

KLINIČNA GENETIKA IN RAK DOJK

Mateja Krajc, Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko

Povzetek

V primeru dedovanja visoko penetrantnih zarodnih patogenih različic (PR) v določenih genih se lahko močno poveča ogroženost, da bo posameznik zbolel za rakom. Prepoznavanje nosilcev zarodnih okvar je zato zelo pomembno. Vključimo jih lahko namreč v učinkovite presejalne programe za visoko ogrožene.

Že leta 1999 smo se na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) tega zavedali in tako kmalu po odkritju prvih genov, ki jih povezujemo z večjo ogroženostjo za raka dojk, genov *BRCA1* in *BRCA2*, omogočili slovenskim družinam genetsko svetovanje in testiranje po najvišjih možnih standardih kakovosti. V sklopu multidisciplinarne obravnave smo tako v 23 letih dejavnosti genetski posvet in test omogočili več kot 11.000 posameznikom, največ, več kot 90 % vseh, prav s področja dednega raka dojk in jajčnikov. Dejavnost smo razširili tudi na druge dedne sindrome za raka in se umestili v sam evropski vrh kot evropski referenčni center za redke bolezni – v mrežo za dedne rake. Od 2019 vodimo državni register testiranih, obremenjenih z dednim rakom, in naše bolnike vključujemo v domače in mednarodne raziskave. Nenehno preverjamo in optimiziramo kakovost dela in s tem skrbimo za varno obravnavo bolnikov.

Dedni dejavniki, povezani z rakom dojk

Najpomembnejša nevarnostna dejavnika za razvoj raka dojk sta starost ženske in družinska anamneza. Pri določenih bolnicah z rakom dojk namreč lahko zasledimo obremenilno družinsko anamnezo, kjer bolnice navajajo več sorodnikov v več generacijah, ki so prav tako zboleli za rakom dojk. Že dolgo časa vemo, da so zdrave ženske, ki imajo sorodnico z rakom dojk, lahko bolj ogrožene, da bodo tudi same zbolele za tem rakom.

Kmalu po odkritju genov *BRCA1* in *BRCA2* leta 1994 in 1995 je bilo jasno, da je smiselno tistim družinam, kjer se rak pojavlja bolj pogosto, ponuditi genetski test. Nastanek tako imenovanega »dednega raka dojk« torej največkrat povezujemo z dedovanjem PR genov *BRCA1* in *BRCA2*. Poimenovana sta po angleški kratici za raka dojk (ang. BReast CAncer). Za dednega raka dojk pa so lahko odgovorne tudi PR v drugih genih, npr. *CHEK2*, *ATM* in *PALB2*, katerih okvare so povezane z zmerno do veliko ogroženostjo raka dojk. Nosilke PR v teh in nekaterih drugih genih so približno 2- do 3-krat bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojk, kot ženske, ki teh okvar/PR nimajo. Poleg že omenjenih genov so spremembe v genih, ki so značilne za različne dedne sindrome (npr.

TP53, STK11, PTEN, CDH1, NF1), prav tako povezane z občutno večjo ogroženostjo za pojav raka dojk. Nosilci okvar v teh genih pogosteje zbolevajo še za nekaterimi drugimi raki, vezanimi na omenjene dedne sindrome.

Poligensko dedovanje pri raku dojk

Zadnja leta so velike pozornosti deležne raziskave dednih dejavnikov, ki so vsak zase povezani z le rahlo povečano verjetnostjo za razvoj bolezni. Slaba petina rakov dojk naj bi bila povezana s tako imenovanim večgenskim (poligenskim) dedovanjem različnih dednih dejavnikov. Rečemo jim tudi polimorfizmi posameznih nukleotidov (SNP). Vsak tak polimorfizem je povezan z blago povečano ogroženostjo za raka dojk. Ob dedovanju kombinacije več teh blago ogrožajočih dejavnikov, pa se lahko ogroženost za raka dojk posameznice pomembno poveča. V bližnji prihodnosti bodo na voljo genetska testiranja za tovrstne genetske okvare, ki nam bodo omogočila bolj natančno oceno ogroženosti za raka dojk.

