

Analiza trenda napotitev na onkološko genetsko obravnavo pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja in predstavitev novih kliničnih poti obravnave

Analysis of the referral trend in ovarian cancer patients who need genetic assessment for treatment planning and presentation of new clinical pathways

Novak Svetlana¹, Hotujec Simona¹, Strojnik Ksenija¹,
Blatnik Ana¹, Škof Erik², Ravnik Maja³, Novakovič
Srdjan⁴, Krajc Mateja¹

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

²Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

³Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za onkologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁴Onkološki 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/oi2021-012on

IZVLEČEK

Izhodišče: Zadnjih nekaj let se v genetskih ambulantah soočamo s pogostejšimi napotitvami bolnikov z rakom na genetsko obravnavo. Izvid genetskega testiranja je namreč pri bolnicah z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarnim peritonealnim seroznim karcinomom (PPSC) in bolnikih z metastatskim rakom prostate/pankreas/dojk lahko zelo pomemben za načrtovanje zdravljenja z zaviralci poli(ADP-riboza)-polimeraze (PARP). Ker se z obravnavo običajno mudi, smo izdelali dve klinični poti, ki omogočita tem bolnikom prednostno obravnavo.

Namen: Namen raziskave je bil ugotoviti, ali se število prednostnih napotitev pri bolnikih z rakom, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja, s časom spreminja. Na primeru raka jajčnikov smo želeli oceniti stopnjo odkrivanja patogenih različic/verjetno patogenih različic (PR/VPR) v pregledovanih genih in raziskati razlike med nosilkami genetskih okvar in tistimi, ki zaronidnih PR/VPR nimajo.

Metode: Na Oddelku za onkološko klinično genetiko na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) smo opravili analizo podatkov o številu vseh prednostnih napotitev na genetsko svetovanje in testiranje od leta 2016 do leta 2020. Analizirali smo tudi podatke vseh napotenih bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC, ki so bile testirane med letoma 2016 in 2020. Za analizo podatkov smo uporabili program MS Excel, Joinpoint Regression in IBM SPSS.

Rezultati: Raziskava je pokazala, da število prednostnih napotitev bolnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja, z leti narašča. Napotitve bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC so začele naraščati marca 2019 s trendom 7,7-odstotnega letnega prirastka. Od vseh 772 bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC, napotenih med letoma 2016 in 2020, smo testirali 735 žensk in pri 206 (28 %) odkrili PR/VPR v panelu pregledovanih genov. Stopnja detekcije PR/VPR, gledano le za gena BRCA1/2, je 23-odstotna. Med vsemi diagnosticiranimi PR/

VPR predstavljajo okvare na genih BRCA1/2 83 % vseh najdb. Ženske, ki so nosilke PR/VPR, v povprečju zbolijo v starosti 56,4 leta in zbolijo povprečno 4,4 leta prej kot nenosilke ($p < 0,001$). V preteklosti, torej pred uvedbo testiranja za zdravljenje, 26,5 % nosilk z negativno družinsko anamnezo ne bi zaznali, saj so smernice testiranje priporočale le pri bolnicah s pozitivno družinsko anamnezo.

Zaključek: Pričujoča analiza potrjuje pomen prednostnega genetskega presejanja bolnikov, ki potrebujejo izvid za načrtovanje zdravljenja. Nove klinične poti, ki jih opisujemo v članku, omogočajo hitro in kakovostno obravnavo ter pravočasno in strokovno predajo rezultatov. Prav tako pri bolnikih z rakom omogočajo informirano odločanje o genetskem testiranju in so odločanje o preventivnih ukrepih pri njihovih krvnih sorodnikih.

Ključne besede: epiteljski nemucinozni rak jajčnikov, epiteljski nemucinozni rak jajcevodov, primarni peritonealni serozni karcinom/PPSC, prednostna napotitev, genetsko testiranje, BRCA1/2

ABSTRACT

Starting point: In the last few years, genetic services have faced increased referral rates of cancer patients for genetic counselling. The results of genetic testing in patients with epithelial non-mucinous ovarian/fallopian tube cancer/primary peritoneal serous carcinoma (PPSC) and in patients with metastatic prostate/pancreatic/breast cancer can be very important for planning treatment with poly adenosine diphosphate-ribose polymerase (PARP) inhibitors. Because time is of the essence in such cases, we have developed two clinical pathways that allow these patients to receive priority treatment.

Aim of study: The aim of the study was to determine whether the number of priority referrals for cancer patients who need a genetic test for treatment purposes has changed over time. For ovarian cancer patients, we wanted to assess the detection rate of pathogenic variants/likely pathogenic variants (PV/LPV) in genes, that were analysed and to investigate the differences between carriers of genetic defects and those who do not have germline PV/LPVs.

Methods: At the Department of Oncological Clinical Genetics at the Institute of Oncology Ljubljana (OIL), we analysed data on the number of all priority referrals for genetic counselling and testing from 2016 to 2020. We also analysed medical data of all referred patients with epithelial non-mucinous ovarian/fallopian tube/PPSC cancer, who were tested between 2016 and 2020. We used MS Excel, Joinpoint Regression and IBM SPSS programmes.

Results: Our study showed that the number of priority referrals of patients, who need genetic testing for treatment planning is increasing over the years. The number of priority referrals of patients with epithelial non-mucinous ovarian/fallopian tube/PPSC cancer began to increase in March 2019 with a trend of 7.7% annual growth. Of all 772 patients with epithelial non-mucinous ovarian/fallopian tube/PPSC cancer referred between 2016 and 2020, 735 women were tested and a PV/LPV was detected using a gene panel in 206 (28%). The PV/LPV detection rate for BRCA1/2 genes was 23%. Of all diagnosed PV/LPV, those in BRCA1/2 genes account for 83%. Women, who are carriers of PV/LPV developed cancer at the average age of 56.4, which is 4.4 years earlier than non-carriers ($p < 0,001$). 26.5% of patients with a negative family history would not have been detected in the past, before the introduction of testing for treatment purposes, as the guidelines recommended testing only in patients with a positive family history.

