

Predsimpltomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov

The uptake of presymptomatic genetic testing for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome

Babuder Barbara¹, Hotujec Simona¹, Blatnik Ana¹,
Strojnik Ksenija¹, Banjac Marta¹, Novaković Srdjan²,
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: doc. dr. sc., B. Mateja Krajc, dr. med.

E-mail: mkrajc@onko-i.si

Poslano / Received: 7.10.2021

Sprejeto / Accepted: 28.10.2021

doi:10.25670/oi2021-013on

IZVLEČEK

Izhodišče: Kaskadno testiranje je testiranje svojcev prvega dokazanega nosilca patogene različice/verjetno patogene različice (PR/VPR) določenega gena v družini. Uspešnost preventive rakavih bolezni v družini, v kateri je ugotovljena PR/VPR, je odvisna od identifikacije tistih krvnih sorodnikov, ki so prav tako nosilci družinske genetske okvare, pa sami še niso zboleli. Število krvnih sorodnikov iz družin z dednim sindromom za raka dojk in/ali jajčnikov (HBOC), ki se v sklopu obravnave na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) odločijo za predsimpltomatsko svetovanje in testiranje po novoodkriti PR/VPR v družini, je trenutno neznano.

Namen: Namen raziskave je bil ugotoviti število krvnih sorodnikov, ki so se odločili za predsimpltomatsko testiranje, ko je bila v družini dokazana PR/VPR v genu BRCA1 in/ali BRCA2, in analizirati njihove značilnosti.

Metode: Analizirali smo podatke, ki smo jih pridobili iz podatkovne zbirke Oddelka za onkološko klinično genetiko OIL med letoma 1999 in 2020, o testiranih in njihovih družinskih članih. Uporabili smo deskriptivne statistične metode.

Rezultati: Med 5158 napotenimi družinami s sumom na HBOC smo odkrili 785 BRCA1 in BRCA2 pozitivnih, kar pomeni 15,2 %. Od vseh 785 pozitivnih družin se pri 27 % (212/785) družin

za genetsko svetovanje še ni odločil nihče od svojcev. V družinah, kjer so se svojci odločili za posvet (573 družin), se jih je 79 % oglasilo v prvih 12 mesecih od razkritja pozitivnega rezultata prvemu testiranemu. V teh 573 družinah se je skupno 1731 oseb odločilo za predsimpltomatsko testiranje, od tega je bilo 80,3 % žensk. Povprečno število krvnih sorodnikov, ki so se med letoma 1999 in 2020 odločili za predsimpltomatsko svetovanje in testiranje, je dva (2,21) na družino. Če odštejemo družine, v katerih se ni javil nihče od svojcev, pa so se javili povprečno trije (3,02) svojci na družino, torej so poleg nosilca družine na posvet prišli vsaj še trije.

Zaključek: Kaskadno testiranje je uspešen način ugotavljanja nosilcev PR/VPR v družini in v populaciji. Trenutno je edini dokazano uspešen način, s katerim lahko zdravim, bolj ogroženim posameznikom omogočimo preventivne ukrepe preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka, s čimer dokazano podaljšujemo življenje. Možnost za odločitev o preventivnih ukrepih bi morali tako imeti vsi krvni sorodniki ob pozitivnem rezultatu prvega testiranja. Treba bo raziskati, zakaj se pri slabši tretjini pozitivnih družin ni javil noben družinski član in kako lahko še izboljšamo klinične poti, da bi povečali odziv svojcev.

Glavne besede: genetsko, kaskadno testiranje, dedni sindrom raka dojk in jajčnikov, HBOC, krvni sorodnik, BRCA 1, BRCA 2, gen, informiranje

ABSTRACT

Starting point: Cascade testing is the testing of relatives of the first proven carrier of a pathogenic variant / probable pathogenic variant (PR / VPR) of a particular gene in a family. The success of cancer prevention in a particular family where a PR / VPR is detected depends on the identification of those blood relatives, who are also carriers of the familial variant but have not yet developed cancer. The number of blood relatives from families with hereditary breast and / or ovarian cancer syndrome (HBOC), who decide to undergo presymptomatic counselling and testing for a newly discovered PR / VPR in their family at the Institute of Oncology Ljubljana (OIL), is currently unknown.

Aim: The aim of the study was to determine the number of blood relatives who opted for presymptomatic testing when a PR / VPR was detected in BRCA1 and / or BRCA2 genes in the family and to analyse their characteristics.

Methods: We analysed data on patients and their family members obtained from the database of the Cancer Genetics Clinic at the OIL, who underwent testing between 1999 and 2020. We used descriptive statistical methods.

Results: Among 5158 referred families tested for HBOC, 785 carriers of BRCA1 and BRCA2 were detected, representing 15.2%. In 27% of 785 positive families (212/785) no family members opted for cascade testing to date. In the families where relatives decided to consult our cancer genetics clinic (573 families), 79% of them came within the first twelve months from the disclosure of a positive result to the index case. In these 573 families, a total of 1731 people opted for presymptomatic testing, of which 80.3% were women. The average number of blood relatives, who opted for presymptomatic counseling and testing between 1999 and 2020 is 2.21 per family (index case excluded). If we exclude families in which none of the relatives came for an assessment, an average of 3.02 relatives per family opted for cascade testing.

