napotitev na genetsko svetovanje.

• Dve ali več redkih oblik raka pri posamezniku ali bližnjih sorodnikih
• Rakava bolezen v okviru sindromov
• Več pogostih oblik raka v družini
a) Vsaj trije prizadeti člani ožje družine z isto rakavo boleznijo
b) Dva prizadeta člana ožje družine, če je vsaj eden mlajši od 50 let
c) Član ožje družine, ki je zbolel mlajši od 40 let
• Bilateralna prizadetost parnih organov
• Izrazita zaskrbljenost o genetski predispoziciji

Pri tem med drugim upošteva preverjene družinske podatke, starost ob začetku rakavih bolezni v družini, bilateralno prizadetost parnih organov ter epidemiološko-genetske značilnosti rakave bolezni in s pomočjo Bayesovega računa izračuna individualno tveganje za posameznika.

KAJ POMENI GENETSKO SVETOVANJE PRI RAKAVIH BOLEZNIH?

Z genetskim posvetom ponavadi mislimo na komunikacijski proces, v katerem klinični genetik posvetovancu osvetli:

1. medicinska dejstva, povezana z boleznijo,
2. način dedovanja oziroma tveganje, da za boleznijo zbolijo posvetovanec ali njegovi potomci,
3. alternativne možnosti preiskovančevega vpliva na tveganje in
4. informacije, ki preiskovancu olajšajo prilagoditev na bolezen.

Med osnovnimi elementi, ki jih vsebuje genetsko svetovanje v onkologiji (tabela 3), je potrebno posebej omeniti pristop h genetskemu testiranju.

Tabela 3. Nekateri elementi genetskega svetovanja pri rakavih boleznih.

• Rodovnik, ki povzema vsaj tri generacije
• Pridobitev dokumentacije o vseh obolelih članih družine
• Identifikacija monogenskih sindromov raka
• Ocena genetske predispozicije v družini oziroma tveganja za družinskega člana
• Informacije o možnostih genetskega testiranja
• Izvedba protokola genetskega svetovanja pri preiskovancih, ki so se odločili za genetsko testiranje
• Shranjevanje DNA obolelih članov družine
• Priporočila za medicinski nadzor preiskovancev
• Napotitev k ustreznim specialistom za klinično obravnavo
• Usmeritev bolnikov v ustrezna neprofesionalna društva za samopomoč

KDAJ IN KAKO PONUDIMO GENETSKO TESTIRANJE ZA RAKAVE BOLEZNI?

Genetsko testiranje ima v medicinski diagnostiki drugačen karakter kot ostale diagnostične metode. Za razliko od kliničnih diagnostičnih preiskav, ki jih pri obravnavi bolnika indicira in interpretira bolnikov zdravnik, je potrebno pri genetskih testih vključiti v obravnavo kliničnega genetika, in to pred testiranjem, med njim in po njem. Poleg informiranega privoljenja je predviden poseben protokol genetskega svetovanja, ki je podoben tistemu pri Huntingtonovi bolezni: v prvih dveh srečanjih se lahko posvetovanec odloči za preiskavo, vendar se lahko tudi na tretjem svetovanju, ki je namenjeno posredovanju rezultata, odloči, da rezultata ne želi izvedeti. Po potrebi je na voljo tudi možnost obravnave pri kliničnem psihologu.

Genetsko testiranje je smiselno pri tistih rakavih boleznih oziroma preiskovancih, pri katerih:

1. je iz klinično-genetske obravnave razvidna visoka verjetnost, da je za bolezen odgovorna genetske predispozicija,
2. je test DNA možno ustrezno interpretirati in
3. rezultat testa lahko vpliva na nadaljnjo klinično obravnavo preiskovanca oziroma družine.

Pregled rakavih bolezni, pri katerih se testiranje DNA že izvaja, prikazuje tabela 4. Test DNA lahko temelji na neposrednem dokazu genetske spremembe – mutacije v ključnem genu ali na družinski analizi vezave s polimorfnimi genetskimi markerji (2).