Conclusion: The present analysis confirms the importance of priority genetic screening of patients who need a genetic test result for treatment planning. The new clinical pathways described in

the article enable fast and high-quality assessment and timely and professional delivery of results. They also enable informed decision-making on genetic testing in cancer patients and co-decision-making on preventive measures in their blood relatives.

Keywords: epithelial non-mucinous ovarian cancer, epithelial non-mucinous ovarian cancer, primary peritoneal serous carcinoma/PPSC, priority referral, genetic testing, BRCA1/2

UVOD

Kljub napredku v medicini je rak jajčnikov žal še vedno večinoma odkrit v napredovalih stadijih (stadij III, IV). Petletno preživetje bolnic z epiteljskim rakom jajčnikov je le okoli 40-odstotno (1). Pri bolnicah se v približno 70 % bolezen ponovi v treh letih po zaključenem primarnem zdravljenju. Ponavljajoči se neoperabilni rak jajčnikov je praviloma neozdravljiv, večina bolnic prejme več dodatnih linij sistemskega zdravljenja s kemoterapijo. Zadnja leta nam genetske analize omogočajo, da lahko številnim bolnicam ponudimo nova tarčna zdravljenja, njihovim svojcem pa ustrezno genetsko obravnavo in preventivne ukrepe.

Znano je, da je verjetnost prisotnosti patogenih različic (PR/VPR) v genih BRCA1/2 pri epiteljskem raku jajčnikov več kot 10-odstotna. Pri najpogostejšem histološkem tipu raka jajčnikov (serozni adenokarcinom visokega gradusa) je ta verjetnost največja, po podatkih iz literature med 13 % in 22 % (2,3).

PR/VPR v genih BRCA1/2 so lahko prisotne v vseh celicah telesa (zarodne različice) ali pa omejene zgolj na tumorsko tkivo (tumorske oziroma somatske različice), zato lahko genetsko testiranje opravimo iz tumorskega in/ali zdravega tkiva (4). Raziskavi Study 19 in SOLO-2 sta prvi dokazali, da imajo bolnice s PR/VPR v genih BRCA1/2, ki so bile zdravljene z olaparibom, značilno daljše preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale placebo (11,2 meseca proti 4,3 meseca; HR 0,18; $p < 0,0001$ in 19,1 meseca proti 5,5 meseca; HR 0,30; $p < 0,0001$), medtem ko ni bilo značilnih razlik v celokupnem preživetju (5,6).

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) smo že oktobra 2014 začeli genetsko svetovati in testirati vse bolnice s ponovitvijo seroznega raka jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega seroznega raka (PPSC) ne glede na družinsko anamnezo, starost ob diagnozi ali center onkološkega zdravljenja (OIL ali UKC Maribor). V tem letu je bilo namreč bolnicam, ki so nosilke PR/VPR v genih BRCA1 ali BRCA2, prvič na voljo zdravljenje z zdravilom Lynparza® (olaparib) v sklopu sočutne rabe.

V skladu z novo indikacijo za testiranje bolnic z rakom jajčnikov smo izdelali klinično pot obravnave teh bolnic zato, da bi lahko vsem pravočasno omogočili genetski izvid (7). Naša dejavnost se je tako prvič srečala z indikacijo za testiranje, kjer je izvid pomemben za sistemsko zdravljenje. Prav tako smo morali poskrbeti, da je bil izvid pripravljen pravočasno, običajno v nekaj tednih. Leta 2016 je bilo v Sloveniji odobreno financiranje zdravljenja z zdravilom Lynparza® pri Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije, najprej pri bolnicah s ponovitvijo seroznega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC, ki so nosilke PR/VPR v genih BRCA1 ali BRCA2. Indikacije so se pozneje še nekoliko spreminjale glede na izsledke raziskav in temu smo tudi prilagajali klinično pot. Vzpostavili smo sodelovanje OIL in Univerzitetnega kliničnega centra Maribor in v skladu s smernicami (8) omogočili vsem slovenskim bolnicam, ki so ustrezale indikacijam za testiranje, pravočasen genetski posvet in test.

Pred kratkim smo v Sloveniji začeli uporabljati olaparib v primarnem zdravljenju raka jajčnikov pri bolnicah s PR/VPR

v genih BRCA1/2 po zaključenem zdravljenju z operacijo in kemoterapijo. Raziskava SOLO-1 je namreč pokazala značilno daljše preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnicah z PR/VPR v genih BRCA1/2, ki so prejemale olaparib, v primerjavi s placebom (56,0 mesecev proti 13,8 meseca; HR 0,33; $p < 0,001$). Za zdaj še ni podatkov o celokupnem preživetju (9).

Novost pri obravnavi bolnic z rakom jajčnikov je tudi ta, da od leta 2019 opravljamo poleg testiranja na zarodne PR/VPR iz vzorca krvi tudi testiranje na somatske PR/VPR iz tumorja. Po dveh letih sočasnega testiranja na zarodne in somatske PR/VPR smo ugotovili, da je testiranje iz tumorja zelo zanesljivo tudi pri ugotavljanju PR/VPR, ki je lahko zarodne okvare, in smo temu prilagodili klinično pot, ki jo trenutno uporabljamo (10). Zaradi optimizacije delovnih procesov smo namreč vzpostavili novo klinično pot genetske obravnave bolnic z epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali PPSC na OIL, kjer najprej opravimo testiranje tumorja, klinični genetik pa se pozneje glede na izvid in družinsko anamnezo lahko odloči za morebitno testiranje še na zarodne okvare iz vzorca krvi.

Kadar bolniki potrebujejo izvid za načrtovanje zdravljenja, se z obravnavo običajno mudi, zato moramo bolnikom zagotoviti ustrezne termine na podlagi izdanih internih napotnic. Na interni napotnici klinik označi, kako hitro potrebuje izvid. Da so vsi bolniki obravnavani pravočasno, sta izdelani dve klinični poti. Prva opisuje pot prednostnega genetskega testiranja na zarodne okvare pri bolnikih z metastatskim rakom prostate/pankreas/dojk, ki potrebujejo izvid za zdravljenje raka z zaviralci poli(ADP-riboza)-polimeraze (PARP) (7). Druga pa je namenjena obravnavi bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC (10).

