

# Kaskadno genetsko testiranje v družinah s sindromom Lynch

## Cascade genetic testing in Lynch syndrome families

Praprotnik Lidija<sup>1</sup>, Hotujec Simona<sup>1</sup>, Stojanov Barbara<sup>1</sup>, Krajc Mateja<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

E-mail: mkrajc@onko-i.si

Poslano / Received: 10. 10. 2024

Sprejeto / Accepted: 17. 10. 2024

doi:10.25670/oi2024-013on

### IZVLEČEK

**Izhodišče:** Sindrom Lynch (LS) je najpogostejša oblika podedovane genetske predispozicije za raka debelega črevesa in danke (RDČD). Prisotnost LS je posledica zarodne patogene različice/verjetno patogene različice (PR/VPR) v enem od genov popravljanja neujemanja baznih parov (MMR). Ker je LS povezan s povečano ogroženostjo za raka, je pomembno testirati tako posvetovalce kot njihove družinske člane (kaskadno testiranje).

**Metode:** Na Oddelku za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) smo opravili analizo podatkov, ki smo jih pridobili iz podatkovne zbirke oddelka. Analizirali smo podatke napotenih na genetsko svetovanje v obdobju od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2023, pri katerih je obstajal sum na prisotnost LS. Pri tem smo uporabili deskriptivne statistične metode.

**Rezultati:** Na genetsko svetovanje je bilo zaradi ugotovljene različice v enem od genov, ki jih povezujemo z LS, v 17-letnem obdobju, napotenih 246 posameznikov iz 97 pozitivnih LS družin. Od tega je bilo pozitivnih 170 posameznikov, kar predstavlja 69,1 % vseh testiranih. Kaskadnega testiranja se je udeležilo 157 družinskih članov iz 54 družin (55,7 % glede na vse pozitivne družine), in sicer 100 žensk (63,7 %) in 57 moških (36,3 %). 90 posameznikov (57,3 %) se je odzvalo v roku 12 mesecev od razkritja rezultata prvemu testiranemu. Povprečno število krvnih sorodnikov na družino, ki so se odločili za predsimptomatsko testiranje, je bilo 1,6. Če odštejemo družine, v katerih se ni javil nihče od svojcev, pa znaša to število povprečno 2,9 svojca na družino.

**Zaključek:** Kaskadno genetsko testiranje je uspešen sistematični proces zagotavljanja genetskega testiranja krvnih sorodnikov nosilcev PR/VPR. V primeru LS se je pri 55,7 % pozitivnih družin za kaskadno testiranje odločil vsaj en krvni sorodnik. V družinah, v katerih so sorodniki prišli na kaskadno genetsko testiranje, so v povprečju prišli skoraj trije – skoraj 60 % v enem letu.

**Ključne besede:** genetsko testiranje, kaskadno testiranje, dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke (HNPCC), sindrom Lynch, krvni sorodnik, gen, informiranje, MSH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

### ABSTRACT

**Introduction:** Lynch syndrome (LS) is the most common form of inherited genetic predisposition to colorectal cancer (CRC). LS is caused by a germline pathogenic/likely pathogenic variant (P/LPV) in one of the mismatch repairs (MMR). Since LS is linked to an increased risk of cancer, it is crucial to test both individuals and their family members (cascade testing).

**Methods:** We performed the analysis of data from the Department of Clinical Cancer Genetics, the Institute of Oncology Ljubljana, i.e. the information on individuals suspected of LS who were referred for genetic counselling between 01/01/2007 and 31/12/2023. The research was conducted using descriptive statistical methods.

**Results:** A total of 246 individuals from 97 LS-positive families were referred for genetic counselling in 17 years. 170 individuals tested positive, representing 69.1% of all individuals tested. 157 family members from 54 families (55.7%) participated in cascade testing. There were 100 women (63.7%) and 57 men (36.3%). In families where the relatives opted for cascade testing, 90 individuals (57.3%) responded within 12 months after the positive result had been disclosed to the first individual tested. On average, 1.6 blood relatives per family participated in presymptomatic testing. In 54 families where relatives opted for testing, the average number of those who decided to test was 2.9 relatives per family.

**Conclusion:** Cascade genetic testing is a successful systematic method for providing genetic testing to blood relatives of P/LPV carriers. In the case of LS, 55.7% of positive families had at least one blood relative opting for cascade testing. In families where relatives underwent cascade testing, an average of nearly three relatives participated, with almost 60% responding within 12 months.