Tabela 4. Dedni sindromi raka

Sindrom	Gen	Dedovanje
Hereditarni sindrom raka dojke in dojke-ovarija	BRCA1, BRCA2	AD
Li-Fraumenijev sindrom	TP53	AD
Cowdenov sindrom	PTEN	AD
Familiarna adenomatozna polipoza	APC	AD
Hereditarni nepolipozni rak debelega črevesa	MSH2, MLH1, PMS1	AD
Multipla endokrini neoplazija, tip 1	MEN1	AD
Multipla endokrini neoplazija, tip 2A,B	RET	AD
Nevrofibromatoza, tip 1	NF1	AD
Nevrofibromatoza, tip 2	NF2	AD
Von Hippel-Lindauov sindrom	VHL	AD
Gorlinov sindrom	PTC	AD
Retinoblastom	RB1	AD
Wilmsov tumor	WT1, FWT1	AD
Ataksija-telangiektazija	ATM	AR
Peutz-Jeghersov sindrom	LKB1	AD

AD - avtosomno dominantno, AR – avtosomno recesivno

KORISTI GENETSKEGA TESTIRANJA

Genetsko testiranje za bolezni, ki ogrožajo življenje, ima lahko pri preiskovancih neželene psihološke odzive. Zato je potrebno skrbno pretehtati, pri katerih boleznih in posameznikih so potencialne koristi testiranja večje kot nevarnosti.

Med potencialne koristi pozitivnega genetskega testa sodijo: ugotovljeni osnovni vzrok bolezni, zanesljiva ocena tveganja za sorodnike, vpliv na medicinsko obravnavo nosilca genetske predispozicije, izboljšanje motivacije za redni zdravstveni nadzor in načrtovanje prihodnosti (3). Pri negativnem rezultatu genetskega testiranja se tveganje za preiskovanca in njegove potomce zniža na populacijsko raven, potreba za medicinskim nadzorom – zgodnjim odkrivanjem se omeji na priporočila za splošno populacijo (4).

Pri nekaterih oblikah dednega raka, na primer familiarni adenomatozni polipozi debelega črevesa in sindromu MEN 2, profilaktična odstranitev tarčnega organa zelo učinkovito zmanjša možnost zbolevanja za rakom. Po drugi strani pa pri družinski obremenitvi za rak dojke mastektomija še ne pomeni zaščite pred rakavo boleznijo.

Pomembno je, da je za bolezni, pri katerih je omogočeno genetsko testiranje, sprejeta doktrina o kompleksni obravnavi preiskovancev: interdisciplinarni pristop, ki vključuje klinične genetike (genetsko svetovanje in testiranje), klinike (protokol o zgodnji diagnostiki raka) in psihologe.

SKLEP

Genetska obravnava bolnikov z rakavimi boleznimi je že postala del medicinske obravnave rakavih bolezni. Glede na pogostnost in specifično naravo rakavih bolezni je potrebno, da klinični genetiki v sodelovanju z informiranimi strokovnjaki drugih strok ponudimo možnost genetske obravnave dobro izbrani skupini bolnikov in njihovim sorodnikom z visokim tveganjem za pomembno genetsko predispozicijo. Nekritična uporaba genetskega testiranja ni v skladu s sodobno doktrino in bi lahko imela predvsem za preiskovance številne škodljive posledice.

Literatura:

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular biology of the cell*. 3rd ed. New York: Garland publishing, Inc. 1994:1255-94.
2. Peterlin B, Logar N. *Molekularna genetika*. V: Peterlin B, Geršak K, eds. *Zbornik prispevkov Genetika v ginekologiji in porodništvu*. Ljubljana: Slovensko genetsko društvo, Sekcija za humano genetiko, 1998: 100-9.
3. Peters J. Genetic counselling. In: Foulkes WD, Hodgson SV, eds. *Inherited susceptibility to cancer*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998: 60-95.
4. Eeles RA, Murday VA. The cancer family clinic. In: Eeles RA, Ponder BAJ, Easton DF, Horowitz A, eds. *Genetic predisposition to cancer*. London: Chapman & Hall, 1996: 356-71.