

# GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE PRI SLOVENSКИH DRUŽINAH Z RAKOM DOJK IN/ALI JAJČNIKOV

Mateja Krajc<sup>1</sup>, Janez Žgajnar<sup>1</sup>, Nikola Bešić<sup>1</sup>, Marko Hočevar<sup>1</sup>,  
Cvetka Bilban Jakopin<sup>1</sup>, Katarina Lokar<sup>1</sup>, Srdjan Novaković<sup>1</sup>,  
Vida Stegel<sup>1</sup>, Miljeva Rener<sup>1</sup>, Aleš Vakselj<sup>1</sup>, Erik Teugeles<sup>2</sup>,  
Jacques De Grève<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup> Free University of Brussels

## Uvod

V začetku leta 2001 smo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani pričeli z rutinskim onkološkim genetskim svetovanjem in testiranjem osebam oz. družinam, pri katerih sumimo, da gre za dedno obliko raka. Pri veliki večini oseb, ki so obiskale to ambulantno, je šlo za sum, da gre za dedno obliko raka dojke in jajčnikov. Omenjeni vrsti raka predstavljata poleg raka širokega črevesa in danke najpogostejšo vrsto dednega raka. V prispevku bomo opisali svoje izkušnje z onkološkim genetskim svetovanjem in testiranjem pri dednem raku dojke in/ali jajčnikov.

## Namen

Dedni rak dojke in/ali jajčnikov večinoma povzročata mutirana tumorska supresorska gena *BRCA1* in *BRCA2*. Ogroženost za nastanek raka dojke je pri nosilcih mutiranih genov *BRCA1/2* (pri slednjem tudi pri moških) zelo velika, saj do 70. leta starosti znaša 60–80 odstotkov. Ob tem je treba poudariti, da je splošna, doživljenjska ogroženost žensk za nastanek raka dojke v Sloveniji 5,5 %. Tudi ogroženost za nastanek raka jajčnikov je pri nosilkah mutacij večja in znaša 30–40 odstotkov pri mutaciji gena *BRCA1* (do 70. leta starosti) in 20 odstotkov pri mutaciji gena *BRCA2*. Mutacije omenjenih genov so povezane tudi z večjo ogroženostjo za nastanek nekaterih drugih vrst raka; gen *BRCA1* povezujemo z nastankom raka širokega črevesa, *BRCA2* pa z nastankom raka trebušne slinavke, ustne votline, želodca in prostate. Od prve identifikacije in kloniranja obeh genov so znanstveniki vpisali v bazo podatkov BIC (Breast Cancer Information Core) že več kot 3700 različnih predispozirajočih mutacij, ki se pojavljajo po vsej dolžini obeh genov. Največkrat se določen tip mutacije pojavlja le v neki družini. Pri nekaterih skupinah ljudi pa se specifična mutacija lahko pojavlja večkrat v različnih družinah. Imenujemo jo mutacija founder. Do sedaj so jo največkrat odkrili pri aškenazi Judih, Islandcih in Nizozemcih. Ta mutacija zelo

poenostavi in poceni genetsko testiranje, kadar je v neki populaciji dovolj pogosta.

Naš namen je identifikacija ogroženih družin in ugotavljanje pogostnosti in tipa mutacij, ki se pojavljajo pri slovenski populaciji ter svetovanje o možnih preventivnih ukrepih pri posameznikih.

## Materiali in metode

Indikacije za napotitev žensk v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje so naslednje: vsaj dve sorodnici v prvem/drugem kolenu, ki sta imeli raka na dojkah/jajčnikih, kadar gre za rak dojke pred 40. letom, bilateralni rak dojke ali rak dojke in jajčnikov pri isti bolnici, moški z rakom dojke. Testiranje smo po predhodnjem svetovanju in pisnem soglasju udeležencev, opravili pri vseh družinah, kjer smo ugotavljali več kot 10 % verjetnost, da bomo mutacijo našli. Za računanje ogroženosti uporabljamo tudi računalniška programa BRCAPRO® in Myriad®. Ocena ogroženosti se ugotavlja za vsako družino posebej in sicer v okviru multidisciplinarnega tima, ki ga sestavljajo medicinska sestra, psiholog in zdravniki različnih specialnosti: onkološki kirurg, radioterapevt, ginekolog, radiolog, medicinski genetik in genetski svetovalec.

