

Analiza obravnav na Oddelku za onkološko klinično genetiko po posamezni lokaciji raka in pomen genetskih izvidov pri načrtovanju zdravljenja

Analysis of assessments at the Department of Clinical Cancer Genetics by cancer site and the importance of genetic findings in treatment planning

Zavrl Nina¹, Hotujec Simona¹, Novaković Srdjan², Stegel Vida², Krajc Mateja¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za molekularno diagnostiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izr. prof., dr.sc. (Belgija) Mateja Krajc, dr. med.

E-mail: mkrajc@onko-i.si

Poslano / Received: 10. 10. 2024

Sprejeto / Accepted: 17. 10. 2024

doi:10.25670/oi2024-012on

IZVLEČEK

Izhodišče: Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) obravnavamo bolnike z rakom, pri katerih je izvid genetskega testiranja pomemben za načrtovanje zdravljenja in če obstaja velika verjetnost, da je pri njih prisoten dedni sindrom za raka. Namen raziskave je bil analizirati trend obravnav pri bolnikih z rakom in oceniti stopnjo odkrivanja nosilcev zarodnih genetskih okvar. Prav tako smo analizirali stopnjo odkrivanja zarodnih patogenih različic/verjetno patogenih različic (PR/VPR) glede na družinsko anamnezo.

Metode: S pomočjo programa MS Excel in deskriptivnih statističnih metod smo na Oddelku za onkološko klinično genetiko, OIL, analizirali podatke o številu napotitev, družinski anamnezi in genetskih rezultatih po štirih lokacijah raka (dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke) za obdobje od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

Rezultati: V 4,5 leta je bilo na genetsko svetovanje poslanih 4.252 bolnikov, največ z rakom dojk (3.074). V povprečju je od

diagnoze do testiranja za zarodne PR/VPR minilo 4,3 leta. Med vsemi testiranimi smo pri 16,5 % odkrili zarodno PR/VPR. Največja stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR je bila pri testiranih bolnicah z rakom jajčnikov (25,2 %), sledijo bolniki z rakom trebušne slinavke (16,2 %) in dojk (16,2 %) ter bolniki z rakom prostate (11,1 %). Najpogostejše so bile najdene zarodne PR/VPR v genih *BRCA1/2*. Delež bolnikov s pozitivnim genetskim izvidom med vsemi, ki so imeli pozitivno družinsko anamnezo je bil 19,5 %, med bolniki z negativno družinsko anamnezo pa 12,4 %.

Zaključek: Analiza potrjuje pomen genetskega testiranja zarodnih PR/VPR pri bolnikih z rakom. Pri 16,5 % bolnikov je bil rezultat testiranja lahko uporabljen za načrtovanje zdravljenja in preventive za njihove svojce. Menimo, da bi bilo smiselno razmisliti o uvedbi univerzalnega genetskega testiranja za bolnike z določenimi diagnozami raka in kaskadnega testiranja svojcev v varnem kliničnem okolju.

Gljučne besede: zaviralci PARP, rak dojk, rak jajčnikov, rak prostate, rak trebušne slinavke, družinska anamneza, *BRCA1/2*, genetsko testiranje, patogena različica

ABSTRACT

Introduction: The Institute of Oncology Ljubljana (IOL) provides genetic assessment for cancer patients who require test results for treatment planning and whenever there is a risk of a hereditary cancer syndrome. In this study, we aimed to analyse the trend of referrals of cancer patients and to assess the pathogenic / likely pathogenic variant (PV/LPV) detection rate in tested individuals according to family history.

Methods: In the Department of Clinical Cancer Genetics, IOL, we performed data analysis using descriptive statistical methods and the Microsoft Excel tool. It was based on the number of referrals, patients' family history data and their genetic test results for germline PV/LPV, focusing on specific cancer site (breast, ovaries, pancreas, and prostate) between 01/01/2020 and 30/06/2024.

Results: In a period of 4.5 years, 4,252 patients were referred for genetic counselling, in particular breast cancer patients (3,074). On average, it took 4.3 years from cancer diagnosis to germline genetic testing. 16.5% of all patients tested were diagnosed with germline PV/LPV. Germline PV/LPV were mostly found in ovarian cancer patients (25.2%), followed by pancreatic cancer patients (16.2%), breast cancer patients (16.2%), and prostate cancer patients (11.1%). PV/LPV were most frequent in the genes *BRCA1/2*. The percentage of patients with a positive family history who tested positive was 19.5%, whereas the percentage of patients with a negative family history was 12.4%.

Conclusion: The survey proves the importance of germline genetic testing for cancer patients and their relatives. In fact, 16.5% of patients tested positive for germline PV/LPV and the results were used for treatment planning and prevention. Therefore, it would be reasonable to consider introducing universal genetic testing for certain cancer patients in a safe clinical setting and to be able to identify all those at higher cancer risk.

Keywords: PARP inhibitors, breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, family history, *BRCA1/2*, genetic testing, pathogenic variant

UVOD

Rak je v Sloveniji velik javnozdravstveni problem. Po podatkih iz Registra raka Republike Slovenije za rakom zbolijo letno okrog 15.000 Slovencev, skoraj 8.000 moških in 7.000 žensk, umre pa jih več kot 6.000, približno 3.500 moških in 2.800 žensk. Med nami živi že več kot 110.000 oseb, ki so kadar koli zbolele zaradi ene od rakavih bolezni (1). Bolniki, ki zbolijo zaradi zarodne patogene/verjetno patogene različice (PR/VPR), zbolijo deset do dvajset let prej, kot se rak običajno pojavlja v populaciji, lahko za več različnimi raki in poročajo o bremenilni družinski anamnezi. Zato so bolniki, kjer obstaja sum na prisotnost dednega sindroma, poslani na genetsko obravnavo.