Zgodovina genetskega svetovanja in testiranja na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Že leta 1999 smo pričeli sodelovati z laboratorijem v Bruslju (Vrije Universiteit Brussel) in tako omogočili brezplačna genetska testiranja slovenskim bolnicam z rakom dojk in njihovim svojcem. Na začetku je potekalo vključevanje družin zelo počasi, bilo je le nekaj družin, ki so bile ustrezne za test in ki jih je sodelovanje v raziskavi tudi zanimalo. Samo sedem družin se je odzvalo v prvem letu, zato smo skušali dodatno prek ambulate za bolezni dojk iskati družine, ki so ustrezale kriterijem za testiranje. Zanimivo je, da smo ravno pri teh prvih družinah odkrili PR na genu BRCA2, ki se specifično pojavlja prav v slovenski populaciji, t. i. founder mutacijo.

Leta 2008 je bila na Zdravstvenem svetu potrjena dejavnost onkološkega genetskega svetovanja in testiranja in je od takrat financirana kot redna dejavnost OI. Multidisciplinarni tim je sprva opravljal genetsko obravnavo pri dednem raku dojk, jajčnikov, melanomu, kasneje pa še pri raku debelega črevesa, črevesni polipozii in ostalih bolj redkih dednih sindromih za raka.

Multidisciplinarnost

Dejavnost od začetka vključuje multidisciplinarni pristop k obravnavi bolnikov, kar zagotavlja primerno in kakovostno obravnavo bolnikov. Naše strokovno delo na tem področju smo zaokrožili z izdelavo in objavo **klinične poti genetskega svetovanja in testiranja** in s številnimi publikacijami našega strokov-

nega dela. Klinična pot in multidisciplinarna obravnava temelji na najnovejših strokovnih smernicah in doktrinah ter natančno vsebinsko in časovno opredeljuje vse aktivnosti obravnave bolnika. Multidisciplinarni tim za genetsko svetovanje in testiranje aktivno deluje **od leta 2001**. Tim poleg zdravnikov specialistov različnih medicinskih strok vključuje tudi biologe, molekularne biologe, analitike, klinične psihologe in medicinske sestre. **Leta 2015** se je timu priključila specialistka klinične genetike in od takrat so dejavnost genetskega svetovanja prevzeli specialisti te stroke. Tudi zdravstvena nega je s tega vidika napredovala. **Leta 2021** so štiri diplomirane medicinske sestre zaključile dodatno izpopolnjevanje in pridobile specialna znanja s področja genetskega svetovanja in testiranja ter pridobile naziv genomski svetovalec. **V letu 2022** smo tako uvedli novo klinično pot, ki vključuje tudi delo genetskih svetovalcev, ki prevzemajo določene genetske posvete pred testiranjem. S tem se je tim svetovalcev močno okrepil in samo tako lahko pravočasno omogočamo genetska testiranja za bolnice z rakom dojk in bolnike z drugimi raki, kjer je izvid genetskega testiranja pomemben za načrtovanje onkološkega zdravljenja.

Genetsko testiranje

Genetska testiranja smo sprva delali v tujini. **Od 1999** smo sodelovali s prof. dr. Jacquesom de Grèvom s Svobodne univerze v Bruslju, kjer so do leta 2008 brezplačno testirali slovenske vzorce. Vzporedno smo na OI začeli z uvajanjem molekularnodiaagnostičnih tehnik in leta 2005 ustanovili Oddelek za molekularno diagnostiko, ki je **po letu 2008 v celoti prevzel izvajanje genetskega testiranja** za dedne oblike raka ter nadaljeval s predhodno zastavljenim razvojem molekularne diagnostike za sporadične oblike raka. Vzporedno z razvojem molekularno diagnostičnih tehnik so tako na oddelku vedno omogočili slovenskim bolnikom testiranje po najnovejših tehnikah genetskega testiranja.