Analizo mutacij na genih *BRCA1/2* izvajamo z različnimi presejalnimi testi v Laboratoriju Medicinske genetike, Oddelka za onkologijo na Svobodni univerzi v Bruslju (Vrije Universiteit Brussel). Tako uporabljamo na velikih eksonih obeh genov (ekson 11 na *BRCA1* in eksona 10 in 11 na *BRCA2*) PTT – test (Protein Truncation Test), druge manjše eksone obeh genov in konca 5' in 3' velikih eksonov pa analiziramo s DGGE – testom (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis). Dobljene PCR fragmente nato analiziramo na sekvencionerju (ALF express automatic sequencer – Pharmacia). Vzorce, ki pokažejo ne-normalne vrhove (mutacija ali polimorfizem), pozneje sekvencioniramo (Sequenase Version 2.0 DNA sequencing kit – USB) in ugotavljamo tip mutacij. Mutacijo founder pa testiramo s hitro metodo za ugotavljanje ponavljajoče se mutacije, ki temelji na PCR. Uporabljamo poseben modificiran primer, ki ustvari specifično restriksijsko mesto v divjem tipu fragmenta, ne pa v mutiranem PCR-fragmentu.

## Rezultati

Od oktobra 1999 do maja 2005 je bilo preko specialistov različnih specialnosti v našo ambulanto napotenih 371 bolnikov in njihovih svojcev (341 žensk in 30 moških). Vsi so pred prvim obiskom dobili osnovno informacijo o svetovanju in testiranju ter izpolnili vprašalnik o družinski obremenjenosti. Kriterijem za genetsko testiranje ali presejanje je zadostilo 217 pacientov iz 153 družin. Pet posameznikov (štiri ženske in en moški), ki so izpolnjevali pogoje za testiranje se ni odločilo za test. Testiranje smo tako opravili pri 212 posameznikih iz 148 družin.

Diagnosticirali smo 67 nosilcev mutacij (59 žensk in 8 moških) iz 40 družin (Tabela 1). *BRCA 1* mutacijo smo našli pri 40/148 (27.0%) družinah in pri 67/212 (31.6%) testiranih posameznikih.

Identificirali smo osem *BRCA1* mutacij (1806C>T, 300T>G, 300T>A, 310G>A, 5296del4, 5382insC, 967ins7, 962del4) pri 25 družinah (pri 41 posameznikih) in sedem *BRCA2* mutacij (IVS16-2A>G, 1756G>T, 2041insA, 3493C>T, 4206ins4, 5579insA, 5837TC>AG,) pri 15 družinah (pri 26 posameznikih).

Mutacija IVS16-2A>G na *BRCA2* genu je bila najdena pri devetih družinah (17 posameznikih). Pri devetih družinah (11 posameznikov) smo našli mutacije na petem exonu na *BRCA1* genu (300T>G, 300T>A in 310G>A). Pri osmih družinah (15 posameznikov) smo diagnosticirali mutacijo 1806C>T na *BRCA1* genu. Mutacija 5382insC na *BRCA1* genu je bila najdena pri treh družinah (devet posameznikov). Mutacija 967ins7 na genu *BRCA1* je bila najdena pri dveh družinah (dva posameznika).

Vse ostale mutacije (5296del4, 962del4 na *BRCA1* genu in 5579insA, 3493C>T, 4206ins4, 5837TC>AG, 2041insA, 1756G>T na *BRCA2* genu) smo diagnosticirali le po enkrat (Tabela 1).

**Tabela 1:** *BRCA1* in *BRCA2* mutacije pri slovenskih družinah z rakom dojke in/ali jajčnikov.

Mutacija:	Exon:	Št. družin:	Št. posameznikov
<b>BRCA1</b>			
1806C>T	11	8	15
300T>G	5	5	7
300T>A	5	4	4
310G>A	5	1	1
5296del4	19	1	1
5382insC	20	3	9
967ins7	11	2	2
962del4	11	1	2
SKUPAJ	4	25	41
<b>BRCA2</b>			
IVS16-2A>G	17	9	17
5579insA	11	1	1
3493C>T	11	1	2
4206ins4	11	1	3
5837TC>AG	11	1	1
2041insA	10	1	1
1756G>T	10	1	1
SKUPAJ	3	15	26

Fenotipi družin z *BRCA1/2* mutacijo:

V Tabeli 2a in 2b so prikazane diagnoze, starosti ob diagnozi ter število obolelih za posameznim rakom pri vsaki družini posebej. Sešteli smo tudi sorodnike v prvem kolenu, ki so stari več kot osemnajst let in so zboleli za rakom. Sindrom dednega raka dojke smo našli pri petnajstih družinah, pri eni pa smo našli sindrom dednega raka jajčnikov.