Conclusion: Cascade testing is a good way to identify PR / VPR carriers in the family and in the population. At present, it is practically the only way to identify healthy at-risk individuals and offer them prevention and early detection of cancer, which have been proven to prolong lives. Thus, all blood relatives should be able to choose preventive measures when there is a proven cancer predisposition in the family. In the future, we have to investigate why almost one third of positive families opt out of cascade testing and how we may further improve clinical pathways to increase the genetic testing/counselling uptake.

Keywords: genetic, cascade testing, hereditary breast and ovarian cancer syndrome, HBOC, blood relative, BRCA1, BRCA2, gene

UVOD

Na Oddelku za onkološko klinično genetiko in Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) že 22 let obravnavamo osebe, za katere obstaja večja verjetnost, da so nosilci zarodnih okvar v genih, povezanih s sindromom dednega raka dojke in/ali jajčnikov (HBOC). Odkrivanje nosilcev okvar oziroma patogenih ali verjetno patogenih različic (PR/VPR) v teh genih ima velik pomen za zgodnje odkrivanje in preprečevanje raka dojke in/ali jajčnikov ter drugih vrst raka, ki se lahko pojavljajo v sklopu HBOC (na primer rak prostate, trebušne slinavke). V zadnjih letih je zaradi razvoja tarčnih zdravil genetski izvid lahko poleg preventivne pomemben tudi za načrtovanje sistemskega zdravljenja pri bolnikih z rakom (1, 2, 3).

Za HBOC so najpogostejše odgovorne PR/VPR v genih BRCA1 in BRCA2. V družinah, kjer se pojavlja rak dojke ali rak jajčnikov,

pa lahko zaznamo/dokažemo tudi PR/VPR v drugih genih, na primer: PALB2, CHEK2, ATM, RAD51C, RAD51D, BRIP1, TP53, PTEN, STK11, BARD1 in CDH1.

V družinah, kjer se deduje PR/VPR v genu BRCA1, več članic ene družine že pred 50. letom zbolijo za rakom dojke in/ali jajčnikov. Pri nosilcih PR/VPR je tako verjetnost, da bo oseba zbolela za rakom dojke do 80. leta starosti, okoli 72-odstotna (pri ženski brez mutacije okoli 10-odstotna), in za rakom jajčnikov okoli 44-odstotna (pri ženski brez PR/VPR 1- do 2-odstotna). Tudi pri nosilkah okvarjenega gena BRCA2 beležimo povečano zbolevanje za rakom dojke in jajčnikov. Ogroženost za raka dojke do 80. leta starosti je pri nosilkah PR/VPR v genu BRCA2 sicer nekoliko manjša kot pri BRCA1 in znaša okoli 69 %, prav tako je pri njih ogroženost za raka jajčnikov nekoliko manjša kot pri BRCA1, in sicer okoli 17-odstotna. PR/VPR v genu BRCA2 pa so obenem povezane s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojke in raka prostate pri moških. PR/VPR v genu BRCA2 so lahko povezane s povečano ogroženostjo za nastanek nekaterih drugih vrst raka, na primer raka trebušne slinavke (2). Glede na navedeno je zato izjemnega pomena odkriti vse tiste posameznike, ki so genetsko okvaro podedovali, in jim omogočiti vključitev v program preventivnih pregledov in ukrepov (tabela 1) (4).

Ženske nosilke PR/VPR imajo lahko preglede v presejalnih ambulantah na OIL, kjer lahko prav tako opravijo preventivne operacije po predhodni obravnavi ustreznega specialista in obravnavo pri kliničnem psihologu (5).

Tabela 1: Pregled preventivnih ukrepov pri nosilkah BRCA1/2.(4)

Možni preventivni ukrepi pri nosilkah okvar genov BRCA1/2	
•	samopregledovanje oz. pozornost na pojav sprememb v področju dojke
•	klinični pregled dojke vsakih 6 mesecev od 25. leta (priporočilo ni podprto z dokazi)
•	od 25. leta dalje: letni pregled dojke z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnem menstruacijskega ciklusa)
•	od 30. leta dalje: letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa
•	profilaktična mastektomija (z možnostjo rekonstrukcije)
•	profilaktična adnektomija med 35. – 40. letom (BRCA1 nosilke) ali 40. – 45. letom (BRCA2 nosilke)
•	do adnektomije je možno opravljati polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom in polletno določanje tumorskega markerja CA 125 (najbolje na 1.-10. dan menstruacijskega ciklusa), s pričetkom med 30. in 35. letom, oziroma 5-10 let prej, preden je za rakom jajčnikov zbolela najmlajša v družini (priporočilo ni podprto z dokazi)
•	ob obremenitvi z rakom trebušne slinavke v družini možna vključitev v program presejanja/zgodnjega odkrivanja raka trebušne slinavke (raziskovalno)
•	drugi preventivni ukrepi glede na najdeno okvaro
•	zdrav življenjski slog ter sodelovanje v populacijskih presejalnih programih za raka
•	možnost predkonceptijske genetske obravnave zaradi sicer majhne možnosti avtosomno recesivne dedne bolezni Fanconijeve anemije pri potomcih

Odkrivanje novih družin in posameznikov z genetskimi okvarami za dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov

Na genetski posvet in testiranje najprej povabimo tistega družinskega člana, pri katerem je verjetnost, da bomo našli zarodno genetsko okvaro, največja. Na onkološko genetski posvet je zato smiselno napotiti posameznike, ki izpolnjujejo merila, navedena v tabeli 2 (2,4).