**Keywords:** genetic testing, cascade testing, hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC), Lynch syndrome, blood relative, gene, informing, MSH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

## UVOD

Lynch sindrom (LS), včasih imenovan tudi dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke (HNPCC), predstavlja najpogostejšo obliko podedovane genetske predispozicije za raka debelega črevesa in danke (RDČD), ter predstavlja približno 3 % na novo diagnosticiranih primerov RDČD. Je posledica zarodne patogene različice/verjetno patogene različice (PR/VPR) v enem od genov za popraviljanje neujemanja baznih parov (MMR) (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, in *PMS2*) ali okvare v genu *EPCAM*, ki vpliva na izražanje *MLH2*. LS je poleg RDČD povezan tudi s povečano ogroženostjo za raka endometrija in drugih vrst rakov (na primer raka jajčnikov, prostate ali sečil (urotelni karcinom), redkeje tudi raka tankega črevesa, želodca, žolčnih vodov, trebušne slinavke in nekatere možganske tumorje). Za LS so značilne zgodnje diagnoze raka, ki se lahko pojavljajo 10–20 let prej, kot se bolezen običajno pojavlja v populaciji, bolniki lahko zbolijo tudi za več raki (sinhrono ali metahrono). Zato je pomembno testirati tako posvetovalce kot njihove družinske člane (kaskadno testiranje), da jim lahko glede na genetski izvid pravočasno omogočimo preventivne programe v smislu preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka. Gre za avtosomno dominantno dedno predispozicijo s populacijsko prevalenco približno 1/440 (1). Po najnovejših slovenskih podatkih pa znaša prevalenca v Sloveniji 1 : 357 (2).

### Pomen kaskadnega testiranja pri odkrivanju nosilcev zarodnih PR/VPR

Kaskadno genetsko testiranje je del pristopa v javnem zdravstvu, kjer imamo ob znani družinski PR/VPR priložnost omogočiti genetsko testiranje vsem krvnim sorodnikom prvega testiranega z znano okvaro. Običajno testiranje ponudimo sorodnikom v prvem kolenu, saj je pri njih 50 % verjetnost, da so tudi oni nosilci genetske okvare. Nosilec PR/VPR tako lahko pravočasno omogočimo preventivne ukrepe glede na veljavne smernice (3,4), tistim, ki okvare niso podedovali, pa tako testiranje lahko predstavlja veliko olajšanje. V vsakem primeru je tudi pri negativnem izvidu smiselno opraviti genetski posvet, da se posameznikom pojasni, da so za raka lahko še vedno vsaj tako ogroženi kot drugi v populaciji in da je pomembno, da se udeležujejo presejalnih programov, ki veljajo za splošno populacijo. Včasih jim zaradi prisotnosti drugih, tudi nege-

netskih nevarnostnih dejavnikov, svetujemo pogostejše preglede. Pomembno je poudariti, da pozitiven rezultat genetskega testiranja ne pomeni nujno, da bo posameznik zbolel za rakom, napove pa, da obstaja veliko večje tveganje, da se bo bolezen pozneje v življenju razvila. Prav tako negativen rezultat ne pomeni, da posameznik ne bo zbolel za rakom, saj populacijska ogroženost zaradi drugih nevarnostnih dejavnikov za raka še vedno ostaja. S kaskadnim genetskim testiranjem za LS lahko torej odkrijemo posameznike, ki so bolj ogroženi, da bodo zboleli za raki, povezanimi z LS, in pri njih sprožimo ukrepe primarne in sekundarne preventive. Glede na navedeno je zato izjemnega pomena identificirati vse posameznike, ki so genetsko okvaro podedovali, saj jim lahko omogočimo preventivne ukrepe.

V raziskavi smo analizirali, kako pogosto v družinah z LS opravimo kaskadno genetsko testiranje. Prav tako smo analizirali značilnosti družin in posameznikov, kjer smo opravili kaskadno testiranje z namenom boljšega poznavanja kaskadnega testiranja pri LS v naši populaciji.

## METODE

V raziskavi smo analizirali demografske podatke in podatke o genetskem testiranju za LS (gen, leto testiranja ter ali je bila PR/VPR pri krvnih sorodnikih potrjena), ki smo jih pridobili iz podatkovne zbirke Oddelka za onkološko klinično genetiko OIL med 2007 in 2023. Genetsko testiranje zarodnih PR/VPR je bilo izvedeno na Oddelku za molekularno diagnostiko OIL.

Za analizo števila sorodnikov, ki so se odzvali na vabilo na kaskadno testiranje po tem, ko je bil v družini odkrit prvi nosilec zarodne PR/VPR, smo v analizo naknadno vključili še sorodnike, katerih izvide genetskega testiranja smo prejeli do 31. 8. 2024.

### Vključitvena merila:

Na genetski posvet in test smo najprej povabili tistega družinskega člana, pri katerem je največja verjetnost, da bomo našli zarodno genetsko okvaro. To so onkološki bolniki, ki so bili ob diagnozi najmlajši in ki so izpolnjevali enega od meril, navedenih v Tabeli 1 (5).

Tabela 1: Merila napotovanja na genetski posvet ob sumu na prisotnost LS (5).