Ne glede na BRCAPRO® in Myriad® izračun smo po predhodnjem soglasju testirali osemnajst moških z rakom dojke in pri treh (16.6%) smo mutacijo tudi

**Tabela 2a: Fenotipi družin z BRCA1 mutacijo.**

Družina	Spol in diagnoza testiranega (starost ob diagnozi)	Tip mutacije – BRCA1	Št. sorodnikov nad 18 let z rakom / Št. vseh sorodnikov nad 18 let	Vsi bolniki z rakom v posamezni družini (starost ob diagnozi), sorodniki v prvem kolenu – krepek tisk (bold)
1	F, OC (54)	1806C>T	5/10	<b>4BC (50,42, 69,-), 1 OC (50), 1CC (56), rak jezika (45)</b>
2	F, BC (25)	1806C>T	1/3	<b>1 OC (47)</b> , 1 pan Ca (61), 1CC (-), 1GC (60)
3	F, BC (50)	1806C>T	2/6	<b>2BC (36,49)</b> , 1 Ca jeter (-), 1 Ca grla (-)
4	F	1806C>T	1/3	<b>1BC+OC (34,48)</b> , 1BC (34), 1OC (62)
5	F, OC (32)	1806C>T	0/3	1 OC (54), 1BC (45), 2LC (63,-), 1 Ca grla (53)
6	F, BC+OC (53, 56)	1806C>T	1/10	<b>2CC (50,74)</b>
7	F, BC+OC (62,62)	1806C>T	1/4	<b>1BC (53)</b>
8	F, OC (48)	1806C>T	2/6	<b>4BC (38,48,53,61)</b>
9	F, BC (50)	300T>G	2/7	<b>1 OC (52), 2BC (64,70)</b> , 1Ca maternice (50)
10	F, BC+OC+BC (39,75,52)	300T>G	2/8	<b>1OC (55), 1CC (-)</b>
11	F, BC (46)	300T>G	3/6	<b>1BC+BC (49,62)</b> , 1BC (79), <b>4CC (42,66,78,88)</b> , <b>2GC (96,-)</b> , 1 pan Ca (57), 1 pro Ca (70)
12	F, BC+BC (34,43)	300T>G	2/6	<b>1 OC (36)</b> , 1BC (50), <b>1 pro Ca (63)</b> , 1 Ca požiralnika (52)
13	F, OC (69)	300T>G	1/8	<b>1BC (38)</b>
14	F	300T>A	1/5	<b>1BC+BC (40,40)</b> , 2BC (50,70)
15	F, BC (55)	300T>A	1/7	<b>1BC (39)</b>
16	F, BC+BC (36,40)	300T>A	(-)	<b>Ca larynx (-)</b>
17	F, BC+BC+OC (38, 48, 52)	300T>A	300T>A	3/7 1 BC+OC (-,-), <b>1 BC (68)</b> , <b>1 Ca jeter (80)</b> , <b>1GC(70)</b>
18	F, BC (45)	310G>A	1/2	<b>1 OC (60)</b> , 1BC (40), 1CC (-), 2 levkemija (20,62)
19	F, BC+BC (50,66)	5296del4	2/9	<b>2 BC (39,41)</b> , 1 OC (36)
20	F, BC (23)	5382insC	3/9	<b>2BC (34,-)</b> , 1CC (-), <b>1 levkemija (58)</b> , <b>1MM (25)</b> , 2 sarkom (-,-)
21	F, BC+BC (33,46)	5382insC	2/7	<b>1 OC (50), 1CC (45)</b>
22	F, BC+BC (34,36)	5382insC	0/5	1BC (44), 1Ca maternice (71)
23	F, BC (35)	962del4	1/3	<b>1 OC+BC+BC (61,63,66)</b>
24	F, OC (57)	967ins7	1/5	<b>1 OC (68)</b> , 1GC (73), 1 Ca sečnega mehurja (61), 1LC (-)
25	F, BC (52)	967ins7	3/9	<b>2 BC (33,49), 1 BC+panCa (60,60)</b>

Legenda:

F - ženska, M- moški

OC - rak jajčnikov, BC - rak dojke, MM - maligni melanom, CC - rak širokega črevesa, pan - trebušna slinavka, GC - rak želodca, pro - prostata, LC - rak pljuč, Ca - rak, (-) ni podatka

našli (dva sta imela mutacijo IVS16-2A>G , eden pa 4206ins4 mutacijo, obe na *BRCA2* genu).