KLINIČNA POT ZA PREDNOSTNO GENETSKO TESTIRANJE NA ZARODNE MUTACIJE PRI BOLNIKI Z METASTATSKIM RAKOM PROSTATE / TREBUŠNE SLINAVKE / DOJK, KI POTREBUJEJO IZVID ZA ZDRAVLJENJE RAKA S PARP-INHIBITORJI

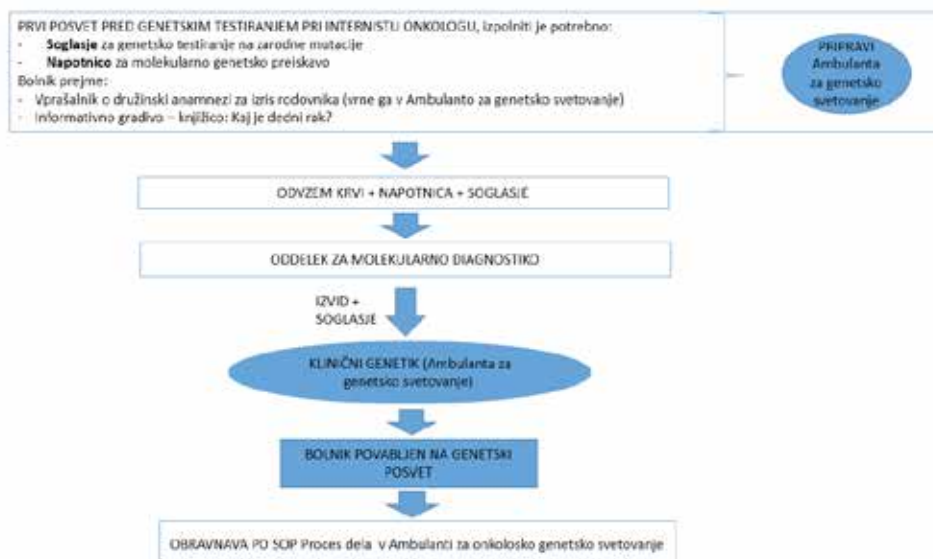
Pri bolnikih z napredovalim rakom prostate, pankreasa ali napredovalim rakom dojk, ki potrebujejo izvid genetskega testiranja na zarodne PR/VPR zaradi zdravljenja z zaviralci PARP, je indici-

rano prednostno genetsko testiranje. Pri teh bolnikih prvi posvet pred genetskim testiranjem opravi lečeči internist onkolog. Pri onkologu bolnik podpiše Soglasje za genetsko testiranje na zarodne mutacije in prejme Vprašalnik o družinski anamnezi za izris rodovnika (ki ga mora posredovati Ambulanti za onkološko genetsko testiranje) ter informativno gradivo. Onkolog izpolni Napotnico za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacija dednih sprememb pri bolnikih z namenom sistemskega zdravljenja ter podpisano soglasje in izpolnjeno napotnico pošlje na Oddelek za molekularno diagnostiko. V UKC Maribor obenem izdajo še zunanjo napotnico za OIL. Oddelek za molekularno diagnostiko opravi genetsko preiskavo in izvid skupaj s soglasjem pošlje v Ambulanto za genetsko svetovanje OIL. Klinični genetik nato pregleda izvid opravljene genetske preiskave ter preveri izpolnjen in preverjen Vprašalnik o družinski anamnezi. Bolnika se ne glede na rezultat genetskega testiranja povabi na posvet s kliničnim genetikom v Ambulanto za genetsko svetovanje, kjer mu zdravnik preda izvid in izda nadaljnja priporočila zanj in za svojce (slika 1).

KLINIČNA POT GENETSKO OBRAVNAVE BOLNIC Z EPITELJSKIM NEMUCINOZNM RAKOM JAJČNIKOV/ JAJCEVODOV/PRIMARNIM PERITONEALNIM SEROZNIM KARCINOMOM

Ob postavljeni diagnozi epiteljskega nemucinoznega raka jajčnikov, jajcevodov ali PPSC lečeči onkolog OIL izda izpolnjeno interno napotnico za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacijo somatskih mutacij iz tumorskega tkiva in priloži kopijo histološkega izvida tumorskega tkiva, odvzetega pri operaciji ali biopsiji. Onkolog zunaj OIL izda zeleni delovni nalog Zavoda za zdravstveno zavarovanje Republike Slovenije za molekularno genetsko preiskavo in izpolnjeno interno napotnico OIL za molekularno genetsko preiskavo – genotipizacijo somatskih mutacij iz tumorskega tkiva ter priloži kopijo histološkega izvida tumorskega tkiva, odvzetega pri operaciji ali biopsiji. Onkolog izda interno napotnico za obravnavo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje, na kateri označi stopnjo napotitve »drugo« in pod opombo zapiše, da je že naročil genotipizacijo somatskih mutacij iz tumorskega tkiva. Onkolog obvesti bolnico, da bo le v

Slika 1: Shema klinične poti za prednostno genetsko testiranje na zarodne mutacije pri bolnikih z metastatskim rakom prostate/pankreas/dojke, ki potrebujejo izvid za zdravljenje raka z zaviralci PARP.



primeru pomembnih najdb v tumorju ali v družinski anamnezi prejela vabilo Ambulante za onkološko genetsko svetovanje na dodatno genetsko obravnavo. Če tumorsko tkivo za genotipizacijo somatskih mutacij ni na voljo, onkolog izda interno napotnico za obravnavo v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje, na kateri označi stopnjo napotitve »prednostno«. Če tumorskega tkiva ni mogoče pridobiti, lahko genotipizacijo somatskih mutacij izvedemo iz citopatološkega materiala (maligni ascites, plevralni izliv ali metastatske bezgavke). V tem primeru klinik poleg interne napotnice za molekularno genetsko preiskavo izda tudi interno napotnico na oddelek za citopatologijo OIL, kjer pripravi citopatološki vzorec in ga pošlje na Oddelek za molekularno diagnostiko OIL. Če genotipizacija tumorskega tkiva ni uspešna, bo bolnica prejela vabilo na obravnavo s strani Ambulante za onkološko genetsko svetovanje.