Oddelek za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) obravnava tudi bolnike z rakom, pri katerih je izvid genetskega testiranja zarodnih PR/VPR pomemben za načrtovanje zdravljenja. Pozitiven izvid genetskega testiranja ima vse večji pomen pri načrtovanju zdravljenja. Lep primer so zaviralci encimov poli(ADP-riboza)-polimeraz (PARP). Te učinkovine so v zadnjih letih korenito spremenile potek in izboljšale učinek sistemskega zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov, ki so nosilke zarodnih okvar v genih *BRCA1/BRCA2*. Uveljavljajo se tudi na področju zdravljenja raka prostate, trebušne slinavke in dojke. Prav tako lahko že ob postavitvi diagnoze raka genetski izvid pomembno vpliva na načrtovanje operativnega zdravljenja. Obseg operacije se lahko prilagodi tako, da hkrati z zdravljenjem raka omogočijo tudi preprečevanje morebitne nove rakave bolezni. Bolnicam z veliko dedno ogroženostjo za razvoj raka dojke lahko kirurg ponudi

popolno odstranitev tkiva obeh dojk. Genetski izvidi so pomembni tudi za sorodnike, ki so vključeni v presejalne programe.

Dejavnost onkološkega genetskega svetovanja in testiranja izvajajo multidisciplinarni tim (klinični genetik, epidemiolog, kirurg, radioterapevt, internist onkolog, ginekolog, radiolog, pediater idr.), medicinska sestra, molekularni biolog, analitik in psiholog. (2).

Bolniki z rakom, ki se zavedajo, da so nosilci zarodne PR/VPR v genih, povezanih z večjo ogroženostjo za raka, so bolj obveščeni in posledično lažje ter bolj suvereno sodelujejo v procesu zdravljenja. Vsem posameznikom, pri katerih ocenimo povečano ogroženost za razvoj raka na podlagi izvida genetskega testiranja, oblikujemo podroben program spremljanja. Ta vključuje presejalne preglede, ki se začnejo prej, kot je priporočeno za splošno populacijo (3–5).

Namen naše raziskave je bil: (i) na podlagi demografskih podatkov (spol in starost) analizirati trend obravnav pri bolnikih z zarodnimi PR/VPR po posamezni lokaciji raka, kjer je genetski izvid lahko pomemben za načrtovanje zdravljenja (rak dojke, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke) v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024, (ii) analizirati razlike v starosti bolnika ob postavljeni diagnozi ter analizirati razlike v času, ki je potekel od postavljene diagnoze raka do napotitve na genetsko testiranje, (iii) oceniti delež nosilcev zarodnih PR/VPR v pregledanih genih (glede na lokacijo raka), (iv) analizirati delež pozitivne/negativne družinske anamneze med nosilci zarodnih PR/VPR in tistimi, ki okvar nimajo in (v) oceniti delež nosilcev zarodnih PR/VPR, ki so zboleli zaradi podedovane genetske okvare ob negativni družinski anamnezi za raka (torej pred diagnozo rakave bolezni niso izpolnjevali meril za genetsko testiranje).

METODE

S pomočjo programa MS Excel in deskriptivnih statističnih metod smo na Oddelku za onkološko klinično genetiko na OIL opravili analizo podatkov o številu napotitev bolnikov po štirih lokacijah raka: dojke (invazivni rak dojke in in-situ rak dojke), jajčnikov (vključujoč rak jajčnikov, jajcevodov in primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC)), prostate in trebušne slinavke. Analizirali smo podatke o bolnikih, ki so bili napoteni na Oddelek za onkološko klinično genetiko v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

Za testiranje zarodnih PR/VPR bolnikov z rakom dojke, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke smo uporabili panel genov, ki jih povezujemo z dednim sindromom raka dojke in/ali jajčnikov (HBOC): *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA1_5UTR, BRCA2, BRCA2_5UTR, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NFI, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11* in *TP53*.

Genetsko testiranje zarodnih PR/VPR je bilo izvedeno na Oddelku za molekularno diagnostiko OIL.

Pri analizi starosti ob diagnozi smo upoštevali starost, ko je bolnik zbolel za prvim rakom, ki sodi v spekter s HBOC povezanih rakov.

Pri analizi smo za pozitivno družinsko anamnezo upoštevali, da je vsaj en krvni sorodnik v prvem ali drugem kolenu zbolel za raki, ki jih povezujemo s HBOC; to so diagnoze raka dojke, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke pri družinskih članih.

Sekundarne najdbe vključujejo vse zarodne PR/VPR genov, ki niso del HBOC-panela, vendar so bile navedene v genetskem izvidu. Ti geni niso nujno povezani z indikacijo za testiranje, vendar so lahko pomembni, če vplivajo na zdravljenje in preventivne ukrepe posameznika. Te najdbe poročamo, če se testirana oseba s tem strinja in to navede na soglasju za testiranje.

Raziskavo je odobrila Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav OIL in etična komisija OIL (ERIDNPVO0025/2020).

REZULTATI

Opis vzorca

V Tabeli 1 je opisan vzorec vključenih v raziskavo glede na demografske podatke in diagnoze raka.

Skupno je bilo na obravnavo napotenih 4.252 bolnikov, od tega največ z rakom dojke (3.074). Mediana starosti ob prvi diagnozi raka se razlikuje med posameznimi vrstami raka. Najmlajši so zbolevali bolniki z rakom dojke (mediana starost ob diagnozi je 48 let (razpon 17–92)).

Starost bolnikov ob testiranju zarodnih PR/VPR je v povprečju

nekoliko višja kot starost ob diagnozi. Merili smo povprečen čas od diagnoze prvega raka do genetskega testiranja, ki je najkrajši pri bolnikih z rakom trebušne slinavke ($0,8 \pm 1,3$ leta), najdaljši pa pri bolnikih z rakom dojke ($5,3 \pm 7,8$ leta).