Presejanje visoko ogroženih (nosilcev PR) na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Bolnike, ki so visoko ogroženi za raka dojk in druge rake, ki so povezani z dednimi sindromi, spremljamo na OI. Če OI nima ustreznih specialistov oz. organiziranih pregledov, pa se povezujemo z drugimi inštitucijami. Za presejanje visoko ogroženih za raka dojk imamo namenjeno posebno ambulanto (Center za bolezni dojk – genetika) že od **septembra 2010**. Kmalu za tem smo s specialisti ginekologije in porodništva po istem principu organizirali ambulanto za presejanje bolezni rodil za visoko ogrožene. Smo ena redkih inštitucij, ki bolnikom omogoča celovito genetsko testiranje in svetovanje, spremljanje (follow-up) oziroma presejanje visoko ogroženih in preventivne posege, in ne le opravljanje genetskega testa.

Evropski referenčni center za redke bolezni – Evropska referenčna mreža za bolnike s sindromi genetske predispozicije za razvoj tumorjev (ERN GENTURIS)

Leta 2017 sta se Ambulanta za genetsko svetovanje in Oddelek za molekularno diagnostiko kot referenčni center za redke bolezni aktivno vključila v različne delovne skupine Evropske **referenčne mreže za bolnike** s sindromi genetske predispozicije za razvoj tumorjev: **ERN GENTURIS**. Cilj ERN GENTURIS je izboljšati prepoznavanje visoko ogroženih posameznikov, zagotoviti ustrezno genetsko diagnostiko, organizirati preprečevanje raka in zagotoviti ustrezno zdravljenje evropskih bolnikov z genetsko nagnjenostjo k razvoju raka. ERN GENTURIS se osredotoča na sindrome, kot so dedni rak dojke in jajčnikov, dedni kolorektalni rak in polipozni sindromi, neurofibromatoza in redkejši sindromi, npr. s sindromom PTEN povezanim hamartomi, Li-Fraumenijev sindrom in dedni difuzni rak želodca. Strokovnjaki lahko zaprosijo ERN za odgovore na vprašanja, ki so povezana z obravnavo bolnikov z redkimi boleznimi. Evropsko sodelovanje je pomembno tako za trenutno zdravstveno oskrbo kot tudi za stalno in trajnostno izboljševanje zdravstvene oskrbe bolnikov z redkimi boleznimi. V zvezi s tem ERN-ji že zagotavljajo pomembno spodbudo za izboljšanje življenja številnih bolnikov z redkimi boleznimi.

Državni register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, in Register ERN GENTURIS ter raziskovalna dejavnost

V letu 2020 se je Ambulanta za genetsko svetovanje preimenovala v **Oddelek za onkološko klinično genetiko**, v sklopu katerega od **2019 deluje** tudi **Državni register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom**. Register predstavlja neprecenljivo bazo podatkov za raziskave na področju dednega raka. Prav tako nam omogoča nenehno merjenje kazalcev kakovosti, oceno bremena teh bolezni v populaciji in osnovo za organizacijo zdravstvenega varstva tega področja v Sloveniji.

Od leta 2022 bo na voljo tudi aktivno vključevanje v evropski register dednih rakov (REGISTER ERN GENTURIS), kjer bodo testirani bolniki s soglasjem po poučitvi privolili, da se njihove psevdoanonimizirane podatke vključi v evropsko bazo registra. Samo na tak način bomo v Evropi lahko omogočili raziskave in razvoj zdravil za bolnike z zelo redkimi dednimi sindromi za raka.

Timi za redke bolezni

Leta 2022 je OI pridobil finančna sredstva za tim ta redke bolezni. Oblikovali smo ožjo skupino strokovnjakov, ki se ukvarja z dednimi in redkimi raki. Ustanovljena sta dva tima in konzilija za obravnavo bolnikov z redkimi boleznimi na OI.