Onkološki bolniki – zadostuje eno od spodnjih meril:	Na posvet je smiselno napotiti tudi zdravega posameznika s pozitivno družinsko anamnezo:
V družini je že ugotovljena mutacija (oz. verjetno patogena/patogena različica).	≥1 sorodnik v 1. kolenu s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija pred 50. letom.
Negativen izvid opravljenega genetskega testiranja na Onkološkem inštitutu pred letom 2014 za posameznike, ki izpolnjujejo spodaj navedene kriterije.	≥1 sorodnik/sorodnica v 1. kolenu s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija in drugim primarnim tumorjem, povezanim z LS.
Če je v tumorju ugotovljena IHK izguba ekspresije MMR-proteinov in/ali mikrosatelitna nestabilnost (MSI), ne glede na starost ob diagnozi.	≥2 sorodnika v 1. ali 2. kolenu z rakom, povezanim z LS, pri čemer je vsaj en zbolel pred 50. letom.
Če je v tumorju ugotovljena genetska okvara, ki bi bila lahko zarodna.	≥3 sorodniki v 1. ali 2. kolenu z rakom, povezanim s LS, ne glede na starost ob diagnozi.
Bolnik s karcinomom debelega črevesja/danke ali karcinomom endometrija, če: <ul style="list-style-type: none"> <li>- je njegova starost ob diagnozi &lt;50 let,</li> <li>- ima osebno anamnezo drugega raka, povezanega z LS,</li> <li>- ima pozitivno družinsko anamnezo rakov, povezanih z LS, pri sorodniku pred 50. letom v 1. ali 2. kolenu.</li> </ul>	
Ima pozitivno družinsko anamnezo rakov, povezanih z LS, pri vsaj dveh sorodnikih v 1. ali 2. kolenu, ne glede na njihovo starost ob diagnozi.	

Legenda: IHK – imunohistokemično, MSI – mikrosatelitska nestabilnost, LS – Lynch sindrom

Prvo osebo v družini, ki je v genetski obravnavi, smo za namen analize poimenovali nosilec družine (angl. proband).

Za obdelavo podatkov smo uporabili deskriptivne statistične metode. Podatki so analizirali s pomočjo programske aplikacije Excel Microsoft Office Professional Plus 2019.

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

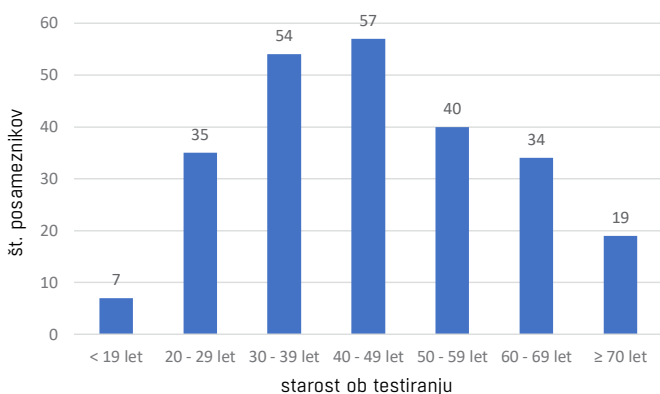
## REZULTATI

### Opis vzorca

Na genetsko svetovanje in testiranje je bilo zaradi ugotovljene zarodne PR/VPR v enem od genov, ki jih povezujemo z LS, v obdobju od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2023, napotenih 246 posameznikov iz 97 družin. Obravnavali smo 157 žensk (157/246; 63,8 %) in 89 moških (89/246; 36,2 %).

Povprečna starost posameznika ob testiranju je bila  $46 \pm 16$  let, v starostnem razponu od 17 do 88 let. Starostno strukturo testiranih prikazuje Slika 1.

Slika 1: Število testiranih posameznikov po starostnih skupinah.



Najmanj testiranih je bilo v starostni skupini do 19 let (7), največ pa v starostnih skupinah od 40 do 49 let (57) ter od 30 do 39 let (54). 109 posameznikov je imelo ob testiranju najmanj eno onkološko diagnozo (109/246; 44,3 %), medtem ko je bilo 137 posameznikov brez diagnoze raka (137/246; 55,7 %).

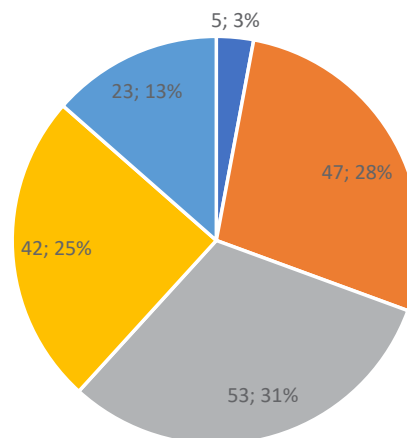
Povprečna starost (srednja vrednost), ko so posamezniki prvič zboleli za rakom, je bila  $47 \pm 13$  let, s starostnim razponom od 8 do 80 let. Najpogosteje so posamezniki zboleli za rakom debelega črevesa (33/109; 30,3 %), rakom materničnega telesa (24/109; 22 %) in rakom danke (14/109; 12,8 %), 11,9 % (13/109) pa je imelo raka dojk. Pri tem je imelo 80 posameznikov eno onkološko diagnozo (80/109; 80,4 %), 29 posameznikov pa je imelo dve ali več onkoloških diagnoz (29/109; 26,6 %).