30,2 dneva je povprečen čas od genetskega testiranja zarodnih PR/VPR do izvida, pri čemer je najkrajši pri raku trebušne slinavke ($26,7 \pm 11,5$ dni) in najdaljši pri raku dojke ($30,4 \pm 13,2$ dni).

Rezultati genetskega testiranja zarodnih PR/VPR – stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR

Tabela 2 opisuje rezultate genetskih testiranj zarodnih PR/VPR pri vseh napotenih bolnikih z rakom za obdobje od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024. Med vsemi testiranimi bolniki je bilo 700 nosilcev zarodnih PR/VPR v enem izmed pregledovanih genov, kar predstavlja 16,5 % celotnega števila testiranih bolnikov.

Tabela 1: Demografski in drugi podatki o testiranih bolnikih za zarodne PR/VPR, glede na lokacijo raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

	Rak dojke ¹	Rak jajčnikov ²	Rak prostate ³	Rak trebušne slinavke ⁴	Skupaj ⁵
Skupno število napotenih (N)	3074	448	576	154	4252
MOŠKI	50	0	576	70	695
ŽENSKE	3024	448	0	84	3557
Starost ob prvi diagnozi (mediana, min–max)	48 (17–92)	61 (20–88)	65 (40–85)	61,5 (30–82)	51 (17–92)
Starost ob testiranju (mediana, min–max)	54 (21–93)	63,5 (20–88)	70 (40–90)	63 (30–85)	58 (20–93)
Čas od diagnoze do testiranja v letih (aritmetična sredina, standardni odklon)	$5,3 \pm 7,8$	$2,5 \pm 5,9$	$4,3 \pm 4,9$	$0,8 \pm 1,3$	$4,3 \pm 7,2$
Čas od testiranja do izvida v dnevih (aritmetična sredina, standardni odklon)	$30,4 \pm 13,2$	$29,4 \pm 15,5$	$30,2 \pm 13,9$	$26,7 \pm 11,5$	$30,2 \pm 13,5$

Legenda:

1 – manjkajo podatki o starosti ob diagnozi za 66 bolnikov, 2 – manjkajo podatki o starosti ob diagnozi za 8 bolnic, 3 – manjkajo podatki o starosti ob diagnozi za 9 bolnikov, 4 – manjkajo podatki o starosti ob diagnozi za 6 bolnikov, 5 – skupno manjkajo podatki o starosti ob diagnozi za 89 bolnikov

Tabela 2: Rezultati genetskih testiranj zarodnih PR/VPR pri vseh napotenih bolnikih, glede na lokacijo raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

1. 1. 2020–30. 06. 2024	Rak dojke	Rak jajčnikov	Rak prostate	Rak trebušne slinavke	Skupaj
Skupno število napotenih	3074	448	576	154	4252
Število bolnikov z odkrito vsaj eno PR/VPR (pozitivni)	498	113	64	25	700
% pozitivnih glede na vse testirane	16,2	25,2	11,1	16,2	16,5
Število pozitivnih pri potrditvi PR/VPR, dokazane v tumorskem vzorcu	17	64	6	2	89

Legenda: PR/VPR – patogene/verjetno patogene različice

Pri 498 bolnikih, ki so zboleli za rakom dojk, je bila dokazana vsaj ena zarodna PR/VPR, kar predstavlja 16,2 % vseh testiranih bolnikov z rakom dojk.

Pri 113 bolnicah, ki so zbolele za rakom jajčnikov, je bila dokazana vsaj ena zarodna PR/VPR (25,2 % glede na vse testirane). Pri bolnikih, ki so zboleli za rakom trebušne slinavke, je bila pri 16,2 % (25/154) bolnikov odkrita vsaj ena zarodna PR/VPR. Enaka stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR je bila pri 3.074 testiranih z rakom dojk (498 pozitivnih). Najnižja stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR je bila pri bolnikih z rakom prostate, ki je znašala 11,1 % (64/576).

Med bolniki, kjer je bilo indicirano genetsko testiranje zaradi najdb PR/VPR v odvzetem tumorskem tkivu, smo pri 89 bolnikih potrdili zarodne PR/VPR, največ med bolnicami z rakom jajčnikov (64).

Rezultati genetskega testiranja zarodnih PR/VPR – analiza po genih

Skupno število odkritih zarodnih PR/VPR pri 700 pozitivnih bolnikih je 715, saj smo pri petnajst pozitivnih bolnikih potrdili dve zarodni PR/VPR.

Tabela 3 prikazuje frekvenco zarodnih PR/VPR po genih pri pozitivnih, glede na diagnozo raka. Najbolj pogosto najdemo zarodno PR/VPR v genih *BRCA1* in *BRCA2*.

Zarodne PR/VPR v genu *BRCA1* so bile dokazane pri 37,4 % vseh testiranih bolnikov z rakom dojk, ki so imeli pozitiven izvid genetskega testiranja. Pri raku jajčnikov so bile zarodne PR/VPR v genu *BRCA1* prisotne pri 57,4 % vseh pozitivnih bolnic z rakom jajčnikov. Dokazane zarodne PR/VPR v genu *BRCA2* so bile največkrat prisotne pri testiranih bolnikih z rakom prostate (v 35,8 % glede na vse pozitivne bolnike z rakom prostate) in

trebušne slinavke (v 40 %).

Zarodne PR/VPR v *ATM* genu so bile prisotne pri 9,2 % vseh pozitivnih bolnikov, *CHEK2* zarodne PR/VPR pa pri 9 % vseh testiranih in pozitivnih. Tabela 3 prikazuje frekvenco zarodnih PR/VPR še v drugih v genih po posamezni lokaciji raka.

Rezultati genetskega testiranja zarodnih PR/VPR – dvojni heterozigoti

Tabela 4 prikazuje število posameznikov glede na diagnozo raka, kjer smo odkrili zarodno PR/VPR v več genih. Največkrat smo dvojne heterozigote odkrili pri bolnikih z rakom dojk (10 bolnikov).