Kot je razvidno iz Tabel 2a in 2b se fenotipi družin z *BRCA1/2* mutacijami med seboj razlikujejo glede na starost ob diagnozi in tipu raka, ki se pojavlja v posamezni družini. Vsaj zaenkrat, tipa mutacije ne moremo povezovati z družinskim fenotipom. Povprečna starost ob diagnozi pri nosilcih *BRCA1* mutacij je 48.5 let, pri nosilcih *BRCA2* mutacij pa 50.7. Razlika ni bila statistično potrjena, P=0.26.

**Tabela 2b:** Fenotipi družin z *BRCA2* mutacijo.

Družina	Spol in diagnoza testiranega (starost ob diagnozi)	Tip mutacije – <i>BRCA2</i>	Št. sorodnikov nad 18 let z rakom / Št. vseh sorodnikov nad 18 let	Vsi bolniki z rakom v posamezni družini (starost ob diagnozi), sorodniki v prvem kolenu – krepek tisk (bold)
26	F, BC (30)	<b>IVS 16-2A&gt;G</b>	1/3	2 <b>MBC (64,65)</b> , 1 OC(-), 6BC (68,79,-,-,-)
27	F, BC (29)	IVS 16-2A>G	0/4	1BC (42)
28	F, BC+BC (51,53)	IVS 16-2A>G	3/6	<b>3BC (36,60,64)</b> , 1 Ca grla (-), <b>1LC (50)</b>
29	F, BC (55)	IVS 16-2A>G	3/7	<b>7 BC (32,39,39,40,42,43,45)</b> , <b>1 BC+BC (50,57)</b> , 2CC (50,74), <b>1 pan Ca (49)</b>
30	F, BC (38)	IVS 16-2A>G	1/3	2 BC (41,45), <b>1 BC+BC+pan Ca (48,52,66)</b> , 1 LC (70)
31	F, OC+BC+BC (39,58,58)	IVS 16-2A>G	1/8	<b>2BC (58,68)</b> , pan Ca (60), 1 Ca ščitnica (-)
32	F, BC (60)	IVS 16-2A>G	4/10	<b>3BC (33,50,51)</b> , 1CC (62), <b>1 levkemija (65)</b>
33	F,BC+BC (55,60)	IVS 16-2A>G	2/11	<b>2BC (50,51)</b> , 1 pro Ca (50)
34	F, BC (54)	IVS 16-2A>G	1/4	1BC+OC (53,73), <b>3BC (54,42,-)</b> , 1CC (-), 1GC (85)
35	F, BC+OC (35,50)	<b>3493C&gt;T</b>	3/6	<b>1BC (39)</b> , <b>1GC (44)</b> , <b>1 Ca maternični vrat (22)</b>
36	M, MBC (50)	<b>4206ins4</b>	1/5	<b>1 OC (40)</b> , 1BC (59)
37	F, OC+BC (73,74)	<b>5579insA</b>	0/3	Ni drugih rakov v družini
38	F, BC+BC (41,43)	<b>5837TC&gt;AG</b>	1/5	1BC+BC (57,72), 2BC (40,50), 1pan Ca (25), 1CC (70), <b>1 Ca žolčnika (75)</b>
39	F, BC (51)	<b>1756G&gt;T</b>	3/9	<b>1 BC+GC (30, 68)</b> , <b>1 BC (38)</b> , <b>1 levkemija (67)</b>
40	M, no Ca	<b>2041insA</b>	3/5	<b>5BC (36,43,55,60,73)</b> , <b>1LC(60)</b>

Legenda:

F - ženska, M- moški

OC – rak jajčnikov, BC – rak dojk, MBC – moški rak dojk, CC – rak širokega črevesa pan – trebušna slinavka, GC – rak želodca, pro - prostata, LC – rak pljuč, Ca - rak, (-) ni podatka

Tabeli 3a in 3b prikazujeta seštevek posameznikov z *BRCA1* ali *BRCA2* mutacijo z isto diagnozo. Opaziti je predvsem razliko med številom rakov dojk. Pri družinah z *BRCA1* mutacijo je v družini povprečno 2.6 primerov raka dojk, pri družinah z *BRCA2* mutacijo pa je to število skoraj še enkrat višje, in sicer 4.3.