Oddelek za molekularno diagnostiko pošlje originalne izvide genotipizacije somatskih mutacij iz tumorskega tkiva napotnemu onkologu; izvide prenese tudi v bolnišnični informacijski sistem. Medicinska sestra iz Ambulante za onkološko genetsko svetovanje obvesti bolnico o prejetju napotnice in ji pošlje Vprašalnik o družinski anamnezi. Izpolnjen vprašalnik bolnica nato vrne v Ambulanto za genetsko svetovanje. Po prejetju kopije izvida genotipizacije somatskih mutacij iz tumorskega tkiva in izpolnjenega vprašalnika za družinsko anamnezo specialist klinične genetike glede na izvid in družinsko anamnezo določi potek nadaljnje obravnave. Če je izvid na somatske mutacije v tumorju pozitiven, je bolnica povabljena na genetski posvet in test za zarodne patogene različice (opravi se testiranje na znano patogeno različico v tumorju še iz vzorca krvi). Če je izvid na zarodno okvaro negativen, se specialist klinične genetike odloči za panelno testiranje s sekvenciranjem naslednje generacije (NGS) le v primeru pozitivne družinske anamneze (sum na prisotnost dednega sindroma za raka v družini). Če je anamneza negativna, bolnica ni vabljena in je genetska obravnava končana (slika 2).

Namen naše raziskave je bil oceniti (i) trend napotitev bolnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja, in na primeru raka jajčnikov (ii) oceniti stopnjo detekcije PR/VPR

v pregledovanih genih ter (iii) raziskati razlike v starosti ob diagnozi in družinski anamnezi rakov med nosilkami genetskih okvar in tistimi, ki zarodnih PR/VPR nimajo.

METODE

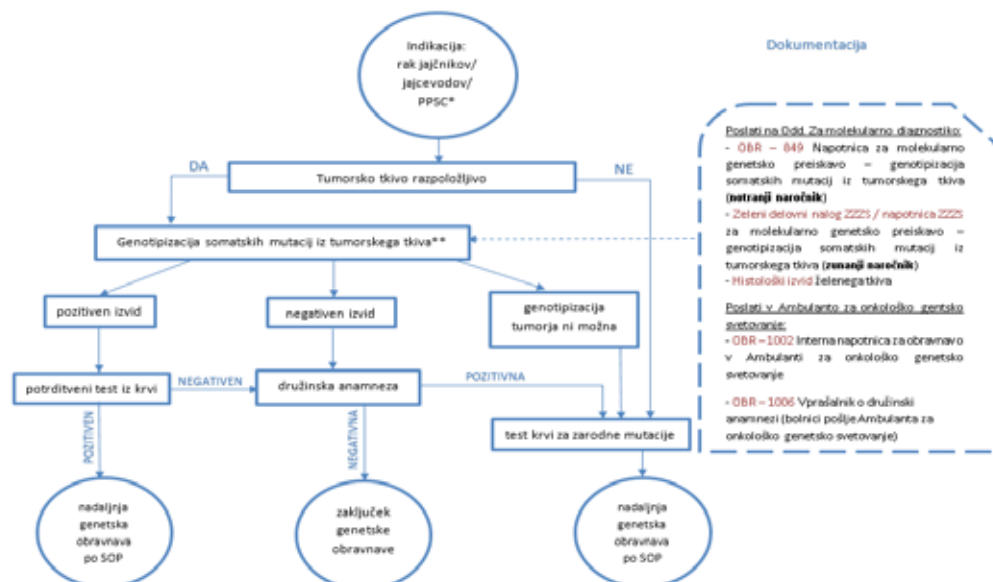
Na oddelku za onkološko klinično genetiko na OIL smo opravili analizo podatkov o številu vseh prednostnih napotitev na genetsko svetovanje in testiranje od leta 2016 do leta 2020. Analizirali smo tudi vse napotitve bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC, ki so bile testirane med letoma 2016 in 2020. Za analizo podatkov smo uporabili program MS Excel in deskriptivne statistične metode. Prav tako smo uporabili Joinpoint Regression Program (Version 4.9.0.0. – marec 2021), ki se uporablja za opis in kvantifikacijo trendov s prilagajanjem opazovanih (incidenčnih) stopenj. Pri analizi podatkov smo uporabili regresijsko analizo za prikaz trenda prednostnih napotitev z določitvijo točke preloma, trend pa smo prikazali tudi v obliki deleža letne spremembe. Pri tem so bili izračunani tudi 95-odstotni intervali zaupanja. Meja statistične značilnosti trenda je bila postavljena pri $p < 0,05$. Za analizo podatkov primerjanja dveh aritmetičnih sredin smo uporabili program IBM SPSS Statistics 27, in sicer t-test za dokazovanje razlike v starosti ob diagnozi med nosilkami in nenosilkami PR/VPR.

Za testiranje za zarodne patogene različice bolnic z rakom jajčnikov smo uporabili panel genov (HBOC panel): ATM, BRCA1, BRCA1_5UTR, BRCA2, BRCA2_5UTR, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, NF1, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11 in TP53.

Pozitivna družinska anamneza v analizi pomeni, da je v družini vsaj eden od krvnih sorodnikov v prvem in drugem kolenu zbolel za sindromom dednega raka dojke in/ali jajčnikov (HBOC), kot so rak dojke, jajčnikov, prostate, trebušne slinavke.

Med sekundarne najdbe štejemo vse PR/VPR na genih, ki niso v HBOC-panelu, smo jih pa poročali na genetskem izvidu. Gre za gene, katerih genetske okvare niso nujno neposredno povezane z osnovnim razlogom za testiranje. Če te najdbe vplivajo na obravnavo posameznika in preventivne ukrepe, pa jih v soglasju s

Slika 2: Shema klinične poti za genetske obravnave bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarnim peritonealnim seroznim karcinomom.



testirancem tudi poročamo.

Raziskavo je odobrila Komisija za strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav OIL in etična komisija OIL (ERIDNPVO-0025/2020).