Rezultati genetskega testiranja zarodnih PR/VPR pri vseh napotjenih, glede na vrsto napotitve in diagnozo raka

Tabela 5 prikazuje stopnjo detekcije zarodnih PR/VPR glede na vrsto napotitve. Največja stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR je bila pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki so bile napotene zaradi preventive (32,3 %). Najnižja stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPR je bila pri bolnikih z rakom prostate, ki so bili napoteni zaradi načrtovanja zdravljenja (10,1 %).

Časovni trend napotitev po diagnozah raka (glede na leto napotitve in vrsto napotitve)

Slika 1 prikazuje število bolnikov z rakom dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke, napotjenih na onkološko genetsko svetovanje v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024. Največ bolnikov je bilo napotjenih z diagnozo raka dojk, medtem ko je bilo najmanj napotitev z diagnozo raka trebušne slinavke.

Slika 1: Število bolnikov z rakom dojk, jajčnikov, prostate ali trebušne slinavke napotjenih na onkološko genetsko svetovanje v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

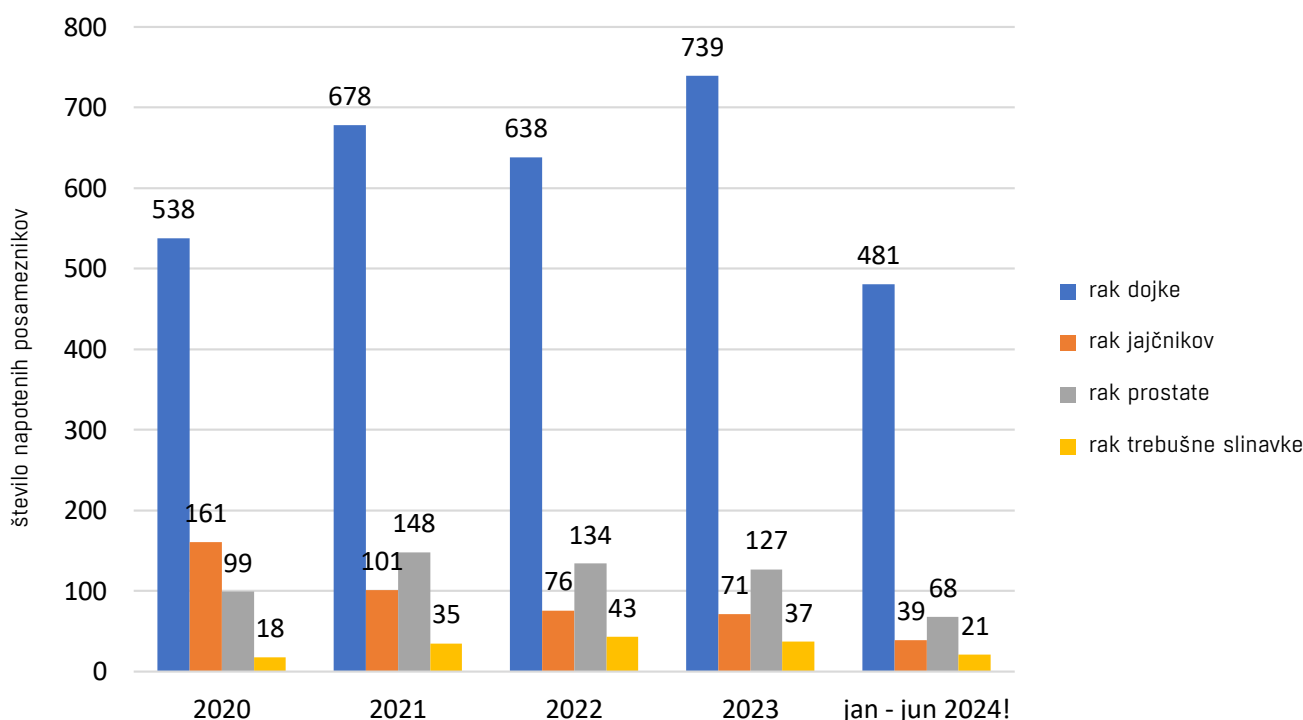


Tabela 3: Odkrite zarodne PR/VPR pri vseh pozitivnih testiranih bolnikih, glede na lokacijo raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

Gen	Rak dojke		Rak jajčnikov		Rak prostate		Rak trebušne slinavke		Skupaj	
	Št. odkritih PR/VPR	% med vsemi PR/VPR	Št. odkritih PR/VPR	% med vsemi PR/VPR	Št. odkritih PR/VPR	% med vsemi PR/VPR	Št. odkritih PR/VPR	% med vsemi PR/VPR	Št. odkritih PR/VPR	% med vsemi PR/VPR
BRCA1	190	37,4	66	57,4	7	10,4	6	24,0	269	37,6
BRCA2	137	27,0	23	20,0	24	35,8	10	40,0	194	27,1
ATM	48	9,5	6	5,2	9	13,4	3	12,0	66	9,2
CHEK2	53	10,4	3	2,6	8	11,9	0	0	64	9,0
PALB2	30	5,9	4	3,5	2	3,0	2	8,0	38	5,3
RAD51C	6	1,2	8	7,0	1	1,5	0	0	15	2,1
BRIP1	9	1,8	2	1,7	2	3,0	0	0	13	1,8
TP53	10	2,0	0	0	2	3,0	0	0	12	1,7
BARD1	3	0,6	0	0	1	1,5	0	0	4	0,6
MSH2	1	0,2	0	0	2	3,0	1	4,0	4	0,6
MSH6	4	0,8	0	0	0	0	0	0	4	0,6
NFI	4	0,8	0	0	0	0	0	0	4	0,6
CDKN2A	1	0,2	0	0	0	0	2	8,0	3	0,4
HOXB13	0	0	0	0	3	4,5	0	0	3	0,4
CDH1	2	0,4	0	0	0	0	0	0	2	0,3
FANCL	0	0	0	0	2	3,0	0	0	2	0,3
NTHL1	2	0,4	0	0	0	0	0	0	2	0,3
PMS2	1	0,2	1	0,9	1	1,5	0	0	3	0,4
RAD51B	0	0	0	0	2	3,0	0	0	2	0,3
RAD51D	1	0,2	1	0,9	0	0	0	0	2	0,3
RET	1	0,2	0	0	1	1,5	0	0	2	0,3
APC	1	0,2	0	0	0	0	0	0	1	0,1
LZTR1	0	0	1	0,9	0	0	0	0	1	0,1
MLH1	0	0	0	0	0	0	1	4,0	1	0,1
MSH3	1	0,2	0	0	0	0	0	0	1	0,1
PTEN	1	0,2	0	0	0	0	0	0	1	0,1
SDHAF2	1	0,2	0	0	0	0	0	0	1	0,1
STK11	1	0,2	0	0	0	0	0	0	1	0,1
Skupaj PR/VPR	508	100.00	115	100.00	67	100.00	25	100.00	715	100.00