Pomen kaskadnega genetskega testiranja pri odkrivanju nosilcev PR/VPR

Predsimptomatsko genetsko testiranje posameznikov iz družin, v katerih je potrjena prisotnost PR/VPR genov BRCA1/2, omogoča vsem, ki so okvaro podedovali, individualizirano presejanje in možnost preventivnih operacij (6, 7, 8, 9, 10).

Kaskadno testiranje, tj. testiranje družinskih članov, ko je enkrat v družini dokazana PR/VPR, je učinkovit način iskanja predsimptomatskih nosilcev dednih okvar, ki pomenijo visoko tveganje za razvoj raka. Tem posameznikom lahko ob prisotnosti družinske okvare/PR/VPR ponudimo možnost izvajanja preventive, bodisi s sledenjem oziroma presejanjem bodisi s preventivnimi operativnimi posegi, ki dokazano podaljšujejo življenje (11). Prav tako je pomembna izključitev PR/VPR pri družinskem članu, saj s tem zmanjšamo zaskrbljenost in nepotrebne zdravstvene posege. Vsem bližnjim krvnim sorodnikom nosilca PR/VPR, kot so starši, sorojenci in polnoletni otroci, lahko svetujemo, da opravijo genetsko svetovanje in testiranje. S testiranjem tako ugotovimo, ali so okvaro podedovali ali ne. Pri genih BRCA1/2 gre za avtosomno dominantno dedovanje in je verjetnost, da bo potomec podedoval okvaro od starša, 50-odstotna.

Kadar odkrijemo novo družino, v kateri se lahko deduje PR/VPR, je zelo pomembno, kako bo prvi testirani oziroma nosilec družine (*angl. proband, index case*) to informacijo posredoval svojim krvnim sorodnikom. Zakonodaja Republike Slovenije ne omogoča, da bi nosilec zdravstvene dejavnosti sam obveščal ali vzpostavil stik s sorodniki nosilca genetske okvare. Genetski svetovalec mora nosilcu PR/VPR pojasniti pomen te najdbe, kar je zelo pomembno tako zanj kot za njegove krvne sorodnike. Kakovost informacij, ki jih posameznik prejme na genetskem svetovanju, pomembno vpliva na njegovo odločitev o obveščanju svojcev. Moramo pa ob svetovanju upoštevati tudi možnost, da vsi posamezniki ne želijo deliti svojega izvida drugim članom družine in se nekateri sorodniki za testiranje ne bodo odločili, tudi če za izvid izvejo (12).

Namen naše raziskave je bil oceniti povprečno število krvnih sorodnikov, ki so se odločili za predsimptomatsko genetsko svetovanje in testiranje za novoodkrita PR/VPR v genih BRCA1/2 pri prvem testiranem v družini, in analizirati njihove značilnosti (spol, povprečna starost, prisotnost diagnoz raka, čas do odločitve za posvet in test).

Metode

Retrospektivno analizo podatkov o posameznikih, ki smo jih na OIL testirali ob sumu na HBOC med letoma 1999 in 2020, smo opravili iz podatkovne zbirke Oddelka za onkološko klinično genetiko na OIL. Za analizo podatkov smo uporabili program MS Excel in deskriptivne statistične metode.

Raziskavo sta odobrili Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav OIL in Etična komisija OIL (ERIDNPVO-0025/2020).

Tabela 2: Merila napotovanja na genetski posvet ob sumu na dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov.(2)

Onkološki bolniki - zadostuje eno od spodnjih meril:	Na posvet je smiselno napotiti tudi zdravo osebo (še posebej, če so vsi zboleli za rakom že pokojni), ki ima v družini:
posameznik z znano mutacijo v družini;	• dokazano znano patogeno/verjetno patogeno različico
bolnica z rakom dojke, ki je zbolela pred 45. letom starosti	• sorodnico z rakom dojke pred 45 letom starosti v prvem kolenu
bolnica s trojno negativnim rakom dojke v katerikoli starosti	• sorodnika moškega spola z rakom dojke v prvem kolenu
bolnica z epitelijskim rakom jajčnikov ali jajcevodov ali primarnim peritonealnim seroznim karcinomom	• s sorodnico z rakom jajčnikov v prvem ali drugem kolenu
moški z rakom dojke	• s sorodnico v prvem kolenu z dvojnimi rakom dojke, vsaj enim pred 50 letom starosti
bolnica z dvojnimi rakom dojke	• dve sorodnici po isti krvni veji z rakom dojke in/ ali jajčnikom v prvem ali drugem kolenu, vsaj ena zbolela za rakom dojke pred 50 letom starosti.
bolnica z rakom dojke, ki ima pozitivno družinsko anamnezo raka dojke, jajčnikov, pankreasa in /ali raka prostate	
bolnica z rakom dojke, ki ima osebno ali družinsko anamnezo sarkoma mehkih tkiv, osteosarkom, primarni tu CŽS, ali adrenokortikalni karcinom pred 46 letom starosti	
bolnica z rakom dojke, ki ima znake neurofibromatoze tipa 1 (ima kožne madeže barve bele kave, optični gliom, Lischeve noduse, kožne neurofibrome...)	
bolnica z osebno anamnezo raka endometrija in raka ščitnice in /ali makrocefalijo (>58cm) in ali multiple gastrointestinalne hamartrome in/ ali prisotne dermatološke posebnosti	
bolnica/bolnik z rakom, kjer je v tumorju ugotovljena patogeneza različica, ki bi lahko bila zarodna	

Rezultati

Opis vzorca

Med letoma 1999 in 2020 smo na OIL med 5158 testiranimi družinami za HBOC identificirali skupno 785 BRCA1 in BRCA2 pozitivnih družin, kar pomeni 15,2 % vseh testiranih družin.