### Rezultati genetskega testiranja

Med 109 posamezniki z rakom je bila pri 103 posameznikih odkrita vsaj ena zarodna PR/VPR v genu, povezanem z LS (103/109; 94,5 %), pri šestih testiranih ni pokazalo prisotnosti zarodnih PR/VPR (6/109; 5,5 %). Med 137 posamezniki, ki ob testiranju niso imeli onkološke diagnoze, je bila pri 67 posameznikih odkrita vsaj ena PR/VPR v genu, povezanem z LS (67/137; 48,9 %), pri 70 pa testiranje ni pokazalo prisotnosti PR/VPR (70/137; 51,1 %).

Skupno je imelo pozitiven genetski test 170 posameznikov (170/246; 69,1 %) iz 97 družin. Slika 2 prikazuje število pozitivnih pacientov glede na odkrite PR/VPR po genih, ki so povezani z LS.

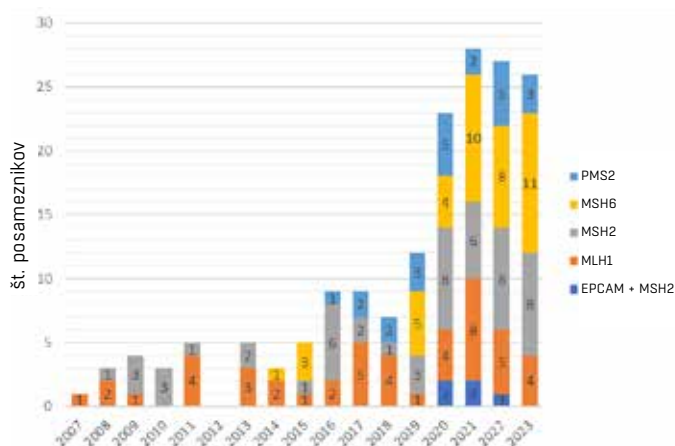
Slika 2: Prikaz števila pozitivnih pacientov glede na odkrito PR/VPR po genih, ki so povezani z LS.



Skupno je bilo največ odkritih posameznikov s PR/VPR v genih *MSH2* (53/170; 31,2 %), *MLH1* (47/170; 27,6 %) in *MSH6* (42/170; 24,7 %). Pri tem je imel en posameznik poleg PR/VPR v genu *MSH6* še PR/VPR v genu *BRCA2*, en posameznik poleg PR/VPR v genu *PMS2* še PR/VPR v genu *BRCA1* ter en posameznik poleg PR/VPR v genih *EPCAM* in *MSH2* še PR/VPR v genu *ATM*.

Število posameznikov z odkrito PR/VPR v genu, povezanem z LS, je med leti naraščalo, rast se je nekoliko umirila v letih 2022 in 2023, kar prikazuje Slika 3.

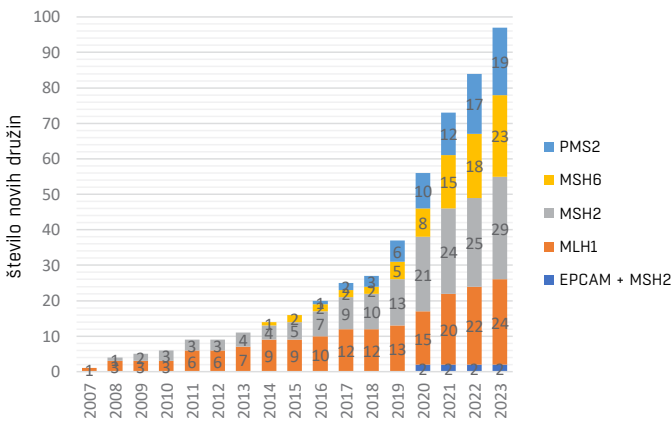
Slika 3: Število posameznikov z odkritimi PR/VPR v genih, povezanimi z LS v posameznem letu v obdobju 2007 - 2023.



Skladno s tem je skozi opazovano obdobje naraščalo tudi skupno število novo odkritih družin z LS. Slika 4 prikazuje kumulativno število novih družin z odkritimi PR/VPR v genih, povezanimi z LS.

Konec leta 2023 smo tako beležili 97 družin, katerih člani (170) so nosilci PR/VPR v genih, povezanih z LS.

Slika 4: Skupno (kumulativno) število novih družin z odkritimi PR/VPR v genih, povezanimi z LS v letih 2007 – 2023.

