

*Mediatelly*

**Dedni rak**

**Onkološko genetsko svetovanje in testiranje**

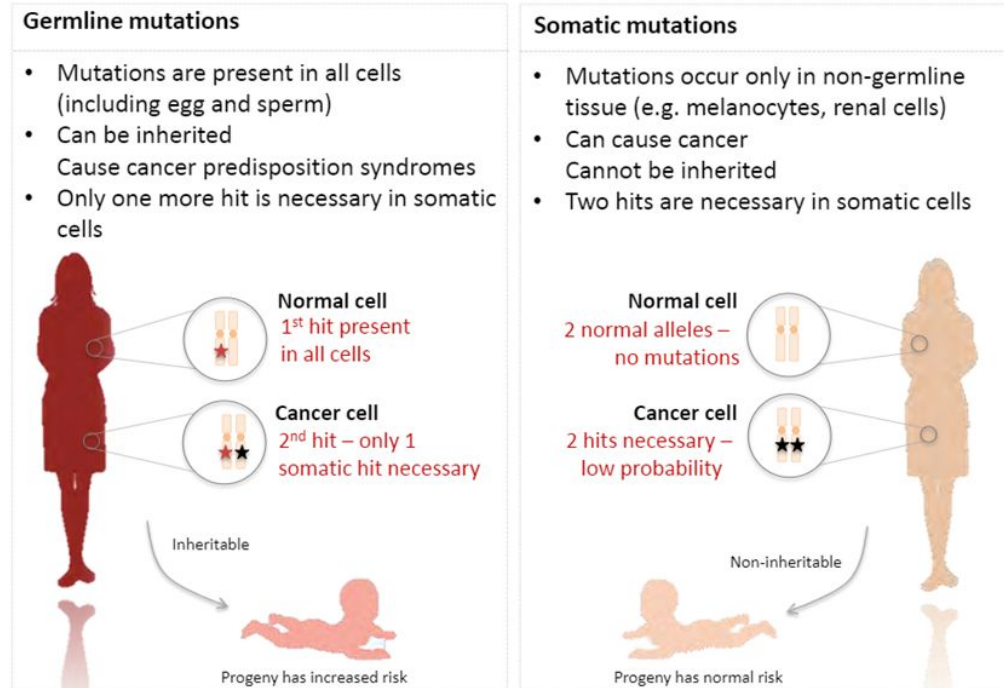
Doc. dr. Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana

# Rak – bolezen genoma

- Mehanizem nastanka raka - posledica sprememb v DNA zapisu.
- Rakave celice lahko nosijo stotine ali tisoče genetskih sprememb, ki nam veliko povedo o vzrokih za nastanek in nadaljnji razvoj bolezni.
- Aktivacija onkogenov, inaktivacija tumor supresorskih genov ter genov, ki kodirajo za proteine, ki sodelujejo pri popravljanju DNA.
- Večina rakavih bolezni je posledica pridobljenih, somatskih okvar – gre za t. i. nededne, populacijske rake.
- Nekateri bolniki zbole vajo za rakom zaradi kombinacije zarodnih in pridobljenih okvar – gre za t. i. dedne rake.

# Zarodne in somatske okvare DNA



*BAP1 germline mutations A new Cutaneous Nevus Melanoma Syndrome.  
Thomas Wiesner*

## 5-10 % primerov raka ima dedno komponento

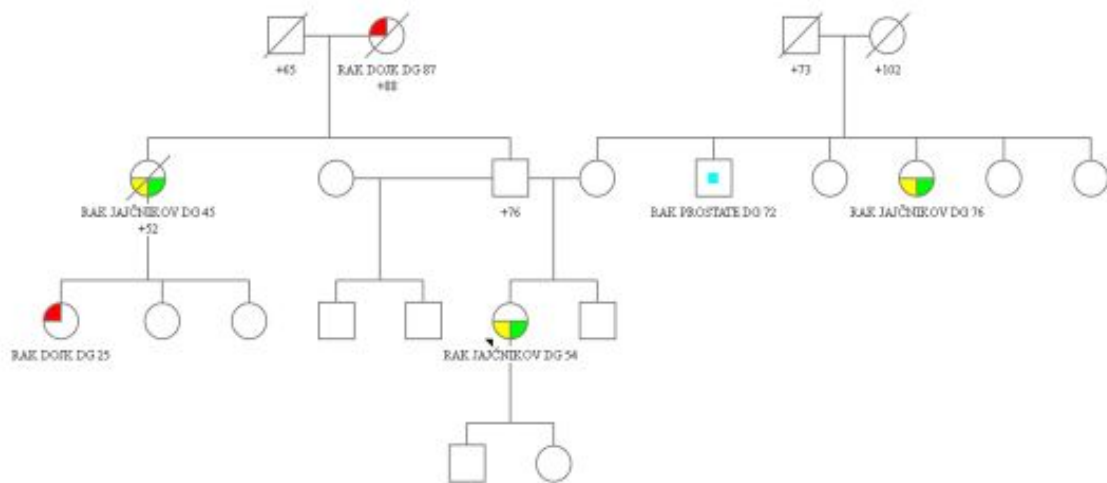
Projekt “človeški genom” je omogočil odkritje genov, ki v primeru okvar ogrožajo za raka.