Moške rake dojk smo našli le pri družinah z mutacijo na *BRCA2* genu. Za vse ostale rake imamo za enkrat še premajhno število pozitivnih družin, da bi lahko iz rezultatov karkoli sklepali.

Tabeli 3a in 3b prikazujeta seštevek posameznikov z *BRCA1* ali *BRCA2* mutacijo z isto diagnozo. Opaziti je predvsem razliko med številom rakov dojk. Pri družinah z *BRCA1* mutacijo je v družini povprečno 2.6 primerov raka dojk, pri družinah z *BRCA2* mutacijo pa je to število skoraj še enkrat večje, in sicer 4.3.

Rake dojk pri moških smo našli le pri družinah z mutacijo na *BRCA2* genu. Za vse ostale rake imamo za enkrat še premajhno število pozitivnih družin, da bi lahko iz rezultatov karkoli sklepali.

**Tabela 3a:** Število bolnikov z rakom iz 25 *BRCA1* pozitivnih družin

	BC	OC	CC	GC	pan Ca	levkemija	pro Ca	Ca maternice	sarkom
Št. bolnikov z rakom iz 25 <i>BRCA1</i> pozitivnih družin	64	17	9	4	3	3	2	2	2

Legenda:

OC – rak jajčnikov, BC – rak dojk, CC – rak širokega črevesa, GC – rak želodca, pan – trebušna slinavka, pro - prostata, Ca - rak

**Tabela 3b:** Število bolnikov z rakom iz 15 *BRCA2* pozitivnih družin

	BC	OC	CC	GC	MBC	pan Ca
Št. bolnikov z rakom iz 15 <i>BRCA2</i> pozitivnih družin	65	6	5	3	3	3

Legenda:

BC – rak dojk, OC – rak jajčnikov, CC – rak širokega črevesa, GC – rak želodca, MBC – rak dojk pri moškem, pan – trebušna slinavka, Ca - rak

## Zaključki

Testiranje genov *BRCA1* in *BRCA2* je ponudilo nove možnosti svetovanja družinam, kjer se rak dojke in/ali jajčnika pojavljata pri več krvnih sorodnikih iste družine. V Sloveniji se svetovanje, ki temelji na analizi mutacij nudi relativno kratek čas in zanimalo nas je, kakšna je odzivnost naše populacije na tak tip svetovanja. Na začetku našega projekta smo preko Centra za bolezni dojk na svetovanje aktivno vabili bolj ogrožene družine. Informacija o možnem svetovanju in testiranju se je hitro razširila in sedaj na svetovanje prihajajo pacienti, ki jih napotijo zdravniki različnih specialnosti, največkrat splošni/družinski zdravniki ali ginekologi. Pri nas opažamo, da se visok odstotek ljudi, ki ustrezajo pogojem za testiranje, za test tudi odloči. Le pet posameznikov (3.3%) iz

153 družin se za test ni odločilo. Druge raziskave poročajo o višjih številkah. V Belgiji recimo, testiranje odkloni okoli dvajset odstotkov pacientov. Ta razlika gre najverjetneje na račun »predizbora« ljudi, ki pridejo na svetovanje. V ambulanto prihajajo v glavnem že informirani pacienti, ki si želijo testiranja in/ali informacije o realni oceni ogroženosti. Drug možen razlog za visok odziv na ponujeno testiranje pa je še vedno dokaj visoka raven zaupanja, ki so jo deležni slovenski zdravniki. Vsekakor pa je visoka odzivnost lahko tudi potrditvev pravilnega multidisciplinarnega pristopa k genetskemu svetovanju in testiranju. Pri raziskavi smo opazili, da se informacija o mutaciji v družini ne razširi na vse možne in/ali mogoče nosilce. Krvni sorodniki, ki bi lahko podedovali mutacijo, se v nizkem odstotku udeležijo svetovanja. Vzroka za ta pojav ne poznamo, saj zaenkrat še nimamo pravnega mehanizma, preko katerega bi lahko prišli v stik s krvnimi sorodniki. Verjetno nekateri ne želijo vedeti podatka o možni mutaciji in posledični večji ogroženosti, drugi pa najbrž ne dobijo ustrezne informacije od sorodnika, pri katerem smo mutacijo že našli in najbrž sploh ne vedo, da možnost testiranja obstaja. Ta problem opisujejo tudi druge raziskave. Zadnje kažejo, da je informacija, ki jo sorodnikom posredujejo že testirani posamezniki največkrat nepopolna in da si skoraj večina želi svetovanja in tudi testiranja za dedni rak dojk in/ali jajčnika.