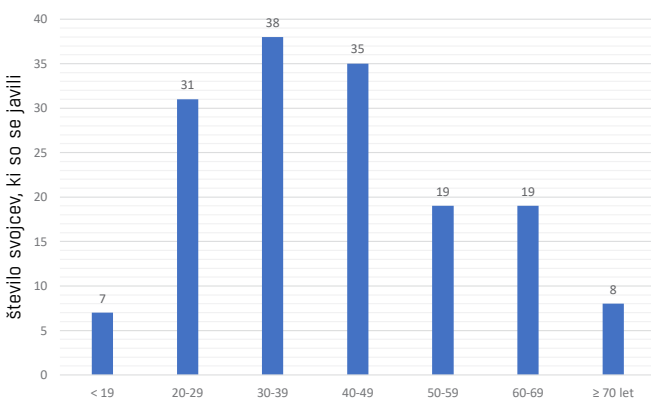


### Kaskadno genetsko testiranje

Iz 97 pozitivnih družin se je na kaskadno testiranje javilo 157 posameznikov iz 54 družin (54/97; 55,7%), iz 43 pozitivnih družin pa se ni do 31. 8. 2024 javil nihče.

Med 157 posamezniki, ki so se javili na kaskadno testiranje, je bilo 100 žensk (100/157, 63,7%) in 57 moških (57/157, 36,3%), njihovo starostno strukturo pa prikazuje Slika 5.

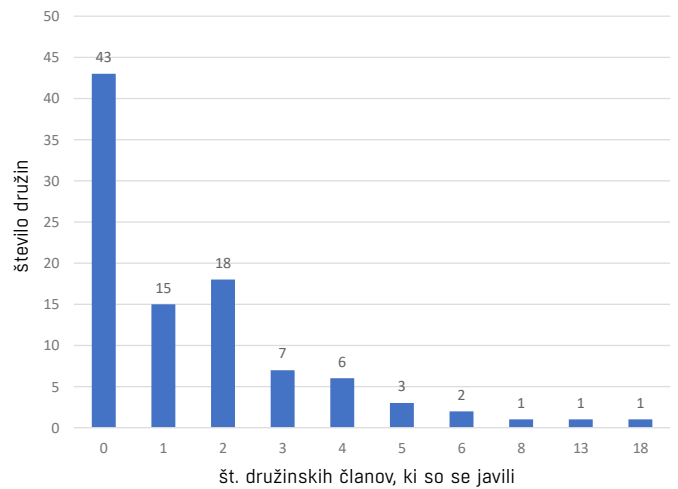
Slika 5: Starostna struktura krvnih sorodnikov, ki so se javili na posvet po diagnozi LS pri prvem testiranem.



Največ sorodnikov se je javilo v starosti od 30 do 39 let. Povprečno se je po odkritju prvega nosilca zarodne PR/VPR posvet javilo 1,6 sorodnika (glede na vse pozitivne družine).

Pri analizi 54 družin, iz katerih so se sorodniki javili, torej teh, iz katerih se je javil vsaj še en sorodnik, se je po odkritju nosilca zarodne PR/VPR javilo še 2,9 sorodnika. Slika 6 prikazuje razporeditev števila krvnih sorodnikov znotraj ene družine, ki so se javili na kaskadno testiranje.

Slika 6: Število krvnih sorodnikov znotraj ene družine, ki so se javili na kaskadno testiranje.

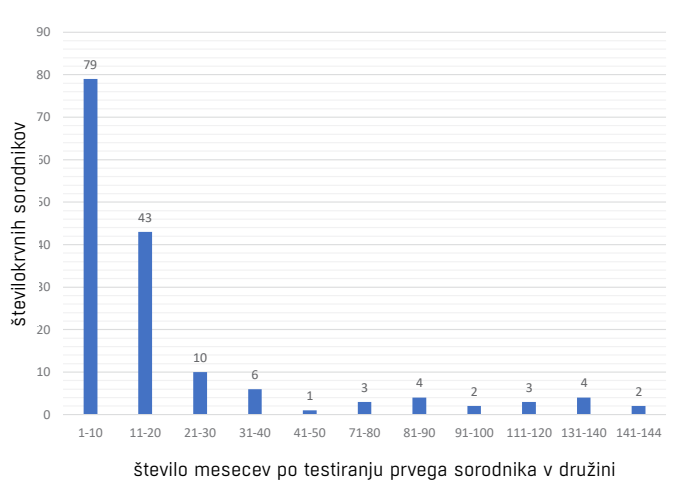


S Slike 6 je razvidno, da se v 43 družinah po razkritju prvega nosilca zarodne PR/VPR v LS genih ni javil nihče od družinskih članov, v 15 družinah se je javil en družinski član, v 18 družinah dva, v 7 družinah trije in v 6 družinah 4 družinski člani. V eni družini pa se je naknadno, po odkritju prvega nosilca, javilo 18 družinskih članov.

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

Od 97 družin z LS se je za kaskadno testiranje odločilo 157 krvnih sorodnikov iz 54 družin. Sorodniki so se v povprečju javili v roku 23 ± 33 mesecev, mediana je znašala 10 mesecev, sorodniki pa so se javljali v razponu 1 do 144 mesecev, kar prikazuje Slika 7.