BRCA1 PR/VPR smo dokazali pri 528 družinah (67,3 %), BRCA2 pri 252 družinah (32,1 %), pri petih družinah (0,6 %) pa smo dokazali patogeno različico tako BRCA1 kot BRCA2.

Vseh obravnavanih članov v 785 družinah s PR/VPR v genih BRCA1 in BRCA2 je bilo 2516, med katerimi je bilo 2144 žensk in 372 moških. Povprečno so bili na družino obravnavani trije družinski člani (3,21). Med vsemi obravnavanimi smo 2460 oseb (97,8 %) genetsko testirali, 56 posameznikov (2,2 %) se za test po posvetu ni odločilo ali pa niso ustrezali kriterijem za testiranje.

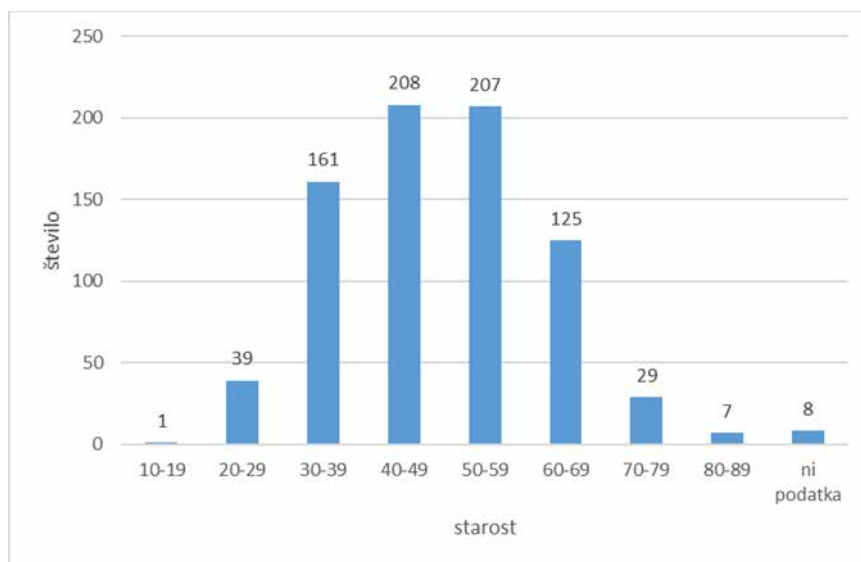
Od vseh 785 pozitivnih družin se pri 212 družinah (27 %) ni javil na posvet še nihče od svojcev, pri preostalih 573 (73 %) pa se je javil vsaj en družinski član.

Nosilci družine in njihove lastnosti (število, spol, povprečna starost, onkološke diagnoze)

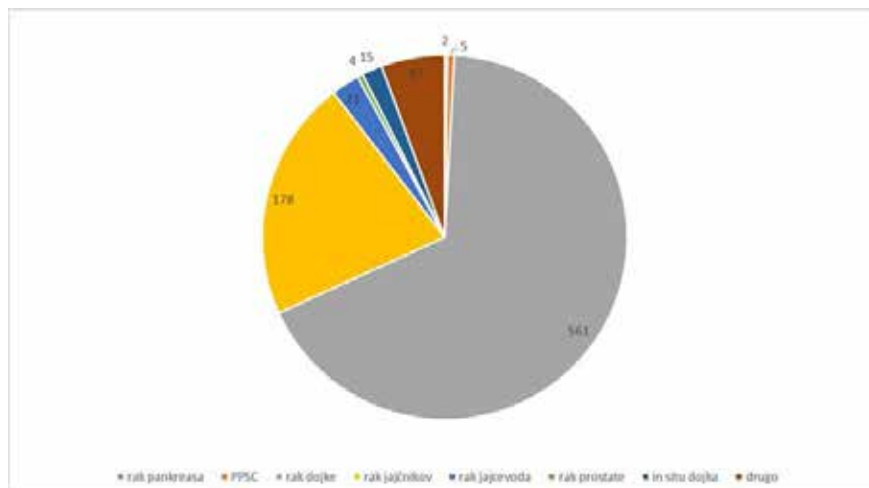
Nosilec družine je prvi testirani član družine, pri katerem smo diagnosticirali PR/VPR. Med 785 nosilci je bilo 753 žensk in 32 moških. Povprečna starost nosilcev ob testiranju je bila 48,8 leta (najmlajši 16, najstarejši 85) (slika 1).

Med nosilci je imelo 642 oseb 833 onkoloških diagnoz. Med njimi je bilo največ oseb z rakom dojk (452), od tega jih je 96 za rakom dojk zbolelo dvakrat in 13 oseb trikrat. Povprečna starost ob diagnozi raka dojk je bila 43,9 leta. 160 nosilcev je imelo dve onkološki bolezni, 30 je imelo tri onkološke bolezni, en nosilec pa je imel štiri onkološke bolezni. Porazdelitev onkoloških diagnoz pri nosilcih družin prikazuje slika 2.

Slika 1: Starostna struktura nosilcev ob testiranju.



Slika 2: Nosilci BRCA1/2 pozitivnih družin glede na onkološke diagnoze.



Sorodniki, ki so se udeležili posveta po razkritju PR/VPRI pri prvem članu družine, in njihove lastnosti (število, spol, povprečna starost, onkološke diagnoze)

V 573 družinah, kjer so se sorodniki odločili za posvet, se jih je skupno posveta udeležilo 1731, od tega več kot tri četrtine žensk (80,3 %).