Zanimal nas je tudi vzorec mutacij, ki se pojavlja pri slovenski populaciji in fenotip teh družin. Predstavljamo rezultate prvih 148 testiranih družin z rakom dojk in/ali jajčnika. Poročamo o visoki stopnji detekcije mutacij (27.0%), kar je več, kot v primerljivi literaturi in kaže, da smo izbrali primerno metodo selekcije posameznikov, ki ustrezajo testiranju. Identificirali smo 15 različnih mutacij pri 40-tih družinah. Več mutacij smo našli na *BRCA1* genu, kar je v skladu z literaturo.

Najbolj pogosta mutacija, ki se pojavlja pri slovenskih družinah z rakom dojk in/ali jajčnikov je IVS16-2A>G mutacija na *BRCA2* genu. To je mutacija, o kateri smo že poročali in je bila odkrita najprej, dokazali pa smo tudi njen founder učinek. Do sedaj so jo opisovali le dvakrat, enkrat je o njej poročal dr. Santarosa iz Aviana, mesta v Italiji, ki je od slovenske meje oddaljen 50 km. Drugič pa je o mutaciji poročala družba Myriad; našli naj bi jo pri američanih, ki izvirajo iz zahodne evrope. To mutacijo bi radi še naprej raziskovali in jo povezali s klinično-patološkimi značilnostmi tumorjev pri nosilcih mutacij.

Druga zelo pogosta mutacija, ki smo jo diagnosticirali pri 8/40 družinah je 1806C>T mutacija na *BRCA1* genu. Ta mutacija je znana kot švedska founder mutacija, našli pa so jo tudi pri Špancih, Nemcih, Avstrijcih, Italijanih in Nizozemcih.

Desetkrat smo našli mutacije na petem eksonu *BRCA1* gena. 300T>G je najbolj pogosta in se velikokrat pojavlja tudi pri naših sosedih Italijanih. Literatura poroča o tej mutaciji tudi na Poljskem, Češkem in Madžarskem.

Kot vidimo, se vse tri mutacije pojavljajo tudi pri sosednjih državah; Avstriji, Italiji in na Madžarskem, na žalost pa nimamo podatkov o mutacijah v državah bivše Jugoslavije. Le ena objavljena raziskava o mutacijah v Srbiji opisuje

*BRCA1* 5382insC mutacijo, ki je znana kot židovska mutacija in se pogosto pojavlja v centralni in vzhodni Evropi. Pri nas smo to mutacijo našli pri treh družinah.

Mutacije 1806C>T, 300T>G, 300T>A, 5382insC na *BRCA1* genu in IVS16-2A>G na *BRCA2* genu predstavljajo 72.5 % vseh diagnosticiranih mutacij pri populaciji, ki živi na področju Slovenije.

Kot je razvidno iz Tabele 2a in 2b, zaenkrat ne moremo poročati o razlikah med fenotipi družin glede na posamezen tip mutacije. Potrebovali bi večji vzorec za dokazovanje statistično značilnih razlik. Pri družinah z *BRCA1/2* mutacijami poleg raka dojk in jajčnikov opažamo še rak trebušne slinavke, rak širokega črevesa, rak prostate, rak žrela, rak želodca, rak maternice in še nekaj drugih posamičnih rakov, kar je v skladu z literaturo.

V Sloveniji smo uvedli rutinsko genetsko svetovanje in testiranje za *BRCA1/2* mutacije pri družinah, kjer se rak dojk in/ali jajčnikov pojavlja bolj pogosto kot pri splošni populaciji. Pacienti kažejo velik interes za svetovanje in testiranje, informacija o mutaciji v družini, pa se slabo prenaša med sorodniki. Identificirali smo pet najpogostejših mutacij(1806C>T, 300T>G, 300T>A, 5382insC na *BRCA1* genu in IVS16-2A>G na *BRCA2* genu), ki se pojavljajo pri slovenski populaciji in pokrivajo 72.5% vseh odkritih mutacij. Te informacije bodo služile tako drugim državam, kot tudi našim laboratorijem, saj je s poznavanjem najbolj pogostih mutacij v regiji, svetovanje in testiranje lahko bolj natančno, hitrejšo in cenejšo.