REZULTATI

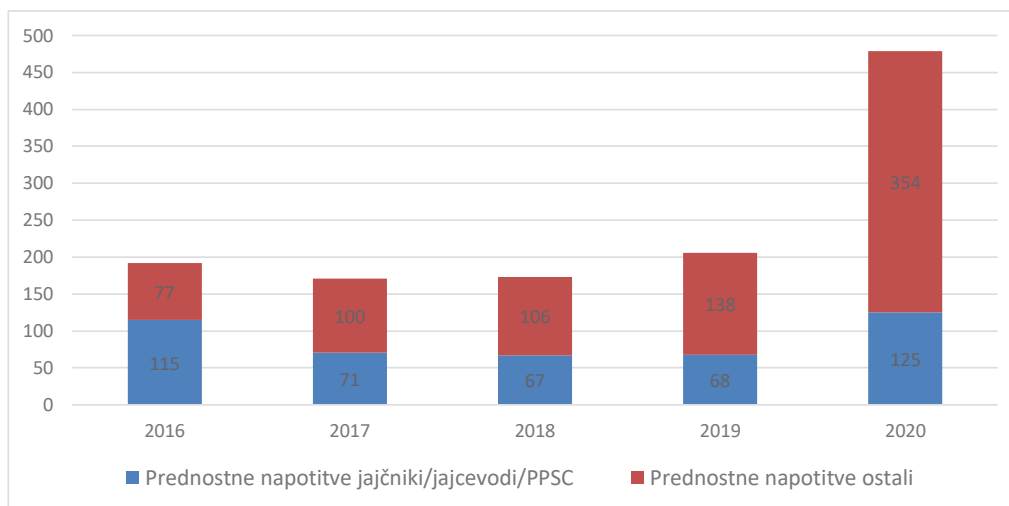
Trend napotitev – prednostne napotnice

V obdobju med letoma 2016 in 2020 je Oddelek za onkološko klinično genetiko OIL prejel 1221 prednostnih napotitev za genetsko svetovanje in testiranje. Od teh je bilo 446 bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC, 775 pa bolnikov z drugimi raki.

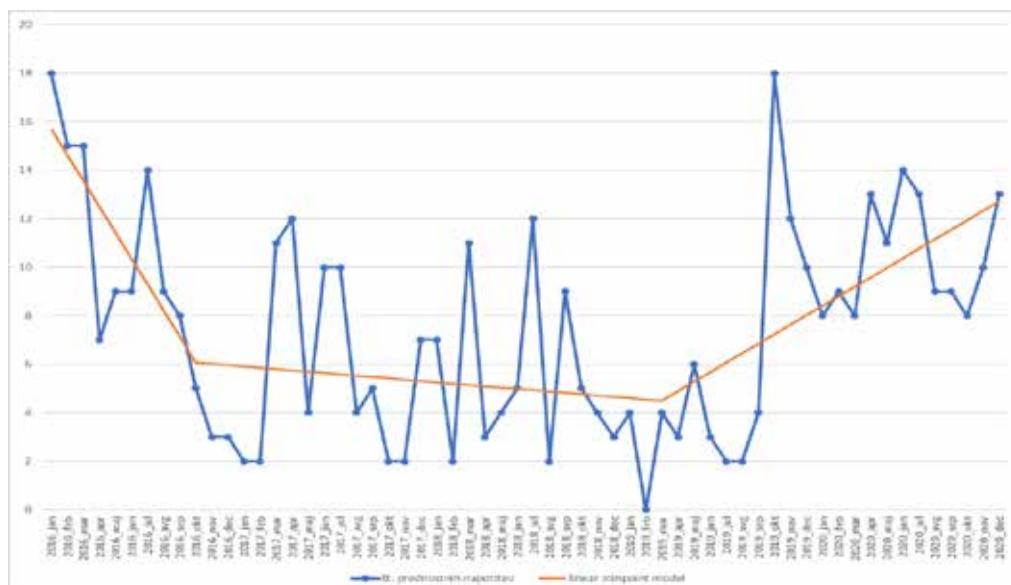
Slika 3 prikazuje vse prednostne napotitve na onkološko genetsko svetovanje in testiranje med letoma 2016 in 2020 glede na diagnozo (prednostne napotitve raka jajčnikov/jajcevodov/PPSC in druge prednostne napotitve). Število vseh prednostnih napotitev se je iz leta v leto nekoliko spreminjalo. Po letu 2017 beležimo skupni porast napotitev. Največji skupni porast je bil v letu 2020, ko je bilo število prednostnih napotitev 132 % večje kot leto prej. Največji porast prednostnih napotitev vseh diagnoz raka, razen raka jajčnikov/jajcevodov/PPSC, se je zgodil leta 2020, in sicer je bilo 157 % več napotitev kot leta 2019.

Število prednostnih napotitev bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC je začelo naraščati marca 2019, kar je razvidno iz slike 4.

Slika 3: Prednostne napotitve na onkološko genetsko svetovanje in testiranje v obdobju 2016 - 2020 glede na diagnozo.



Slika 4: Število prednostnih napotitev bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje in testiranje po posameznih mesecih od leta 2016 do 2020 s trendno črto.



Slika 4 prikazuje število prednostnih napotitev bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje in testiranje po posameznih mesecih od leta 2016 do 2020. Z uporabo regresijske analize smo dokazali, da se je trend prednostnih napotitev obrnil navzgor in začel naraščati od marca 2019 ($p < 0,003$), s 7,7-odstotnim letnim prirastkom (95 % IZ 3,6 do 12,0; $p < 0,001$). Do marca 2019 pa je bil trend rahlo padajoč s 3,1-odstotnim letnim upadom (95 % IZ -4,8 do -1,4; $p = 0,001$).

Analiza značilnosti in rezultatov genetskega testiranja vseh bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC ne glede na vrsto napotitve

Med januarja 2016 in decembrom 2020 je bilo napoteni skupno 772 bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC. V to skupino so bile vključene bolnice z redno in prednostno napotitvijo.

Graf 5 prikazuje starostno strukturo (starost ob diagnozi) napoteni bolnic. Največ bolnic je bilo napoteni v starostni skupini 60–69 let (241 bolnic), sledi ji skupina bolnic iz starostne skupine 50–59 let.