Slika 2 prikazuje število bolnikov z rakom dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke, napotenih na onkološko genetsko svetovanje glede na vrsto napotitve (preventivna ali za načrtovanje zdravljenja) v obdobju 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

Kot je razvidno s Slike 2, je bilo največ napotenih bolnikov na onkološko genetsko svetovanje bolnikov z rakom dojk, ki v letu 2023 znaša 739. Pri raku dojk je število preventivnih napotitev podobno številu napotitev zaradi načrtovanja zdravljenja.

Leta 2020 je bilo na genetsko obravnavo za testiranje zarodnih PR/VPB napotenih 161 bolnic z rakom jajčnikov, kar se je zmanjšalo na 71 v letu 2023.

Večina napotitev bolnikov z rakom prostate je bila za namen načrtovanja zdravljenja. Najmanj je bilo napotenih bolnikov

z rakom trebušne slinavke. Večina napotitev je bila za namen načrtovanja zdravljenja (Slika 2).

Stopnja odkrivanja zarodnih PR/VPB glede na družinsko anamnezo

Slika 3 prikazuje razdelitev deleža napotenih na genetsko svetovanje glede na pozitivno ali negativno družinsko anamnezo.

1833 bolnikov (43 % vseh napotenih) je imelo negativno družinsko anamnezo.

Tabela 6 prikazuje rezultate genetskih testiranj zarodnih PR/VPB pri vseh napotenih bolnikih glede na družinsko anamnezo in diagnozo raka.

Tabela 4: Število nosilcev dveh zarodnih PR/VPB (dvojni heterozigoti) glede na lokacijo raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

	Rak dojk	Rak jajčnikov	Rak prostate	Skupaj
ATM+BRCA2	1	0	0	1
ATM+CHEK2	2	0	0	2
ATM+PALB2	1	0	0	1
BRCA1+CHEK2	2	1	0	3
BRCA1+MSH6	1	0	0	1
BRCA1+RAD51B	0	0	1	1
BRCA2+BRIP1	0	1	1	2
BRCA2+CHEK2	1	0	0	1
BRCA2+HOXB13	0	0	1	1
CHEK2+PALB2	1	0	0	1
CHEK2+TP53	1	0	0	1
Skupaj	10	2	3	15

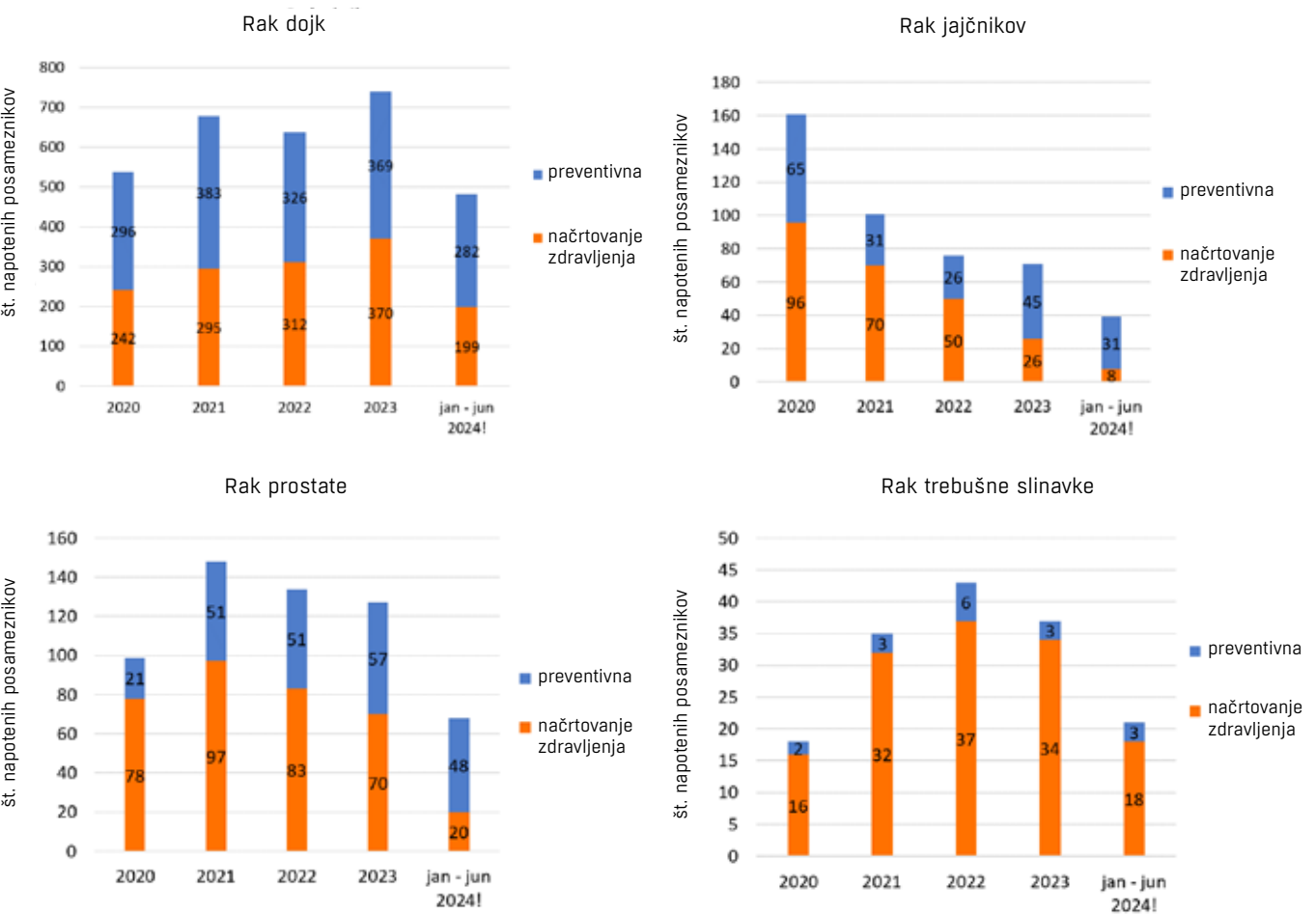
Tabela 5: Število napotenih bolnikov in rezultati genetskih testiranj zarodnih PR/VPB glede na vrsto napotitve in lokacijo raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024