## Viri in literatura

1. Lynch HT, Fain PR, Golgar D, Albano WA, Mailliard JA, McKenna P. Familial breast cancer and its recognition in an oncology clinic. *Cancer* 1981 Jun 1;47(11):2730-9.
2. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998 Mar;62(3):676-89.
3. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, . A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994 Oct 7;266(5182):66-71.
4. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 1995 Dec 21;378(6559):789-92.
5. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. *BRCA1* and *BRCA2*. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997 Mar 26;277(12):997-1003.
6. Breast Cancer Information Core Internet Website. ([http://www.nhgri.nih.gov/Intramural\\_research/Lab\\_transfer/Bic/](http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/)) 2005



7. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997 May 15;336(20):1401-8.
8. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, Jonasson JG, Tavtigian SV, Tulinius H, Ogmundsdottir HM, Eyfjord JE. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996 May;13(1):117-9.
9. Petrij-Bosch A, Peelen T, van Vliet M, van Eijk R, Olmer R, Drusedau M, Hogervorst FB, Hageman S, Arts PJ, Ligtenberg MJ, Meijers-Heijboer H, Klijn JG, et al. BRCA1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. *Nat Genet* 1997 Nov;17(3):341-5.
10. Krajc M, De Greve J, Goelen G, Teugels E. BRCA2 founder mutation in Slovenian breast cancer families. *Eur J Hum Genet* 2002 Dec;10(12):879-82.
11. Incidenca raka v Sloveniji 2002. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenski registri raka, 2005.
12. Hogervorst FB, Cornelis HS, Bout M, van VM, Oosterwijk JC, Olmer R, Bakker B, Klijn JG, Vasen HF, Meijers-Heijboer H. . Rapid detection of BRCA1 mutations by the protein truncation test. *Nat Genet* 1995 Jun;10(2):208-12.
13. Ganguly T, Dhulipala R, Godmilow L, Ganguly A. High throughput fluorescence-based conformation-sensitive gel electrophoresis (F-CSGE) identifies six unique BRCA2 mutations and an overall low incidence of BRCA2 mutations in high-risk BRCA1-negative breast cancer families. *Hum Genet* 1998 May;102(5):549-56.
14. Armstrong K, Calzone K, Stopfer J, Fitzgerald G, Coyne J, Weber B. Factors associated with decisions about clinical BRCA1/2 testing. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Nov;9(11):1251-4.
15. Goelen G, Teugels E, Bonduelle M, Neyns B, De GJ. High frequency of BRCA1/2 germline mutations in 42 Belgian families with a small number of symptomatic subjects. *J Med Genet* 1999 Apr;36(4):304-8.
16. Sermijn E, Goelen G, Teugels E, Kaufman L, Bonduelle M, Neyns B, Poppe B, De PA, De GJ. The impact of proband mediated information dissemination in families with a BRCA1/2 gene mutation. *J Med Genet* 2004 Mar;41(3):e23.
17. Yazici H, Bitisik O, Akisik E, Cabıoglu N, Saip P, Muslumanoglu M, Glendon G, Bengisu E, Ozbilen S, Dincer M, Turkmen S, Andralis IL, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in Turkish breast/ovarian families and young breast cancer patients. *Br J Cancer* 2000 Sep;83(6):737-42.
18. Osorio A, Barroso A, Martinez B, Cebrian A, San Roman JM, Lobo F, Robledo M, Benitez J. Molecular analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in 32 breast and/or ovarian cancer Spanish families. *Br J Cancer* 2000 Apr;82(7):1266-70.
19. Santarosa M, Viel A, Dolcetti R, Crivellari D, Magri MD, Pizzichetta MA, Tibiletti MG, Gallo A, Tumolo S, Del TL, Boiocchi M. Low incidence of BRCA1 mutations among Italian families with breast and ovarian cancer. *Int J Cancer* 1998 Nov 23;78(5):581-6.
20. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, Ganguly A, Rebbeck T, Weber BL. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997 May 15;336(20):1409-15.