Tabela 1 prikazuje število bolnic glede na vrsto osnovne diagnoze in starost ob diagnozi. Največ bolnic je bilo napoteni z diagnozo raka jajčnikov, najmanj pa s PPSC. Najmlajša bolnica z rakom jajčnikov je zbolela pri 18 letih, najstarejša bolnica z rakom jajčnikov pa pri 89 letih. Bolnice z rakom jajčnikov, ki so zbolele, so bile mlajše kot druge, mediana starost pri njih je 59 let, bolnice s PPSC pa starejše, mediana starosti pri njih je 64,5 leta.

Stopnja detekcije PR/VPR

Od vseh 772 napoteni bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC jih je bilo 735 testiranih, preostalih 37 zaradi različnih razlogov nismo testirali. Netestirane bolnice so v nadaljevanju izključene iz analize podatkov.

Med vsemi testiranimi bolnicami med letoma 2016 in 2020 so pri 206 (28 %) odkrili, da so nosilke zarodnih PR/VPR v vsaj enem od analiziranih genov. Število nosilk po posameznih genih je prikazano v tabeli 2, poročane so tudi sekundarne najdbe.

Slika 5: Starostna struktura testiranih bolnic (starost ob diagnozi) z rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC v obdobju med 2016 – 2020.

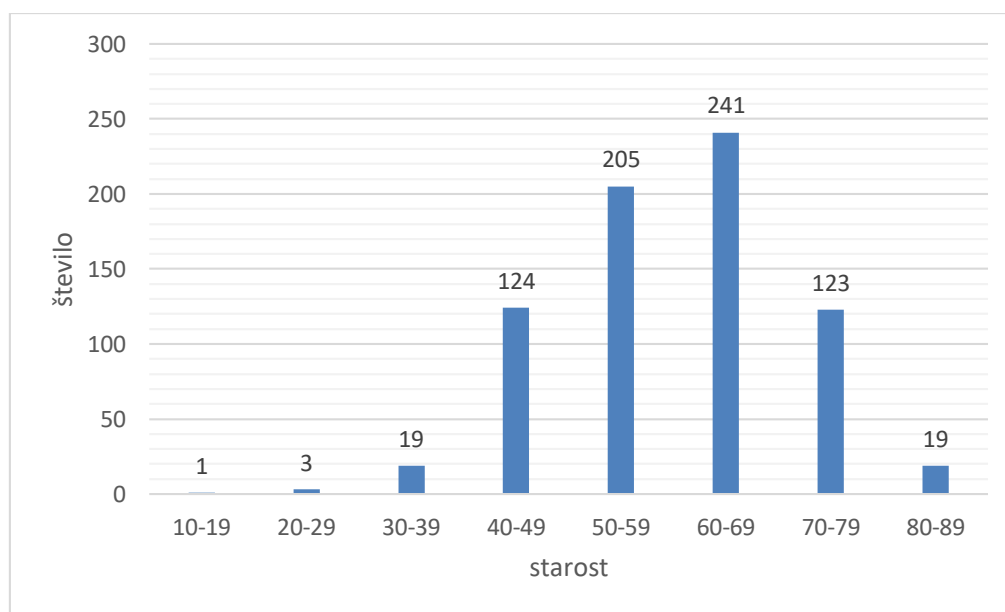


Tabela 1: Število vseh napoteni bolnic glede na vrsto osnovne diagnoze in starost ob diagnozi.

| Diagnoza | n | Starost ob dg (min) | Starost ob dg (max) | Starost ob dg (povprečje) | Starost ob dg (mediana) |
|----------------|------------|---------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------|
| rak jajčnikov | 606 | 18 | 89 | 58,4 | 59 |
| PPSC | 50 | 41 | 84 | 64,6 | 64,5 |
| rak jajcevodov | 116 | 27 | 87 | 62,8 | 62 |
| Skupaj | 772 | 18 | 89 | 59,5 | 60 |

Tabela 2: Število nosilk zarodnih PR/VPR po posameznih genih.

| Gen | n |
|---------------|------------|
| BRCA1 | 121 |
| BRCA2 | 47 |
| RAD51C | 7 |
| ATM | 6 |
| BRIP1 | 5 |
| MUTYH | 4 |
| PALB2 | 3 |
| CHEK2 | 3 |
| APC | 2 |
| NBN | 1 |
| BRCA1 + APC | 1 |
| ATM + RAD51C | 1 |
| PMS2 | 1 |
| BRCA1 +SDHB | 1 |
| RAD51D | 1 |
| FH | 1 |
| LZTR1 | 1 |
| Skupaj | 206 |

Največ bolnic je nosilk zarodnih PR/VPR v genih BRCA1 (123) ter BRCA2 (47), kar skupno pomeni 83 % vseh nosilk zarodnih PR/VPR ter 23 % vseh testiranih bolnic. Preostalih 17 % bolnic je nosilk PR/VPR na drugih genih iz panela, 3 bolnice so dvojni heterozigoti (ATM + RAD51C, BRCA1 + APC, BRCA1 + SDHB).

Starost nosilk PV/VPR ob diagnozi

Ob diagnozi so bile nosilke v povprečju stare 56,4 leta (mediana 55 let). Med nosilkami PR/VPR so bile najmlajše bolnice z rakom jajčnikov (povprečna starost 54,8 leta), v tej skupini je tudi zbolela najmlajša, in sicer pri 28 letih. Najstarejše pa so bile bolnice s PPSC (povprečna starost 67 let) (tabela 3).

Od vseh 206 nosilk s PR/VPR je bilo 36 takšnih, ki so imele eno dodatno diagnozo raka, pri 13 bolnicah pa smo poleg raka jajčnikov/jajcevodov/PPSC postavili še dve drugi diagnozi raka. Najpogosteje so poleg raka jajčnikov/jajcevodov/PPSC bolnice zbolele še za enostranskim rakom dojke, na drugem mestu je obojestranski rak dojke.

Razlike med nosilkami genetskih okvar in tistimi, ki zarodnih PR/VPR nimajo

Analizirali smo tudi razlike med nosilkami PR/VPR in nenosilkami glede na starost ob diagnozi. Nosilke PR/VPR so zbolele statistično značilno mlajše kot nenosilke (56,4 leta proti 60,8 leta, $p < 0,001$).