	Rak dojk	Rak jajčnikov	Rak prostate	Rak trebušne slinavke	Skupaj
Število napotenih	3074	448	576	154	4252
Število pozitivnih napotenih za zdravljenje/število vseh napotenih za zdravljenje (%)	271/1418 (19,1 %)	49/250 (19,6 %)	35/348 (10,1 %)	22/137 (16,1 %)	377/2153 (17,5 %)
Število pozitivnih napotenih za preventivo/število vseh napotenih za preventivo (%)	227/1656 (13,7 %)	64/198 (32,3 %)	29/228 (12,7 %)	3/17 (17,6 %)	323/2099 (15,4 %)

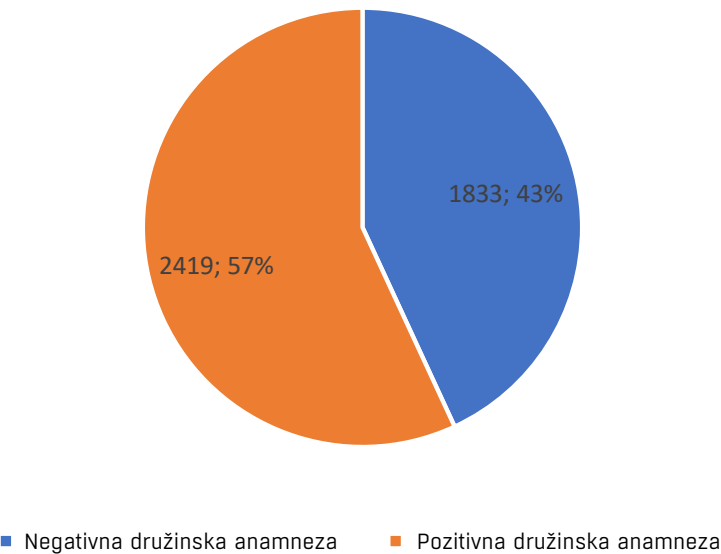
Tabela 6: Rezultati genetskih testiranj zarodnih PR/VPB pri vseh napotenih bolnikih glede na družinsko anamnezo in lokaciji raka, v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2024.

	Rak dojk	Rak jajčnikov	Rak prostate	Rak trebušne slinavke	Skupaj
Število napotenih	3074	448	576	154	4252
Število bolnikov s pozitivno družinsko anamnezo in odkrito vsaj eno PR/VPB / število vseh testiranih bolnikov s pozitivno družinsko anamnezo, (%)	355/1859, (19,1 %)	66/227, (29,1 %)	38/267, (14,2 %)	13/66, (19,7 %)	472/2419, (19,5 %)
Število bolnikov z negativno družinsko anamnezo in odkrito vsaj eno PR/VPB/ število vseh testiranih bolnikov z negativno družinsko anamnezo, (%)	143/1215, (11,8 %)	47/221, (21,3 %)	26/309, (8,4 %)	12/88, (13,6 %)	228/1833, (12,4 %)

Slika 2: Število napotenih bolnikov, glede na vrsto napotitve, po lokaciji raka, v obdobju od 1.1.2020 do 30.6.2024.



Slika 3: Delež napotenih bolnikov glede na družinsko anamnezo.



Med vsemi testiranimi bolniki z rakom dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke, ki so imeli pozitivno družinsko anamnezo je bilo 19,5 % (472/2419) bolnikov, ki so bili nosilci vsaj ene ali več zarodnih PR/VP. Največ nosilcev je bilo odkritih pri bolnicah z rakom jajčnikov 29,1 % (66/227) in najmanj nosilcev pri bolnikih z rakom prostate 14,2 % (38/267).

Med vsemi testiranimi bolniki z negativno družinsko anamnezo je bilo 12,4 % (228/1833) bolnikov, ki so bili nosilci vsaj ene ali več zarodnih PR/VP. Največ nosilcev je bilo odkritih pri bolnicah z rakom jajčnikov 21,3 % (47/221) in najmanj pri bolnikih z rakom prostate 8,4 % (26/309).

RAZPRAVA

Onkološko genetsko svetovanje in testiranje se na OIL izvaja že od leta 1999. V tem obdobju so se nenehno dograjevale tako indikacije za genetsko testiranje za zarodne PR/VP kot tudi metode molekularno genetskih preiskav za odkrivanje zarodnih PR/VP ob sumu na prisotnost dednega sindroma za raka. Prav tako se je čez leta povečevalo število posameznikov, ki so ustrezali merilom za genetsko testiranje. Skladno z napredkom so se ob upoštevanju mednarodnih priporočil posodabljele in prilagajale tudi klinične poti ter smernice za obravnavo oseb z dokazano zarodno PR/VP v genih, povezanih z večjo ogroženostjo za razvoj raka.

