

SEKUNDARNE NAJDBE OB GENETSKEM TESTIRANJU BOLNIC IN BOLNIKOV Z RAKOM DOJK V OBDOBJU 2015-2024

Eva Avsec^{1,2}, Ana Blatnik^{1,2}, Simona Hotujec¹, Vida Stegel³, Mateja Krajc^{1,2}

¹ Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: eavsec@onko-i.si

Rezultati genetskega testiranja (GT) so za bolnike z rakom pomembni za načrtovanje zdravljenja in preventivnih ukrepov. Ob GT lahko odkrijemo patogene in verjetno patogene različice (P/VP) v genih, ki niso neposredno povezani z indikacijo za GT - imenujemo jih sekundarne najdbe (SN). V evropskem prostoru so strokovnjaki glede poročanja SN zadržani, Ameriško združenje za medicinsko genetiko in genomiko pa od leta 2013 redno objavlja posodobljen seznam genov, ki so pomembni za posameznika, in priporoča poročanje P/VP v teh genih ob vsakem GT. Praksa številnih laboratorijev in genetskih centrov v Evropi je poročanje SN, za katere je možno preventivno ukrepanje za preprečevanje in zmanjšanje tveganja za nastanek bolezni pri testiranih ali njihovih svojcih.

p1

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) od leta 2014 opravljamo GT za dedne predispozicije za nastanek tumorjev z uporabo večgenskega panela po metodi sekvenciranja naslednje generacije. Do leta 2019 je bil v uporabi panel Trusight Cancer (Illumina), ki je vseboval 94 genov, od leta 2019 naprej pa Trusight Hereditary Cancer (Illumina), ki vsebuje 113 genov, povezanih z do sedaj znanimi dednimi predispozicijami za nastanek raka. Po predtestnem genetskem svetovanju ob izpolnjenih merilih za GT specialist klinične genetike določi primarno indikacijo za GT in s tem izbere v naprej dogovorjen nabor preiskovanih genov. Največkrat pri bolnikih in bolnicah z rakom dojk tako opravimo GT za virtualni panel dednega raka dojk in/jajčnikov (panel HBOC – *angl. hereditary breast and ovarian cancer syndrome*), ki vključuje 19 genov: *ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53*. Zaradi specifičnosti tehnologije so v bioinformacijskih podatkih vidne tudi spremembe v drugih genih, ki so zajeti v uporabljenem panelu Trusight Cancer/Hereditary Cancer (Illumina). Pri posameznikih z rakom dojk brez druge indikacije za GT so vse odkrite P/VP v genih izven virtualnega panela HBOC t.i. SN. Kadar so za nosilce SN na voljo preventivni ukrepi v smislu preprečevanja in/ali zgodnjega odkrivanja raka, jih po predhodnem soglasju preiskovanca poročamo.

Namen naše raziskave je bil ugotoviti pogostnost in vrsto SN ob GT bolnic/bolnikov z rakom dojk s panelom HBOC.

V analizo smo vključili bolnice in bolnike z rakom dojk, ki so na OIL opravili GT s panelom HBOC v 10-letnem obdobju od leta 2015 do konca 2024. Pridobili smo njihove genetske izvide in relevantno medicinsko dokumentacijo ter določili število testiranih, pri katerih smo poročali SN.

Kriterije za vključitev v raziskavo je izpolnjevalo 5261 bolnic in bolnikov z rakom dojk. Pri 923 testiranih (17,5 %) je bil rezultat testa pozitiven. SN smo ugotovili pri 14 posameznikih (0,3 % vseh testiranih, 1,5 % vseh pozitivnih). Pri 3-eh bolnicah z rakom dojk smo ugotovili P/VP v genih *BLM, NTHL1* in *MSH3* v homozigotni obliki. Pri 9-ih bolnicah in 1 bolniku smo odkrili P/VP v genih *BAP1, CDC73, CDKN2A* (2x), *HOXB13* (3x), *FLCN, RET, SDHAF2*. Pri 1 bolnici je bila odkrita SN v genu *APC* v mozaični obliki.

Naša raziskava je pokazala, da lahko ob GT odkrijemo P/VP v genih, ki niso povezani z rakom dojk in ki jih glede na podatke o bolnikih in njihovih družinah nismo pričakovali. Ker so nekatere dedne predispozicije za raka izjemno redke, spekter rakov, ki se pojavljajo pri nosilcih, ni vedno jasno

opredeljen. Danes je znano, da je tveganje za nastanek raka dojk lahko povečano tudi v primeru P/VPR nekaterih genov, omenjenih v naši raziskavi (*BLM*, *NTHL1*), vendar teh genov nimamo v panelu HBOC. Zarodne P/VPR v genih *BAP1*, *CDKN2A* in *FLCN* dosedanje študije potencialno povezujejo s povišanim tveganjem za nastanek raka dojk, pri drugih (*APC*, *CDC73*, *HOXB13*, *RET*, *SDHAF2*) povezave vsaj zaenkrat ni. Nosilcem dednih predispozicij za nastanek tumorjev moramo vedno omogočiti informativno genetsko svetovanje, posebno pa to velja v primerih SN, ko so najdbe po GT nepričakovane.