Povprečno sta se na posvet javila dva sorodnika (2,21), če ne štejemo nosilca družine (1731 iz skupno 785 družin). Če bi upoštevali le družine, pri katerih se je vsaj eden izmed sorodnikov odločil za genetsko obravnavo (teh je bilo 573), pa so prišli na test za znano PR/VPRI povprečno trije krvni sorodniki (3,02) v povprečni starosti 44 let.

Kot je razvidno s slike 3, se je največ oseb javilo v starostni skupini od 30 do 39 let (27,7 %) in v starostni skupini od 40 do 49 (20,8 %).

Starostna skupina oseb, ki so nosilci PR/VPRI genov BRCA1/BRCA2 in še ne potrebujejo aktivnega spremljanja, je pri ženskah do 25 let in pri moških do 35 let. Ne glede na to se je svetovanja v tej starostni skupini udeležilo 157 žensk in 100 moških.

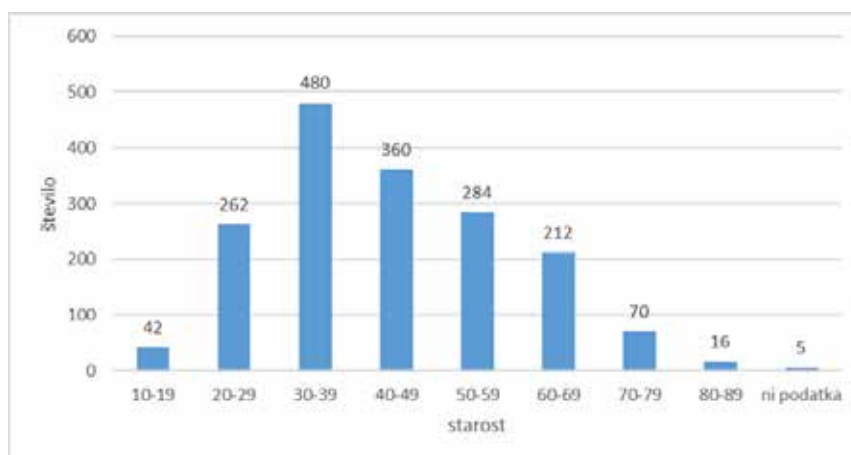
Časovno obdobje od odkritja prvega nosilca PR/VPRI v družini do testiranja preostalih krvnih sorodnikov

Časovno obdobje, znotraj katerega je prvi krvni sorodnik opravil genetsko testiranje po odkritju prvega nosilca PR/VPRI v družini, je povprečno 12,5 meseca (0 mesecev do 196 mesecev).

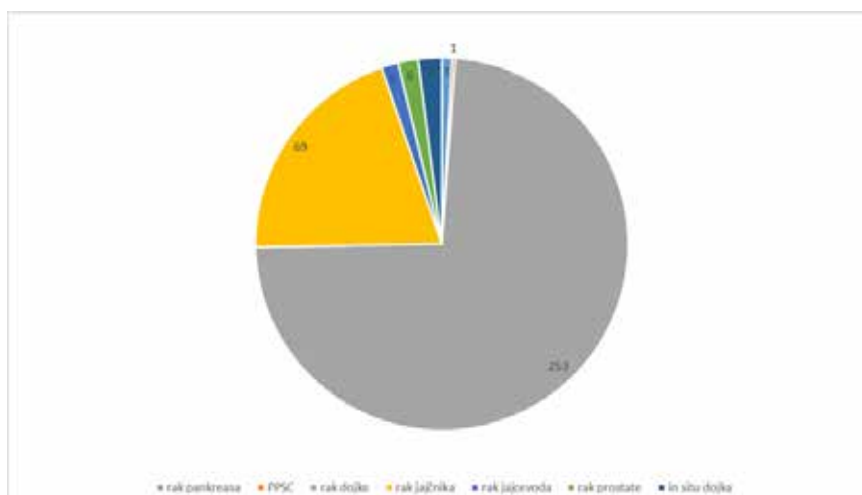
Od skupno 573 obravnavanih sorodnikov se je v 12 mesecih oglasilo 451 posameznikov, kar je 79 % vseh. 117 (20 %) sorodnikov se je za posvet odločilo v časovnem obdobju, ki presega 12 mesecev, za 5 (1 %) oseb nimamo podatka o datumu obiska. Povprečno število mesecev za obravnavo vseh 1731 oseb po diagnozi PR/VPRI prvega testiranega v družini je 30,6 meseca (od 0 mesecev do 232 mesecev).

Od 1731 sorodnikov, ki so se javili na genetsko svetovanje po predaji rezultata nosilcu družine, jih je 344 (19,9 %) imelo vsaj eno onkološko bolezen. Slika 4 prikazuje število onkoloških bolezni, povezanih s HBOC, pri sorodnikih nosilcev družine.

Slika 3: Starostna struktura posameznikov, ki so se odločili za posvet po diagnozi BRCA1/2 PR/VPRI pri nosilcu družine.



Slika 4: Sorodniki nosilcev, ki so prišli na genetski posvet glede na diagnozo.



Razprava

Naša raziskava je proučevala odločitve za kaskadno genetsko testiranje pri družinah s HBOC na OIL in značilnosti obravnavanih posameznikov teh družin. Od 1999 do 2020 smo obravnavali 5158 družin in med njimi odkrili 758 nosilcev PR/VPR v genih BRCA1/2.