Družinska anamneza in prisotnost PR/VPR pri bolnicah

Pri vseh bolnicah z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC, ki so nosilke zarodnih PR/VPR, jih je imelo pozitivno družinsko anamnezo 69,4 %. Delež bolnic z družinsko obremenitvijo je bil med tistimi, ki niso nosilke PV/PVR, 51,2-odstoten. Če se osredotočimo na nosilke PR/VPR v genih BRCA1/2, lahko ugotovimo, da ima 26,5 % nosilk negativno družinsko anamnezo. Pri drugih nosilkah PR/VPR v genih iz panela HBOC (36 bolnic) te razlike ne beležimo. Pri njih je pozitivna in negativna družinska anamneza prisotna v enakem deležu.

RAZPRAVA

Onkološko genetsko svetovanje in testiranje omogočamo na OIL že od leta 1999. V tem času je prišlo do številnih posodobitev indikacij za test in molekularnogenetskih laboratorijskih tehnik določanja genetskih okvar (11,12,13). Prav tako smo lahko z vsakim letom omogočili test za okvare različnih genov, ki pomenijo tveganje za raka, večjemu številu posameznikov. Napredku primerno smo tako spreminjali in dopolnjevali klinične poti in smernice obravnave genetsko obremenjenih v skladu z mednarodnimi priporočili. Po začetku testiranja za HBOC za okvare v genih BRCA1/2 so onkološki kirurgi k nam najpogosteje napotili bolnice z diagnozo raka dojke, saj so želeli ob terapevtski operaciji opraviti tudi preventivno. Omejitve so bili v tistem času predvsem zelo zamudni tehnični postopki genetskega testiranja. Tako smo hitro testiranje lahko sprva omogočili le bolnicam, ki so prihajale iz družin z znano PR/VPR. Pozneje so se časi od odvzema krvi do rezultata genetskega testiranja zelo skrajšali zaradi sodobnih molekularnogenetskih diagnostičnih metod. Trenutno so od tri do štiri tedne v primeru, ko je izvid pomemben za načrtovanje zdravljenja. Prav zaradi te velike prednosti smo lahko ob novi indikaciji prednostnega/hitrega testiranja, ko je izvid pomemben za sistemsko onkološko zdravljenje, genetsko testiranje omogočili vsem, ki to potrebujejo.

Cilj naše raziskave je bil oceniti trend napotitev bolnikov, ki potrebujejo genetski izvid za načrtovanje zdravljenja. Na primeru raka jajčnikov smo želeli oceniti stopnjo detekcije PR/VPR pregledovanih genov ter raziskati razlike v starosti ob diagnozi in družinski anamnezi rakov med nosilkami genetskih okvar in tistimi, ki zarodnih PR/VPR nimajo. Na podlagi teh analiz smo

Tabela 3: Število nosilk PR/VPR glede na vrsto osnovne diagnoze in starost ob diagnozi.

| Diagnoza | n | Starost ob dg (min) | Starost ob dg (max) | Starost ob dg (povprečje) | Starost ob dg (mediana) |
|----------------|------------|---------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------|
| rak jajčnikov | 157 | 28 | 81 | 54,8 | 54 |
| PPSC | 12 | 55 | 84 | 67,0 | 66,5 |
| rak jajcevodov | 37 | 38 | 80 | 59,8 | 61 |
| Skupaj | 206 | 28 | 84 | 56,4 | 55 |

izdelali novo klinično pot prednostne obravnave bolnic z rakom jajčnikov in pripravili predlog za druge diagnoze raka.

Med letoma 2016 in 2020 je Oddelek za onkološko klinično genetiko OIL prejel 1221 prednostnih napotitev za genetsko svetovanje in testiranje za bolnike z različnimi diagnozami raka (rak jajčnikov, dojk, prostate, trebušne slinavke). Od teh je bila več kot tretjina (446) bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC. Tako visok odstotek je bilo pričakovati, saj so bile skoraj vse bolnice z novo diagnozo raka jajčnikov v tem obdobju poslani na OIL na genetski test.

Število vseh prednostnih napotitev se je nekoliko razlikovalo iz leta v leto in po letu 2017 beležimo skupni porast napotitev, največji (132 %) prav med letoma 2019 in 2020, in to kljub epidemiji covid-19, saj onkološke zdravstvene oskrbe za zdravljenje med prvo razglasitvijo epidemije in tudi pozneje nismo prekinjali. Če izključimo bolnice z rakom jajčnikov, se je trend napotitev drugih prednostnih bolnikov/obravnav močno povečal prav med letoma 2019 in 2020, in sicer za 157 %. V tem času smo namreč v skladu s smernicami genetsko testiranje v večjem številu lahko omogočili bolnicam z metastatskim rakom dojk, prostate in trebušne slinavke (8).

Število prednostnih napotitev bolnic z epiteljskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC je začelo naraščati marca 2019 (trend 8,7-odstotnega letnega prirastka), potem ko smo med letoma 2016 in 2018 imeli manjši, 1,7-odstotni letni upad. Malenkosten padec in nato porast je bilo pričakovati, saj smo večino žensk, ki so zbolele v preteklosti in so potrebovale izvid za zdravljenje ob ponovitvi bolezni, do 2016 že testirali v dveh predhodnih letih (od 2014). Pozneje smo testirali samo še nove primere raka jajčnikov, torej ob diagnozi. Po letu 2019 je na področju zdravljenja raka jajčnikov prišlo do sprememb. Raziskave so pokazale, da je v nekaterih primerih smiselno zaviralec PARP predpisati že ob primarnem zdravljenju raka jajčnikov, zato so bile od leta 2019 k nam napotene skoraj vse bolnice z novopostavljeno diagnozo raka jajčnikov/jajcevodov/PPSC v Sloveniji. Sklepamo lahko, da so se tudi bolnice, ki bi v prejšnjih letih zavrnilo genetsko testiranje ob postavljeni diagnozi in bi se zanj odločile le ob ponovitvi bolezni, zaradi možnosti takojšnjega zdravljenja v večjem deležu odločile za obravnavo pri nas.