Pozitiven izvid genetskega testiranja za prisotnost zarodnih PR/VP, povezanih z večjo ogroženostjo za razvoj raka, ima vse večji pomen tudi za načrtovanje zdravljenja. Lep primer so zaviralci encimov poli(ADP-riboza)-polimeraz (PARP). Te učinkovine so v zadnjih letih korenito spremenile potek in izboljšale učinek zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov, ki so nosilke PR/VP v genih *BRCA1/BRCA2* (6). Uveljavljajo se tudi na področju zdravljenja raka prostate, trebušne slinavke in dojk. Že ob postavitvi diagnoze raka lahko genetski izvid pomembno vpliva tudi na načrtovanje operativnega zdravljenja. Obseg operacije se lahko prilagodi tako, da hkrati z zdravljenjem raka omogočijo tudi preprečevanje morebitne nove rakave bolezni. Rezultat genetskega testiranja je pomemben tudi za krvne sorodnike testiranih. Če je v določenem genu prisotna zarodna PR/VP, je možno odkrivanje nosilcev te okvare tudi med preostalimi sorodniki. Kar je izredno pomembno, saj zdravim nosilcem zarodnih okvar oblikujemo načrt spremljanja, jih napotimo na posebej prilagojene programe spremljanja za zgodnje odkrivanje rakave bolezni in tudi omogočimo operativne posege za potrebe preprečevanja pojava rakave bolezni (7,8).

V tej raziskavi smo analizirali trende napotovanja bolnikov z rakom, ki potrebujejo genetski izvid zarodnih PR/VP zaradi načrtovanja zdravljenja, izračunali smo razlike med starostjo bolnika ob postavitvi diagnoze in starostjo ob izvedbi genetskega testiranja ter ugotavljali pogostost odkrivanja zarodnih PR/VP glede na vrsto raka, vrsto napotitve in prisotnosti pozitivne in negativne družinske anamneze.

Starost ob diagnozi in testiranju zarodnih PR/VP

Starost bolnikov ob prvi diagnozi raka se je razlikovala glede na vrsto raka. Mediana starosti je bila pri raku dojk 48 let, pri raku jajčnikov 61 let, pri raku prostate 65 let in pri raku trebušne slinavke 61,5 leta. Te starostne razlike so predvsem posledica različnih vključitvenih meril za onkološko genetsko obravnavo, kjer je starostna meja ob diagnozi del vključitvenih meril za genetsko obravnavo prav pri raku dojk, pri drugih rakih, ki smo jih analizirali, pa je velikokrat že sama diagnoza dovolj, da bolnik ustreza merilom za testiranje za zarodne PR/VP. Analizirali smo povprečen čas od diagnoze prvega raka do testiranja, ki je

najkrajši pri bolnikih z rakom trebušne slinavke ($0,8 \pm 1,3$ leta), najdaljši pa pri bolnikih z rakom dojk ($5,3 \pm 7,8$ leta). Ta časovnica je razumljiva, saj imajo med analiziranimi bolniki ravno bolniki z rakom trebušne slinavke načeloma najslabšo prognozo in se zato s testiranjem zelo mudi. Pri bolnicah z rakom dojk je redkeje prisotna ta časovna omejitev, zato kliniki nekoliko kasneje napotijo pacientke, nekatere pa se same zaradi načrtovanja preventive v proces vključijo nekaj let po diagnozi.

Povprečen čas od genetskega testiranja do genetskega izvida zarodnih PR/VP je približno 30 koledarskih dni in se ne spreminja veliko glede na različne vrste diagnoz raka, kar je primerljivo s podatki iz tujine. Najkrajši interval od testiranja do izvida je pri raku trebušne slinavke ($26,7 \pm 11,5$ dneva), najdaljši pri raku dojk ($30,4 \pm 13,2$ dneva). Razlika je torej minimalna, kar nakazuje, da v laboratoriju molekularne diagnostike ni čakalne vrste za genetsko testiranje. Klinični genetik, ki napoti pacienta na genetsko testiranje pri nujnih obravnavah to označi na napotnici, tako da v laboratoriju molekularne diagnostike po dogovoru prednostno analizirajo poslani vzorec. Klinik, ki bo izvid upošteval pri načrtovanju zdravljenja, pa lahko v bolnišničnem informacijskem sistemu do izvida dostopa takoj.

Rezultati genetskega testiranja zarodnih PR/VP

Pri 700 pozitivnih bolnikih, ki so bili vključeni v analizo, je bilo skupaj dokazanih 715 zarodnih PR/VP, kar pomeni, da so bili nekateri bolniki nosilci dveh zarodnih PR/VP (dvojni heterozigoti). To še dodatno poudarja kompleksnost genetskih okvar v populacijah z večjo prevalenco določenih zarodnih PR/VP, kot je na primer slovenska (9).

Statistična analiza genetskih testiranj zarodnih PR/VP med letoma 2020 in polovico leta 2024 je pokazala pomembno stopnjo odkrivanja nosilcev zarodnih PR/VP tako pri bolnikih, napoteni zaradi načrtovanja zdravljenja, kot pri tistih, ki so bili napoteni zaradi preventive. Pri bolnicah z rakom jajčnikov je bil delež odkritih zarodnih PR/VP najvišji, saj je bilo pri napotitvah zaradi zdravljenja dokazanih 19,6 % nosilk vsaj ene zarodne PR/VP, pri napoteni zaradi načrtovanja preventive pa 32,3 %. Število napoteni bolnic z rakom jajčnikov zadnje čase upada, saj smo uvedli novo klinično pot, kjer so na genetsko testiranje za zarodne PR/VP napotene le tiste bolnice, ki imajo ali bremenilno družinsko anamnezo ali pa pomembno najdbo v tumorju (10,11). Za lažje razumevanje genetskih izvidov so na Oddelku za molekularno diagnostiko pripravili informacijsko knjižico za bolnike in njihove svojce, kjer si lahko bolj natančno preberejo več o samem testiranju in možnih rezultatih testiranja (12).