Z raziskavo smo želeli analizirati uspešnost kaskadnega testiranja sorodnikov iz družin, v katerih je bila odkrita PR/VPR v genih BRCA1/2. Ko je v določeni družini odkrita PR/VPR, ki ogroža za raka, je namreč zelo pomembno, da ta informacija pride do sorodnikov. Samo tako imajo priložnost, da lahko tudi oni odločajo o genetskem testiranju in posledično možnih preventivnih ukrepih, ki dokazano podaljšujejo življenje (6, 7, 8, 9, 10, 13). Zdravi sorodniki lahko sicer tudi na lastno pobudo stopijo v stik z genetskimi ambulantami in opravijo genetsko testiranje, če pri njih obstaja dovolj velika verjetnost, da so nosilci genetske okvare. Navadno pa na to možnost niti ne pomislijo. Zato je bilo opravljenih že veliko raziskav, kako bi v populaciji zajeli vse tiste, ki so nosilci genetskih okvar in so posledično upravičeni do presejalnih pregledov in preventivnih operacij.

V Sloveniji je identifikacija novih nosilcev PR/VPR možna prek obveščanja že testiranih sorodnikov, pri katerih je ugotovljena PR/VPR. V tujini pa so raziskovali tudi možnost univerzalnega populacijskega genetskega presejanja, torej presejanja vseh v populaciji, ne glede na to, ali je v posameznikovi družini kdo zbolel za rakom ali ne. Kljub raziskovalnim naporom pa za zdaj ostaja to področje še zelo neraziskano in nedorečeno (12, 14, 15, 16, 17, 18). Genetskega presejanja vsaj za zdaj na populacijski ravni ne ponujajo nikjer, čeprav raziskave, ki so bile opravljene o tem, govorijo v korist tovrstnemu testiranju. Nekatere raziskave so se posvetile možnosti univerzalnega testiranja za vse bolnike z rakom (na primer bolnike z rakom dojke, jajčnikov, debelega črevesa), prek katerih bi testiranje ponudili zdravim svojcem. Druge so proučevale populacije, pri katerih je opisana prisotnost tako imenovanih founder mutacij. Taka populacija so na primer Judje Aškenazi, ki imajo desetkrat večjo prevalenco mutacij BRCA kot druge populacije (19, 20). Nekatere raziskave kažejo, da je testiranje okvare v visoko penetrantnih genih, kot so BRCA1 in BRCA2 (ob okvari ogrožata za sindrom dednega raka dojke in/ali jajčnikov) ter MLH1 in MSH2 (gena, ki ob okvari ogrožata za sindrom Lynch), vzdržno tudi z vidika stroškov in učinkovitosti (14, 15, 16, 17, 18).

V naši raziskavi smo ugotovili, da je bila ob sumu na HBOC stopnja detekcije PR/VPR v genih BRCA1/2 pri naših pacientih 15,2 % in je skladna s tem, kar so predhodno poročali v drugih raziskavah (21, 22, 23, 24, 25).

Nekaj več kot dve tretjini vseh družin z BRCA1/2 (67,3 %) beležimo v Sloveniji na račun gena BRCA1. Podobno razmerje med BRCA1/2 beležijo tudi v drugih evropskih državah, razen v Veliki Britaniji in nekaterih skandinavskih državah, kjer je to razmerje obrnjeno in kjer je večja prevalenca nosilcev gena BRCA2 (26).

Po podatkih iz literature je odločitev za kaskadno testiranje razmeroma malo in se delež tistih, ki se zanj odločijo, giblje med 15 % in 50 % vseh ustreznih (12). Stopnja kaskadnega testiranja je tesno povezana z načinom komunikacije in znanjem družinskega člana, ki razkrije to informacijo (12). Naša raziskava je pokazala, da pri 212 (27 %) od 785 družin nihče od krvnih sorodnikov ni prišel na predsimptomatsko genetsko testiranje. Razlogov za to žal ne poznamo. Možno je, da prvi testirani v teh družinah sorodnikov niso želeli obvestiti ali pa so sorodniki testiranje opravili v drugi zdravstveni ustanovi. Možno je tudi, da sorodniki sami niso želeli priti, čeprav jim je bila informacija predana. Glede

na možno slabo napoved določenih diagnoz pri nosilcih obstaja tudi možnost, da so nekateri umrli, preden so imeli možnost o rezultatu testiranja govoriti s sorodniki. Obenem je treba upoštevati specifične posamičnih družin – v nekaterih primerih namreč ni primernih kandidatov za kaskadno testiranje (so še premladi, posvojeni). Vzroke neodzivnosti svojcev bi bilo v prihodnosti smiselno natančneje raziskati.