Stopnja detekcije PR/VPR za vse pregledovane gene med vsemi testiranimi bolnicami z rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC v obdobju med letoma 2016 in 2020 je bila 28-odstotna, kar je nekoliko več, kot je zaslediti v literaturi (14,15). Večina pozitivnih (83 %) je nosilk zarodnih PR/VPR v genih BRCA1/2. Upošteva-joč le gene BRCA1/2, je stopnja detekcije PR/VPR 23-odstotna (170/735), kar je več, kot so poročali drugi raziskovalci (14,15). Večjo stopnjo detekcije PR/VPR ugotavljamo že od začetka genetskih testiranj za HBOC in razlogov za to še ne poznamo. Možno je, da je v naši populaciji nekoliko večja prevalenca okvar BRCA1/2, kar bi lahko raziskali s populacijsko prevalenčno raziskavo, ki pri nas še ni bila opravljena.

Imeli smo tudi tri bolnice, ki so bile nosilke PR/VPR dveh genov (najdeni kot dodatne, sekundarne najdbe in smo jih skladno z SOP tudi poročali) (16). Identifikacija teh tako imenovanih dvojnih heterozigotov je pomembna, saj lahko bolnicam poleg načrtovanja zdravljenja omogočimo tudi bolj natančne preventivne ukrepe glede na najdbe in priložnost za kaskadno testiranje krvnih sorodnikov.

Nosilke zarodnih PV/VPR so pogosteje zbolele za rakom dojk kot druge bolnice, kar je skladno z že znano obremenitvijo okvar BRCA1/2. Prav tako smo ugotovili, da nosilke PR/VPR z rakom jajčnikov/jajcevodov/PPSC zbolevalo statistično značilno mlajše

kot nosilke ($p < 0,001$), in sicer 4,4 leta prej, kar so poročali tudi drugod (17).

Še pred nedavnim je veljalo, da je pri bolnicah z rakom jajčnikov in negativno družinsko anamnezo manjša verjetnost, da so nosilke PR/VPR BRCA1/2, zato genetskega testiranja v teh primerih nismo opravljali. Zadnje raziskave, vključno z našo, pa ugotavljajo, da je verjetnost prisotnosti PR/VPR tudi pri teh bolnicah večja od 10 % (14,15). Na OIL beležimo velik odstotek nosilk PR/VPR v BRCA1/2, ki imajo negativno družinsko anamnezo, in sicer 26,5 %. Za vse te bolnice do leta 2014 ni bilo možnosti zgodnjega odkrivanja raka dojk ter kaskadnega testiranja, ki bi njihovim krvnim sorodnicam, še preden bi zbolele, omogočil preventivne ukrepe, vključno s preventivno odstranitvijo jajčnikov in jajcevodov.

Pričujoča analiza potrjuje pomen genetskega presejanja onkoloških bolnikov z raki, za katere so znani geni, ki so povezani z družinskimi oblikami raka. Identifikacija nosilcev PR/VPR ni pomembna le za načrtovanje njihovega zdravljenja, temveč tudi za načrtovanje kaskadnega testiranja in uvedbo preventivnih ukrepov pri njihovih svojcih. Nove klinične poti, ki jih opisujemo v članku, omogočajo hitro in kakovostno obravnavo ter pravočasno predajo rezultatov. Prav tako omogočajo informirano odločanje o genetskem testiranju in soodločanje o preventivnih ukrepih pri bolnikih in njihovih krvnih sorodnikih.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020.
2. Pal T, Permut-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005 Dec 15;104(12):2807-16. doi: 10.1002/cncr.21536.
3. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011 May 1;121(2):353-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.01.020.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011 Jun 29;474(7353):609-15. doi: 10.1038/nature10166. Erratum in: *Nature*. 2012 Oct 11;490(7419):298.
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1382-92. doi: 10.1056/NEJMoal105535.
6. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):e510.
7. Klinična pot – Prednostno genetsko testiranje na zarodne mutacije pri bolnikih z metastaskim rakom prostate/pankreas/dojke, ki potrebujejo izvid za zdravljenje raka s PAPR inhibitorji. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2021. Pridobljeno 1.10.2021 s spletne strani <https://www.onko-i.si/klinicne-poti>.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: ovarian cancer version 1. 2022. Pridobljeno s spletne strani <https://www.nccn.org/guidelines/>.
9. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoal1810858.
10. Klinična pot genetske obravnave bolnic z epitelijskim nemucinoznim rakom jajčnikov/jajcevodov/primarno peritonealnim seroznim karcinomom. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2021. Pridobljeno 1.10.2021 s spletne strani <https://www.onko-i.si/klinicne-poti>.
11. Strojnik K, Krajc M, Dragos VS, Stegel V, Novakovic S, Blatnik A. Genetic testing results in Slovenian male breast cancer cohort indicate the BRCA2 7806-2A > G founder variant could be associated with higher male breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;188(3):811-820. doi: 10.1007/s10549-021-06224-5.
12. Novaković S, Milatović M, Cerkovnik P, Stegel V, Krajc M, Hočevar M et al. Novel BRCA1 and BRCA2 pathogenic mutations in Slovene hereditary breast and ovarian cancer families. *Int J Oncol*. 2012;41(5):1619-27. doi: 10.3892/ijo.2012.1595.
13. Krajc M, Teugels E, Zgajnar J, Goelen G, Besic N, Novakovic S et al. Five recurrent BRCA1/2 mutations are responsible for cancer predisposition in the majority of Slovenian breast cancer families. *BMC Med Genet*. 2008 10;9:83. doi: 10.1186/1471-2350-9-83.
14. Piedimonte S, Power J, Foulkes WD, Weber E, Palma L, Schiavi A et al. BRCA testing in women with high-grade serous ovarian cancer: gynecologic oncologist-initiated testing compared with genetics referral. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(11):1757-1761. doi: 10.1136/ijgc-2020-001261.
15. Mafficini A, Simbolo M, Parisi A, Rusev B, Luchini C, Cataldo I et al. BRCA somatic and germline mutation detection in paraffin embedded ovarian cancers by next-generation sequencing. *Oncotarget*. 2016 12;7(2):1076-83. doi: 10.18632/oncotarget.6834.
16. Proces dela v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje. Interni dokument SOP – 587 – 5030 – Verzija 2 / 26.09.2019. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2019.
17. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S et al. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 May;8(5):562-94. doi: 10.6004/jncn.2010.0043.

© 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/>