Gena *BRCA1* in *BRCA2* – zakaj sta tako pomembna gena

V družinah, kjer se deduje okvarjen gen *BRCA1*, praviloma več članic družine zbolijo za rakom dojke in/ali jajčnikov, velikokrat že pred 50. letom. Pri nosilcih patogene različice je tako verjetnost, da bo oseba zbolela za rakom dojke do 80. leta, okoli 72-% (pri ženski brez mutacije okoli 10-%), in za rakom jajčnikov okoli 44-% (pri ženski brez mutacije 1- do 2-%).

Tudi pri nosilkah okvarjenega gena *BRCA2* opazimo povečano zbolevanje za rakom dojke in jajčnikov. Ogroženost za raka dojke do 80. leta je pri nosilkah patogene različice sicer nekoliko nižja kot pri *BRCA1* in znaša okoli 69 %, prav tako je pri njih ogroženost za raka jajčnikov nekoliko nižja kot pri *BRCA1*, in sicer okoli 17 %. Patogene različice gena *BRCA2* pa so obenem povezane s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojke in raka prostate pri moških. Zdi se tudi, da je mutacija gena *BRCA2* lahko povezana s povečano ogroženostjo za nastanek nekaterih drugih vrst raka, na primer z rakom trebušne slinavke.

Na genetski test so po posvetu poslani le tisti posamezniki, ki ustrezajo merilom za testiranje. Pri odločitvah sledimo trenutno veljavnim mednarodnim smernicam in priporočilom. Merila so dostopna na spletni strani Onkološkega inštituta Ljubljana in jih nenehno posodabljam.

Najbolj pomembna merila za napotitev na genetski posvet ob diagnozi raka dojke so:

- bolnica potrebuje genetski test zaradi načrtovanja zdravljenja,
- bolnica poroča o znani patogeni različici v družini (okvarjen gen, ki ga povezujemo z večjo ogroženostjo za raka dojke),
- diagnoza raka dojke pred 50. letom,
- diagnoza trojno negativnega raka dojke,
- bolnica je zbolela z dvema rakoma dojke,
- bolnica ima postavljeno tudi diagnozo raka jajčnikov,
- bolnik je moški z rakom dojke,
- bolnik ima pozitivno družinsko anamnezo.

Možni preventivni ukrepi pri nosilcih genetskih okvar – pomen testiranja

Kadar pri posameznici odkrijemo PR na genu, ki je povezan z večjo ogroženostjo za nastanek raka dojk in/ ali jajčnikov oz. drugih rakov, ji to informacijo preda zdravnik specialist klinične genetike. Na posvetu se pogovorimo o možnih preventivnih ukrepih in pomenu izvida za sorodnike. V okviru delovanja ambulant za spremljanje močno ogroženih na OI priporočamo in omogočamo naslednje ukrepe (prilagojeno glede na okvarjen gen):

- mesečno samopregledovanje dojk;
- polletni klinični pregled dojk, prvi pregled običajno že pri 25. letih;
- letna mamografija oz. tomosinteza in letno MRI-slikanje dojk (pregled dojk z magnetno resonanco) (starost prvega pregleda določi multidisciplinarni tim (MDT));
- možnost preventivne odstranitve tkiva dojk z rekonstrukcijo ali brez;
- polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom;
- spremljanje tumorskega označevalca CA 125;
- možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju;
- drugi preventivni ukrepi glede na najdeno genetsko okvaro (dogovor na multidisciplinarnem genetskem konziliju);
- obravnava pri kliničnem psihologu.

Pomembno je, da lahko ženske, ki se na podlagi genetskega izvida zave-dajo večje ogroženosti za raka dojk, lažje in z večjo gotovostjo soodlo-čajo pri programu kontrol in rednih pregledov, bolne pa poleg preventive lažje soodločajo pri načrtovanju zdravljenja. Izvid genetskega testiranja je namreč čedalje bolj pomemben pri odločitvi glede obsežnosti opera-tivnega posega, pri odločitvi o morebitni opustitvi zdravljenja z obseva-njem pa tudi pri izbiri tarčnih zdravil.