V družinah, v katerih so se svojci odločili za kaskadno testiranje, so v Sloveniji na posvet v povprečju prišli vsaj trije, kar je podobno, kot so opisovali v drugih raziskavah. V študiji, ki jo je opravil Finlay s sodelavci, ugotavljajo, da je v njihovi kohorti 115 pacientov s patogeno različico BRCA1/2 77 % vsaj enega krvnega sorodnika obvestilo o svojem rezultatu genetskega testiranja, a se je samo polovica vseh obveščenih odločila za genetsko testiranje (27). V drugih raziskavah ocenjujejo, da se samo 9 % krvnih sorodnikov odzove vabilu za genetsko testiranje (28). V družinah, za katere zdravniki pripravijo informativno gradivo, v katerem pojasnijo tveganje in priporočila, povezana z zarodno PR/VPR, in ga sorodnikom posredujejo ali neposredno ali po nosilcu genetske okvare, se stopnja kaskadnega genetskega testiranja skoraj podvoji (28). Nekatere raziskave poročajo, da je pogostost kaskadnega testiranja tudi za 50 % večja, če s sorodniki stopijo v stik zdravniki, ki so obravnavali prvega testiranega (12). Caswell-Jin in sodelavci so uporabili spletno mesto, ki je nosilec genetske okvare dovoljevalo vabljenje sorodnikov v prvem kolenu na genetsko svetovanje prek elektronske pošte. Genetsko svetovanje prek računalniške povezave pred testiranjem, ki je bilo ponujeno družinskim članom, je v tej študiji dvignilo stopnjo kaskadnega testiranja na 47 % (29). Več aktivnih strategij za doseganje te kritične ciljne skupine krvnih sorodnikov bi bilo treba raziskati in ponuditi tudi pri nas. Stopnja kaskadnega genetskega testiranja je še vedno razmeroma nizka tako pri nas kot v tujini. V naši analizi prav tako nismo proučevali, kakšen odstotek vseh ustreznih v družini se je javil na posvet, kar bo treba raziskati v prihodnjih študijah.

Brez jasne informacije se posameznik ne more informirano odločiti o predsimptomatskem testiranju in preventivnih ukrepih. Ravno zato potekajo razprave, da bi bili zdravstveni delavci tisti, ki bi prenesli informacijo o genetski okvari v družini ogroženim sorodnikom (30). Jacobs s sodelavci je ugotovil, da so sorodniki, ki so jih informirali prvi testirani, imeli veliko manj pravih in natančnih informacij, kot pa tisti, ki so jih informirali zdravstveni delavci z znanjem genetike (30, 31).

Na predsimptomatsko testiranje za HBOC bi morale vplivati premišljene odločitve. Podobno kot v tujih centrih se je tudi pri nas za posvet odločilo mnogo več žensk (80,3 %) kot moških. To lahko povezujemo s tem, da je rak dojke med najpogostejšimi rakavimi obolenji pri ženskah, njegova pojavnost pa se še naprej večja.

V 12 mesecih od razkritja prvega nosilca PR/VPR je opravilo genetsko testiranje več kot polovica krvnih sorodnikov (79 %), kar so raziskovali tudi v tujini in dobili podobne rezultate (6, 27). V raziskavi Griffina na primer opisujejo, da nosilci razkrijejo izvid v pol leta v 80 %, testiranja pa se udeleži 30–40 % tistih, ki so jih sorodniki obvestili (28).

Za kaskadno genetsko svetovanje na OIL se je odločilo 157 žensk, starih do 25 let, in 100 moških, starih do 35 let. To je skupina oseb, ki še ne potrebujejo aktivnega spremljanja. Omenjeni podatek nakazuje, da se mladi želijo informirati, želijo vedeti za svoj izvid, pravočasno ukrepati in nadzorovati svoje zdravstveno stanje. Zanimanje mladih kaže, da se je tej skupini treba približati na njim všečen način.

Zaključek

Ugotovili smo, da se pri 27 % novoodkritih družin ni javil nihče od krvnih sorodnikov. Nekateri nosilci genetskih okvar na BRCA1/2 torej ne prenesajo informacije o možnosti kaskadnega predsimptomatskega testiranja svojim krvnim sorodnikom oziroma se ti na vabilo ne odzovejo. Tako se izgubi možnost preprečevanja raka, presejanja in zgodnjega odkrivanja raka za vse tiste krvne sorodnike, ki bi ob pozitivnem testu imeli možnost odločanja o preventivnih ukrepih. V prihodnje moramo raziskati vzroke za take odločitve in prilagoditi klinične poti tako, da bo odziv svojcev večji in da bodo lahko informirano odločali o preventivnih ukrepih, ki dokazano podaljšujejo življenje pri nosilcih genetskih okvar BRCA1/2.