21. Hamann U, Haner M, Stosiek U, Bastert G, Scott RJ. Low frequency of BRCA1 germline mutations in 45 German breast/ovarian cancer families. *J Med Genet* 1997 Nov;34(11):884-8.
22. Santarosa M, Dolcetti R, Magri MD, Crivellari D, Tibiletti MG, Gallo A, Tumolo S, Della PL, Furlan D, Boiocchi M, Viel A. BRCA1 and BRCA2 genes: role in hereditary breast and ovarian cancer in Italy. *Int J Cancer* 1999 Sep 24;83(1):5-9.
23. Johannsson OT, Staff S, Vallon-Christersson J, Kytola S, Gudjonsson T, Rennstam K, Hedenfalk IA, Adeyinka A, Kjellen E, Wennerberg J, Baldetorp B, Petersen OW, et al. Characterization of a novel breast carcinoma xenograft and cell line derived from a BRCA1 germ-line mutation carrier. *Lab Invest* 2003 Mar;83(3):387-96.
24. De B, V, Radice P, Pasini B, Stagi L, Pensotti V, Mondini P, Manoukian S, Conti A, Spatti G, Rilke F, Pierotti MA. Characterization of ten novel and 13 recurring BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Italian breast and/or ovarian carcinoma patients. *Mutations in brief* no. 178. Online. *Hum Mutat* 1998;12(3):215.
25. Santarosa M, Viel A, Dolcetti R, Crivellari D, Magri MD, Pizzichetta MA, Tibiletti MG, Gallo A, Tumolo S, Del TL, Boiocchi M. Low incidence of BRCA1 mutations among Italian families with breast and ovarian cancer. *Int J Cancer* 1998 Nov 23;78(5):581-6.
26. Baudi F, Quaresima B, Grandinetti C, Cuda G, Faniello C, Tassone P, Barbieri V, Bisegna R, Ricevuto E, Conforti S, Viel A, Marchetti P, et al. Evidence of a founder mutation of BRCA1 in a highly homogeneous population from southern Italy with breast/ovarian cancer. *Hum Mutat* 2001 Aug;18(2):163-4.
27. Ottini L, D'Amico C, Noviello C, Lauro S, Lalle M, Fornarini G, Colantuoni OA, Pizzi C, Cortesi E, Carlini S, Guadagni F, Bianco AR, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in central and southern Italian patients. *Breast Cancer Res* 2000;2(4):307-10.
28. Turchetti D, Cortesi L, Federico M, Bertoni C, Mangone L, Ferrari S, Silingardi V. BRCA1 mutations and clinicopathological features in a sample of Italian women with early-onset breast cancer. *Eur J Cancer* 2000 Oct;36(16):2083-9.
29. van Der LM, Wysocka B, Brozek I, Jassem J, Limon J, Olah E. Founder BRCA1 mutations and two novel germline BRCA2 mutations in breast and/or ovarian cancer families from North-Eastern Poland. *Hum Mutat* 2000 May;15(5):480-1.
30. Perkowska M, Brozek I, Wysocka B, Haraldsson K, Sandberg T, Johansson U, Sellberg G, Borg A, Limon J. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis in breast-ovarian cancer families from northeastern Poland. *Hum Mutat* 2003 May;21(5):553-4.
31. Janiszewska H, Haus O, Lauda-Swieciak A, Pasinska M, Laskowski R, Szymanski W, Gorski B, Lubinski J. Frequency of three BRCA1 gene founder mutations in breast/ovarian cancer families from the Pomerania-Kujawy region of Poland. *Clin Genet* 2003 Dec;64(6):502-8.
32. van Der LM, Szabo C, Besznyak I, Liszka G, Csokay B, Pulay T, Toth J, Devilee P, King MC, Olah E. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. *Int J Cancer* 2000 Jun 1;86(5):737-40.
33. Pohlreich P, Zikan M, Stribrna J, Kleibl Z, Janatova M, Kotlas J, Zidovska J, Novotny J, Petruzalka L, Szabo C, Matous B. High proportion of recurrent germline mutations in the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer patients from the Prague area. *Breast Cancer Res* 2005;7(5):R728-R736.
34. Papp J, Raicevic L, Milasin J, Dimitrijevic B, Radulovic S, Olah E. Germline mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Yugoslav breast/ovarian cancer families. *Oncol Rep* 1999 Nov;6(6):1435-8.

35. Lubinski J, Phelan CM, Gadirian P, Lynch HT, Garber J, Weber B, Tung N, Horsman D, Isaacs C, Monteiro AN, Sun P, Narod SA. Cancer variation associated with the position of the mutation in the BRCA2 gene. *Fam Cancer* 2004;3(1):1-10