Zaupnost genetskih podatkov

V Sloveniji nas nihče ne sme diskriminirati na podlagi genetske dediščine, kar nam zagotavlja naša zakonodaja. Prav tako nima nihče pravice do naših ge-netskih izvidov. Ne glede na to pa se pojavlja skrb, da bi na podlagi genetskih izvidov lahko prišlo do diskriminacije, posredovanja podatkov tretjim osebam in tudi do stigmatizacije. Poleg skrbi glede zavarovanja je stigmatizacija rezul-tatov genetskih testov glavna skrb, zlasti v nekaterih kulturah. Na primer ob-čutki krivde prenašalca oziroma nosilca okvare lahko pestijo starše, ki bi lahko

prenesli na svoje otroke škodljivo PR. Upoštevati bi bilo treba pravico »ne vedeti« za svoj genetski izvid in ob tem »ne škoditi« posamezniku. Vzporedno pa se pojavlja etično in pravno vprašanje, kako je s pridobljeno informacijo in posredovanjem le-te krvnim sorodnikom, ki bi lahko imeli od tega zdravstveno korist. Zaupnost podatkov je ena od pomembnih postavk, o kateri se s testiranimi pogovorimo še pred odločitvijo za genetsko testiranje.

Pogled v prihodnost

Trudili se bomo dosledno slediti z dokazi podprtim priporočilom in kliničnim potem. Želimo si ohraniti stalnost (nenehno delovanje MDT, finančno razpoložljivost) in dostopnost (MDT in genetska obravnava je dostopna vsem napotenim bolnikom). Še naprej bomo omogočali enakovredno obravnavo (sledenjem smernicam in kliničnim potem za vse bolnike) in ustrezno hitrost obravnave. Stalno bomo usposabljali člane MDT (velja za vse profile), imeli redni zunanji nadzor (ERN) ter ohranili sodelovanje z drugimi inštitucijami (domačimi in tujimi). Skrbeli bomo za ustrezno varovanje osebnih podatkov (glede na to, da gre za najbolj občutljive med občutljivimi medicinskimi podatki). Redno bomo posodabljali smernice in klinične poti glede na zadnja mednarodna priporočila. Želimo si, da bi bilo strokovno delo na tem področju v Sloveniji poenoteno in da bi bila dostopna enaka kakovost obravnave za vse državljane, ne glede na to, kje v državi bo obravnava potekala.

V prihodnosti bo najbrž populacijsko onkološko genetsko presejanje predstavljalo novo strategijo zdravstvenega varstva tega področja. Vključevala bi vso populacijo, ne glede na družinsko anamnezo, kar bi lahko izboljšalo odkrivanje nosilcev zarodnih okvar in hkrati omogočilo stratifikacijo prebivalstva glede na ogroženost za raka.

Ne glede na vse znane koristi genetskega testiranja pa se trenutno povsod soočamo z dejstvom, da več kot polovica vseh, ki so po trenutnih kriterijih ustrezni za test, ni napotena na genetsko obravnavo.

V naslednjih letih se kaže trend porasta števila napotitev in posledično števila genetskih obravnav, kar bo verjetno vodilo do potreb po še več kadra. Trenutno dejavnost genetskega svetovanja vodijo štiri specialiste klinične genetike, dva specializanta klinične genetike, štiri genomske svetovalke, ena diplomirana medicinska sestra, tri srednje medicinske sestre, administratorica in koordinatorica registra dednih rakov, do konca leta 2022 pa se bodo timu pridružili še koordinator za bolnike z redkimi boleznimi in koordinator za evropske referenčne mreže in druga mrežja za bolnike z redkimi boleznimi. Vsi skupaj se bomo še naprej trudili ohranjati kakovost dela in zagotavljati ustrezno zdravstveno oskrbo tega področja.

Viri

1. Dedni rak dojk in/ali jajčnikov, informativno gradivo za bolnike, 2017, druga dopolnjena izdaja, dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Publikacije/Knjizica_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov-1.pdf
2. 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.
3. Klinična pot obravnave bolnika v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje, dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_obravnave_pacienta_v_Ambulanti_za_onkolosko_genetsko_svetovanje_in_testiranje_2020.pdf
4. 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.
5. 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.