LITERATURA

1. Onkološki inštitut Ljubljana, Genetsko svetovanje [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 21.04.2021 spletne strani https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje.
2. Krajc M, Novaković S, Žgajnar J, Blatnik A, Škof E, Vrečar A, et al. Dedni rak dojke in/ali jajčnikov: ambulantna za onkološko genetsko svetovanje. 2. dop. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2017.
3. Onkološki inštitut Ljubljana, Molekularna diagnostika [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 21.04.2021 spletne strani https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/diagnosticna_dejavnost/oddelek_za_molekularno_diagnostiko
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer version 1. 2022. Pridobljeno s spletne strani <https://www.nccn.org/guidelines/>.
5. Krajc M, Blatnik A. Dedni dejavniki, povezani z rakom dojke. V: Duratović Konjević A, Borštnar S, urednik. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje za senologijo SZD, 2019:100-06.
6. Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 727: Cascade Testing: Testing Women for Known Hereditary Genetic Mutations Associated With Cancer. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):e31-e34. doi: 10.1097/AOG.0000000000002457.
7. Beard VK, Bedard AC, Nuk J, Lee PWC, Hong Q, Bedard JEJ et al. Genetic testing in families with hereditary colorectal cancer in British Columbia and Yukon: a retrospective cross-sectional analysis. *CMAJ Open.* 2020 Oct 19;8(4):E637-E642. doi: 10.9778/cmajo.20190167.
8. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, Rhodes D, Wick M, Okuno S et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol.* 2021 Feb 1;7(2):230-237. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6252. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2021 Feb 1;7(2):312.
9. Srinivasan S, Won NY, Dotson WD, Wright ST, Roberts MC. Barriers and facilitators for cascade testing in genetic conditions: a systematic review. *Eur J Hum Genet.* 2020 Dec;28(12):1631-1644. doi: 10.1038/s41431-020-00725-5. Epub 2020 Sep 18.
10. Jeong GW, Shin W, Lee DO, Seo SS, Kang S, Park SY et al. Uptake of Family-Specific Mutation Genetic Testing Among Relatives of Patients with Ovarian Cancer with BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Cancer Res Treat.* 2021 Jan;53(1):207-211. doi: 10.4143/crt.2020.364.
11. Kurian AW, Katz SJ. Emerging Opportunity of Cascade Genetic Testing for Population-Wide Cancer Prevention and Control. *J Clin Oncol.* 2020 May 1;38(13):1371-1374. doi: 10.1200/JCO.20.00140.
12. Garcia C, Sullivan MW, Lothamer H, Harrison KM, Chatfield L, Thomas MH et al. Mechanisms to increase cascade testing in hereditary breast and ovarian cancer: Impact of introducing standardized communication aids into genetic counseling. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Sep;46(9):1835-1841. doi: 10.1111/jog.14366.
13. Offit K, Tkachuk KA, Stadler ZK, Walsh MF, Diaz-Zabala H, Levin JD et al. Cascading After Peridiagnostic Cancer Genetic Testing: An Alternative to Population-Based Screening. *J Clin Oncol.* 2020 May 1;38(13):1398-1408. doi: 10.1200/JCO.19.02010.
14. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet.* 2018;50(9):1212-1218. doi: 10.1038/s41588-018-0202-0.
15. Evans O, Gaba F, Manchanda R. Population-based genetic testing for Women's cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;65:139-153. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.007.
16. Hoogerbrugge N, Jongmans M. Finding all BRCA pathogenic mutation carriers: best practice models. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:S19-26. doi: 10.1038/ejhg.2016.95.
17. Manchanda R, Patel S, Gordeev VS, Antoniou AC, Smith S, Lee A et al. Cost-effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(7):714-725. doi: 10.1093/jnci/djx265.
18. Melas M, Subbiah S, Saadat S, Rajurkar S, McDonnell KJ. The Community Oncology and Academic Medical Center Alliance in the Age of Precision Medicine: Cancer Genetics and Genomics Considerations. *J Clin Med.* 2020;9(7):2125. doi: 10.3390/jcm9072125.
19. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet.* 1996 Oct;14(2):185-7. doi: 10.1038/ng1096-185.
20. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 15;20(6):1480-90. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1480.
21. Verhoog LC, van den Ouweland AM, Berns E, van Veghel-Plandsoen MM, van Staveren IL, Wagner A et al. Large regional differences in the frequency of distinct BRCA1/BRCA2 mutations in 517 Dutch breast and/or ovarian cancer families. *Eur J Cancer.* 2001 Nov;37(16):2082-90. doi: 10.1016/s0959-8049(01)00244-1.
22. Giannini G, Capalbo C, Ristori E, Ricevuto E, Sidoni T, Buffone A et al. Novel BRCA1 and BRCA2 germline mutations and assessment of mutation spectrum and prevalence in Italian breast and/or ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Nov;100(1):83-91. doi: 10.1007/s10549-006-9225-9.
23. Ottini L, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Ceccarelli K et al. BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy.

- Breast Cancer Res Treat. 2009 Aug;116(3):577-86. doi: 10.1007/s10549-008-0194-z.
24. de la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Perez-Segura P et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing. *Int J Cancer*. 2002 Feb 1;97(4):466-71. doi: 10.1002/ijc.1627.
 25. Meindl A; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int J Cancer*. 2002 Feb 1;97(4):472-80. doi: 10.1002/ijc.1626.
 26. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat*. 2018 May;39(5):593-620. doi: 10.1002/humu.23406.
 27. Finlay E, Stopfer JE, Burlingame E, Evans KG, Nathanson KL, Weber BL et al. Factors determining dissemination of results and uptake of genetic testing in families with known BRCA1/2 mutations. *Genet Test*. 2008 Mar;12(1):81-91. doi: 10.1089/gte.2007.0037.
 28. Griffin NE, Buchanan TR, Smith SH, Leon AA, Meyer MF, Liu J et al. Low rates of cascade genetic testing among families with hereditary gynecologic cancer: An opportunity to improve cancer prevention. *Gynecol Oncol*. 2020 Jan;156(1):140-146. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.11.005.
 29. Caswell-Jin JL, Zimmer AD, Stedden W, Kingham KE, Zhou AY, Kurian AW. Cascade Genetic Testing of Relatives for Hereditary Cancer Risk: Results of an Online Initiative. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Jan 1;111(1):95-98. doi: 10.1093/jnci/djy147.
 30. Grill K, Rosén A. Healthcare professionals' responsibility for informing relatives at risk of hereditary disease. *J Med Ethics*. 2020 Nov 27;medethics-2020-106236. doi: 10.1136/medethics-2020-106236.
 31. Jacobs C, Dancyger C, Smith JA, Michie S. Accuracy of recall of information about a cancer-predisposing BRCA1/2 gene mutation among patients and relatives. *Eur J Hum Genet*. 2015 Feb;23(2):147-51. doi: 10.1038/ejhg.2014.84.

© 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/>