Slika 7: Čas (mesece) od testiranja prvega pozitivnega do testiranja prvega sorodnika, ki se je udeležil kaskadnega testiranja.



Po odkritju prvega nosilca PR/VPR v družini se je v roku 10 mesecev javilo 79 posameznikov, v roku 10 do 20 mesecev 43 posameznikov, dva posameznika pa 144 mesecev po odkritju prvega nosilca v družini.

V roku 12 mesecev se je javilo 90 krvnih sorodnikov (90/157; 57,3%), 67 pa se jih je javilo kasneje (67/157, 42,7%).



## RAZPRAVA

Na OIL smo želeli z raziskavo analizirati in ugotoviti, kako uspešno je kaskadno testiranje sorodnikov v družinah, pri katerih je bila odkrita PR/VPR v genih, povezanih z LS. Prepoznavanje asimptomatskih nosilcev v PR/VPR v družinah z znano genetsko okvaro namreč nudi priložnosti bolj natančne ocene ogroženosti za raka, možnost primarne in sekundarne preventive in v primeru bolezni izvidu prilagojeno zdravljenje. Kaskadno genetsko testiranje je lahko stroškovno učinkovitejše od populacijskega presejanja, saj je verjetnost, da bomo odkrili PR/VPR pri testiranem sorodniku veliko večja, cena testiranja pa nižja.

Od leta 2007 do leta 2023 smo obravnavali 97 družin in odkrili 170 nosilcev zarodnih PR/VPR v genih, povezanih z LS. Babuder s sodelavci je v svoji raziskavi, ki je analizirala kaskadno testiranje pri dednem sindromu raka dojke in jajčnikov (HBOC, analiza samo za *BRCA1/2* pozitivne družine) na OIL ugotovila, da je bilo v sicer malenkost daljšem obdobju (1999–2020) odkritih veliko več pozitivnih družin (785), kar potrjujejo tudi letna poročila Oddelka za onkološko klinično genetiko OIL, kjer poročajo o manj napotitvah za testiranje za dedno predispozicijo za LS (6).

Od leta 2007, ko smo odkrili prve nosilce LS na Oddelku za onkološko klinično genetiko OIL, vodimo seznam testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom. Pri analizi podatkov testiranih za LS smo ugotovili, da se od 97 LS pozitivnih družin, pri 43 (44,3%) družinah na kaskadno genetsko testiranje ni odzval nihče od družinskih članov. Medtem ko Babuder s sodelavci pri analizi HBOC pozitivnih družin navaja, da se na kaskadno genetsko testiranje ni odzval nihče iz 27% družin. V raziskavi Griffina s sodelavci pa na primer opisujejo, da se testiranja udeleži od 30 do 40 odstotkov tistih, ki so jih sorodniki obvestili. V drugih raziskavah ocenjujejo, da se samo devet odstotkov krvnih sorodnikov odzove vabilu za genetsko testiranje (7). Na podlagi teh izsledkov ugotavljamo, da je udeležba kaskadnega testiranja glede na družino veliko večja pri HBOC pozitivni populaciji (6) kot pri LS (73% proti 55,7%). Razlogi za to nam niso znani, podobno je tudi v tujini in ta velik odstotek neodziva pri LS kaže na izgubljene priložnosti preventive pri pozitivnih svojcih, ki svoje dedne predispozicije ne poznajo. Morda so svojci prejeli informacijo in se za obravnavo niso odločili ali pa se nosilec družine ni odločil informacije o LS v družini posredovati preostalim sorodnikom. Zavedamo se bremena obveščanja svojcev o rezultatih preiskav in njihovih posledicah, ki ga nosi predvsem prvi odkriti nosilec PR/VPR v družini, ki se lahko hkrati spopada s svojo diagnozo genetske predispozicije. Zakoni o varstvu osebnih podatkov izvajalcem zdravstvenih storitev onemogoča razkrivanje genetskih informacij o testiranemu posamezniku drugim osebam, razen če so za to pridobili posebno pooblastilo testiranca. Odgovornost za posredovanje rezultatov genetskih testov je vsaj v Sloveniji izključno na nosilcu potrjene PR/VPR, ki ima pravico, da teh informacij ne razkrije. Ta komunikacijska strategija deljenja informacije o PR/VPR v družini ima precejšnje omejitve tako pri zagotavljanju stika s sorodniki kot pri prenosu točnih informacij, kar so ugotavljali že drugi raziskovalci (8).