Stopnja odkrivanja zarodnih PR/VP pri bolnikih z rakom dojk je bila pri tistih, napoteni zaradi zdravljenja 19,1 %, pri tistih, napoteni zaradi načrtovanja preventive, pa 13,7. Zanimivo je, da je v letu 2023 število preventivnih napotitev skoraj izenačeno z napotitvami za načrtovanje zdravljenja (369 proti 370). Ti rezultati kažejo, da je vsako leto napoteni več bolnikov zaradi načrtovanja zdravljenja, kjer družinska anamneza ne igra več pomembne vloge pri indikacijah za testiranje.

Dokazane zarodne PR/VP so po frekvenci izstopale v genih *BRCA1* in *BRCA2*, zlasti pri bolnikih z rakom dojk in jajčnikov. Pri bolnikih z rakom dojk so bile zarodne PR/VP v genu *BRCA1* prisotne pri 37,4 % vseh nosilcev zarodnih PR/VP, medtem ko so bile pri bolnicah z rakom jajčnikov prisotne v 57,4 % primerov. Pri raku prostate pa so izstopale PR/VP v genu *BRCA2* (prisotne pri 35,8 % vseh nosilcev zarodnih PR/VP), ravno tako pri raku trebušne slinavke (prisotne pri 40 % vseh nosilcev zarodnih PR/VP).

Pomen družinske anamneze

Pri analizi prisotnosti zarodnih PR/VPR glede na družinsko anamnezo je bilo pri vseh bolnikih s pozitivno anamnezo dokazanih 19,5 % nosilcev PR/VPR, medtem ko je bilo pri vseh bolnikih z negativno družinsko anamnezo pozitivnih 12,4 %. To kaže na pomembno vlogo družinske anamneze pri oceni verjetnosti prisotnosti dednega sindroma. Kljub temu je velik delež nosilcev zarodnih PR/VPR tudi med bolniki z negativno družinsko anamnezo, kar kaže na to, da je smiselno genetsko testiranje omogočiti tudi pri bolnikih z določenimi diagnozami raka, ki sicer nimajo znane družinske anamneze raka, saj je stopnja odkrivanja lahko večja od 10 %.

ZAKLJUČEK

Na podlagi ugotovitev lahko zaključimo, da ima genetsko testiranje pomembno vlogo tako pri načrtovanju zdravljenja rakave bolezni kot pri preventivi drugih rakavih bolezni in možnosti kaskadnega testiranja krvnih sorodnikov. Pozitivna družinska anamneza povečuje verjetnost odkritja zarodne PR/VPR, vendar genetsko testiranje ostaja pomembno tudi za bolnike z rakom brez bremenilne družinske anamneze, saj so tudi med njimi prisotni nosilci zarodnih PR/VPR. Zato je pomembno, da v prihodnosti odločevalci zdravstvenih politik razmislijo o univerzalnem populacijskem genetskem testiranju določenih bolnikov z rakom, ne glede na družinsko anamnezo. Prav tako bi testiranje lahko v varnem okolju ponudili širši populaciji ali pa vsaj tistim, ki so za to zainteresirani.

LITERATURA

1. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [pridobljeno 09.10.2024]. Dostopno na: <http://www.slora.si/onkološko-genetsko-svetovanje-in-testiranje>.
2. Blatnik A, Krajc M. Kaj je dedni rak? Dedno pogojeni raki – genetsko svetovanje in testiranje. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020.
3. Clark NM, Roberts EA, Fedorenko C, Sun Q, Dubard-Gault M, Handford C, et al. Genetic Testing Among Patients with High-Risk Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(3):1312–1326. doi: 10.1245/s10434-022-12755-y.
4. Foulkes WD. The ten genes for breast (and ovarian) cancer susceptibility. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 May;18(5):259–260. doi: 10.1038/s41571-021-00491-3.
5. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;18(7):493–502. doi: 10.1038/s41575-021-00457-x.
6. Kamel D, Gray C, Walia JS, Kumar V. PARP Inhibitor Drugs in the Treatment of Breast, Ovarian, Prostate and Pancreatic Cancers: An Update of Clinical Trials. *Curr Drug Targets*. 2018;19(1):21–37. doi: 10.2174/1389450118666170711151518.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, version 3. 2024 [spletna stran na internetu] [pridobljeno 5. 10. 2024]. Dostopno na: <https://www.nccn.org/guidelines/>.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial, and Gastric, version 2. 2024 [spletna stran na internetu] [pridobljeno 5. 10. 2024]. Dostopno na: <https://www.nccn.org/guidelines/>.
9. Kotnik, U, Maver, A, Peterlin, B, Lovrecic, L. Assessment of pathogenic variation in gynecologic cancer genes in a national cohort. *Sci Rep*. 2023; 13(1):5307 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32397-8>.
10. Stegel, V, Blatnik, A, Škof, E, Dragoš Šetrajčič, V, Krajc, M, et al. Real-World Data on Detection of Germline and Somatic Pathogenic/Likely Pathogenic Variants in BRCA1/2 and Other Susceptibility Genes in Ovarian Cancer Patients Using Next Generation Sequencing. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1434 <https://doi.org/10.3390/cancers14061434>.
11. Klinična pot genetske obravnave bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarno peritonealnim seroznim karcinomom. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021 [pridobljeno 1. 10. 2024]. Dostopno na: <https://www.onko-i.si/klinicne-poti>.
12. Novaković S, Škerl P. Molekularna diagnostika v onkologiji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2022.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>