V 55,7% pozitivnih družinah, kjer so se za kaskadno testiranje sorodniki odločili, je na posvet prišel vsaj en sorodnik. Pri dobri polovici je torej prišlo do prenosa informacije o zarodni PR/VPR v družini in o možnosti kaskadnega genetskega testiranja. V teh družinah so se sorodniki tudi sami odločili, da sprožijo postopek genetske obravnave. Med testiranimi, ki so se odločili za kaskadno testiranje, je v prvih dvanajstih mesecih na testiranje prišlo 90 krvnih sorodnikov, kar je več kot polovica vseh kaskadno testiranih (57,3%), medtem ko Griffin s sodelavci opisuje, da nosilci v 80% razkrijejo izvid v prvih šestih mesecih (7). Po drugi strani pa Babuder s sodelavci ugotavlja, da se je v 785

HBOC pozitivnih družinah, v katerih so se sorodniki odločili za posvet, v prvih 12 mesecih javilo 79% posameznikov. Razlika med obema kohortama je velika. Najverjetneje gre razlog za boljši in hitrejši odziv na kaskadno testiranje v HBOC kohorti pripisati boljšemu ozaveščanju o HBOC. Še posebej po letu 2013, ko je slavna igralka Angelina Jolie sama razkrila, da je nosilka okvare za *BRCA1* in s tem močno povečala zavedanje populacije o dedni predispoziciji za raka dojke in jajčnikov. LS takega medijsko izpostavljenega predstavnika oziroma ambasadorja ozaveščanja nima, prav tako je v medijih veliko več informacij za laike na voljo ravno na področju HBOC. HBOC se neposredno bolj dotakne ženske populacije, ki se preventivnih pregledov za raka, ki vabijo splošno populacijo, začnejo udeleževati že zelo mlade (program za preprečevanje in zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu – program ZORA) in jih s tem pristopom prej ozaveščimo o pomenu preventive raka. Nekatere raziskave kažejo, da je testiranje na prisotnost PR/VPR 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 (9–14). Zato je zelo pomembno populacijo ozaveščati o možnosti genetskega testiranja za namen preventive raka.

Pri analizi 54 družin, iz katerih so se sorodniki javili, torej teh, iz katerih se je javil vsaj še en sorodnik, se je po odkritju nosilca PR/VPR javilo še 2,9 sorodnika. Zanimivo je, da Babuder s sodelavci ugotavlja podobno, saj so se v njeni analizi povprečno javili še trije sorodniki. To lahko pripišemo temu, da kadar se posameznik odloči obvestiti svoje svojce, to običajno, ne glede na prisotnost dednega sindroma, naredi podobno (6). V raziskavi, ki jo je opravil Finlay s sodelavci, ugotavljajo, da je v njihovi kohorti 115 pacientov s PR/VPR v *BRCA1/2* 77% pacientov obvestilo vsaj enega krvnega sorodnika o svojem rezultatu genetskega testiranja, a se je samo polovica vseh obveščenih odločila za genetsko testiranje (15). Zanimivo bi bilo to področje bolj podrobno raziskati in ugotoviti, kako bi lahko testiranim pri informiranju zdravstvene ustanove pomagale. Še posebej v tistih primerih, ko se na kaskadno testiranje ni javil nihče. Razlogov za ta neodziv namreč še vedno ne poznamo. Nekatere raziskave poročajo, da je pogostost kaskadnega testiranja tudi za 50% večja, če s sorodniki stopijo v stik zdravniki, ki so obravnavali prvega testiranega (16). 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 (7).

Pri testiranih osebah z dokazanim LS se priporočajo preventivni pregledi in operacije z namenom znižanja ogroženosti za raka. Najpomembnejši presejalni pregled je kolonoskopija, ki jo je priporočljivo začeti opravljati med 20. in 25. letom na eno do tri leta, oziroma 2–5 let prej, kot je zbolel najmlajši v družini – priporočila se nekoliko razlikujejo glede na to, v katerem genu je bila odkrita PR/VPR. Naša raziskava je pokazala, da se je na kaskadno testiranje javilo 38 posameznikov, mlajših od 30 let, ki bi s preventivnimi pregledi že lahko začeli. To informacijo posredujemo tudi nosilec družine. Povemo jim, naj svojce že kmalu po polnoletnosti usmerijo v naše ambulante. Ženskam svetujemo še posvet pri ginekologu za preventivne preglede rodil in dogovor o preventivnih operacijah. Skladno s smernicami nosilec PR/VPR priporočamo tudi gastrokopije in druge preglede. Posamezniki, pri katerih povečane ogroženosti ne dokažemo, lahko preventivne preglede opravljajo v daljši intervalih oziroma primerljivo s splošno populacijo. Zanje je smiselno, da se vključijo v program SVIT (program zgodnjega odkrivanja in preprečevanja raka debelega črevesa in danke) ter da upoštevajo priporočila za zdrav življenjski slog (17).

V tujini so raziskovali tudi možnost univerzalnega populacijskega genetskega presejanja vseh v populaciji, ne glede na to, ali je v

posameznikovi družini kdo zbolel za rakom ali ne. Kljub raziskovalnim naporom za zdaj ostaja to področje še zelo neraziskano in nedorečeno (9–14). Nekatere raziskave so se posvetile možnostim univerzalnega testiranja za vse bolnike z rakom (na primer bolnike z rakom dojk, jajčnikov, debelega črevesa), prek katerih bi testiranje ponudili zdravim svojcem. Vendar naša raziskava in raziskava Babuder s sodelavci kaže na to, da se na kaskadno testiranje ne bi odzvali vsi krvni sorodniki, kljub znani PR/VPR v družini.

Čprav ima genetsko testiranje za dedno predispozicijo za LS velik pomen za načrtovanje učinkovite preventive, se je treba zavedati, da obstajajo tudi omejitve. Dokazana prisotnost PR/VPR ne pomeni, da bo nosilec zbolel, lahko pa prinese psihološko stisko in obremenjeni testiranega in njegove bližnje. Po drugi strani pa negativen rezultat ne pomeni, da testirane ne bo zbolel za rakom. Zaradi vseh teh omejitev je potreben in je tudi zakonsko obvezen genetski posvet, ki testirane obvešča o možnih rezultatih in posledicah ter ukrepah, ki sledijo glede na izvid, da se lažje odločijo o predsimptomatskem genetskem testiranju.

## ZAKLJUČEK

Kaskadno genetsko testiranje je uspešen sistematičen proces zagotavljanja genetskega svetovanja in testiranja krvnih sorodnikov, po tem ko je pri prvem testiranem družinskemu članu potrjena PR/VPR. V primeru prisotnosti LS v družini lahko torej kaskadno genetsko testiranje krvnim sorodnikom zagotovi pomembne informacije o ogroženosti za raka, ponudi možnost soodločanja pri preventivnih ukrepih ter zagotovi informacijo o možnosti, da lahko PR/VPR prenesejo na svoje potomce. Predstavlja eno od poti odkrivanja nosilcev dedne predispozicije, kjer imamo na voljo učinkovite preventivne ukrepe že v predsimptomatski fazi, pri bolnih pa zgodnje odkrivanje in preprečevanje sekundarnih rakov ter izvidu prilagojeno zdravljenje.

## LITERATURA

1. Leenen CH, Goverde A, de Bekker-Grob EW, Wagner A, van Lier MG, Spaander MC, et al. Cost-effectiveness of routine screening for Lynch syndrome in colorectal cancer patients up to 70 years of age. *Genet Med*. 2016 Oct;18(10):966-73. doi:https://doi.org/10.1038/gim.2015.206. Epub 2016 Mar 3.
2. Kotnik U, Maver A, Peterlin B, Lovrecic L. Assessment of pathogenic variation in gynecologic cancer genes in a national cohort. *Sci Rep*. 2023 Mar 31;13(1):5307. doi: 10.1038/s41598-023-32397-8.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: NCCN genetic colorectal: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, V.1.2024 [spletna stran na internetu]. [pridobljeno 09.10.2024]. Dostopno na: https://www.nccn.org/guidelines/.
4. Onkološki inštitut Ljubljana, Genetsko svetovanje [spletna stran na internetu]. [pridobljeno 09.10.2024]. Dostopno na: https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/skupne-zdravstvene-dejavnosti/oddelek-za-onkološko-klinično-genetiko.
5. Nacionalni inštitut za javno zdravje, Program SVIT [spletna stran na internetu]. [pridobljeno 09.10.2024]. Dostopno na: https://www.program-svit.si/wp-content/uploads/2023/11/Mateja-Krajc-Onkološko-genetsko-svetovanje-in-testiranje-dedni-rak-debelega-crevesa-in-danke.pdf
6. Babuder B, Hotujec S, Blatnik A, Strojnik K, Banjac M, Novaković S, Kraje M. Predsimptomatsko genetsko testiranje za dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov. *Onkologija* 2021;25(2):16–23.
7. 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: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.005
8. Baroutsou V, Underhill-Blazey ML, Appenzeller-Herzog C, Katapodi MC. Interventions Facilitating Family Communication of Genetic Testing Results and Cascade Screening in Hereditary Breast/Ovarian Cancer or Lynch Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 23;13(4):925. doi:https://doi.org/10.3390/cancers13040925.
9. 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: https://doi.org/10.1111/jog.14366
10. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet*. 2018;50(9):1212-1218. doi: https://doi.org/10.1038/s41588-018-0202-0
11. 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: https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.007
12. Hoogerbrugge N, Jongmans M. Finding all BRCA pathogenic mutation carriers: best practice models. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:S19-26. doi: https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.9
13. 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: https://doi.org/10.1093/jnci/djx265.
14. 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: https://doi.org/10.3390/jcm9072125.
15. 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: https://doi.org/10.1089/gte.2007.0037.
16. 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: https://doi.org/10.1111/jog.14366.
17. Smernice Programa Svit: slovenske smernice zagotavljanja kakovosti presejanja raka debelega črevesa in danke [e-knjiga]. 2. dop. izd. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2023. [pridobljeno 09.10.2024]. Dostopno na: http://www.dlib.si/?URN=URN:NBN:SI:DOC-EQ5N4YWG.

© 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/>