Razvili so se:

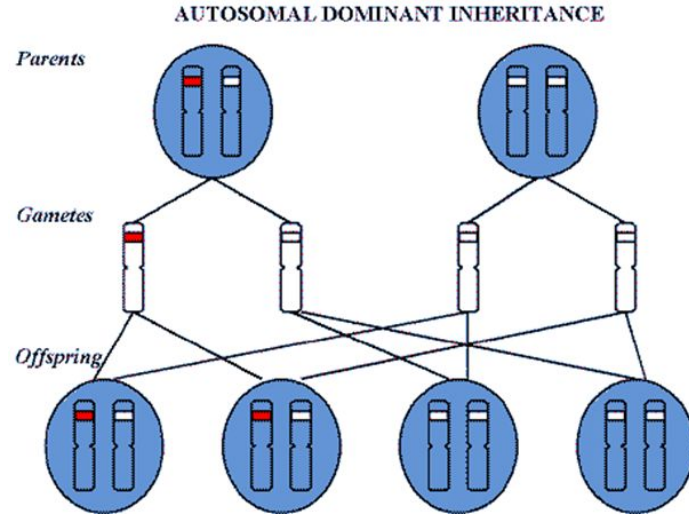
- napovedni testi,
- diagnostični testi,
- zdravljenja, ki targetirajo gene ali spremembe v malignih celicah, ki so posledica spremenjenih beljakovinskih produktov okvarjenih genov.

## Kdaj pomislimo na “dedne” rake

- Več posameznikov po isti krvni veji je zbolelo za istim rakom in/ali raki, ki se pojavljajo v sklopu določenega dednega sindroma (npr: rak dojk/jajčnikov).
- Diagnoza postavljena 10 – 20 let prej, kot velja za splošno populacijo.
- Več primarnih tumorjev.
- Redki raki (npr. rak dojk pri moškem).
- Nemaligne manifestacije (npr. kožne spremembe).
- Histološke karakteristike (npr. meduarni rak dojk).
- Molekularne spremembe (npr. MSI, IHK na MMR beljakovine).



# Večina dednih sindromov raka se deduje avtosomno dominantno



Okvaro lahko  
podedujemo po  
mami ali očetu!

# Penetranca

## **POLNA** (vsi zbolijo)

Npr.:

- *APC* – povezana adenomatozna polipoza
- *NF1*, *NF2*
- Von Hippel-Lindau sy

## **NEPOPOLNA** (vsi ne zbolijo)

Npr.:

- *BRCA1/2* rak dojk/jajčnikov
- Lynch sy
- Li-Fraumeni sy
- *CDKN2A* povezan dedni kožni melanom



► Raziskovalna in izobraževalna dejavnost

► Upravne dejavnosti

► Priporočila in klinične poti

## POVEZANE VSEBINE

- 📄 Kaj je dedni rak?
- 📄 Dedni rak dojk/jajčnikov.
- 📄 Molekularna diagnostika v onkologiji.
- 📄 Klinična pot obravnave.

ERN GENTURIS



European Reference Network  
for rare or low prevalence complex diseases



ERN  
GENTURIS  
With every diagnosis  
we can help an entire family

© Networks  
Genetic Tumour Mark  
Syndromes (GEMS) (2016/14/ISS)

### Čakalna doba

Čakalna doba za obravnavo (od dneva, ko prejmemo izpolnjen vprašalnik, do prvega posveta v naši ambulanti) se zaradi velikega porasta napotitev bolnikov z rakom, ki potrebujejo izvid za načrtovanje zdravljenja, vsak mesec močno podaljšuje. Vljudno vas prosimo za razumevanje.

Če je potrebna prednostna genetska obravnava in testiranje zaradi načrtovanja sistemskega ali kirurškega zdravljenja rakave bolezni in je to jasno navedeno na napotnici s strani napotnega zdravnika, potem je napoteni obravnavan v skladu s stopnjo nujnosti, označeno na napotnici s strani napotnega zdravnika.

Vsi, ki so napoteni v genetsko ambulanto zaradi načrtovanja preventivnih ukrepov, bodo obravnavani glede na razpoložljiva prosta mesta ter glede na triažo, ki jo opravi specialist klinične genetike po prejemu celotne zahtevane dokumentacije.

### KDAJ SE JE SMISELNO POSVETOVATI Z ZDRAVNIKOM O NAPOTITVI NA GENETSKO OBRAVNAVO?

#### ODGOVORI NA POGOSTA VPRAŠANJA

### KDAJ POMISLIMO NA PRISOTNOST DEDNEGA SINDROMA ZA RAKA?

Na prisotnost dednega sindroma za raka pomislimo, kadar v družini več posameznikov zbolijo za isto diagnozo raka ali za raki, ki se lahko pojavljajo v sklopu danes znanih dednih sindromov za raka.

Prav tako na prisotnost genetske okvare pomislimo pri bolnikih s točno določeno rakavo diagnozo oz. podtipom raka (na primer rak dojk pri moških, medularni rak ščitnice, difuzni rak želodca pri mlajših), kadar imajo posamezniki več diagnoz raka in kadar zbolevalo več kot 10 let prej, kot se bolezen običajno pojavlja pri splošni populaciji.

### KOGA NAPOTITI NA GENETSKI POSVET?

Merila za najpogostejše dedne sindrome za raka, kjer je verjetnost, da bomo našli genetsko okvaro velika in je smiselna napotitev na onkogenetsko obravnavo:

- **A. SUM NA DEDNI SINDROM ZARADI OBREMENILNE DRUŽINSKE ANAMNEZE**
- **B. SUM NA DEDNI SINDROM PRI BOLNIKIH Z DIAGNOZO RAKA**

Poleg genetskega svetovanja na oddelku vodimo tudi **Državni register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom.**

<https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/skupne-zdravstvene-dejavnosti/oddelek-za-onkolosko-klinicno-genetiko>

<https://www.onko-i.si/klinicne-poti>

ONKOLOŠKI INŠTITUT	DEJAVNOSTI	ZA JAVNOST IN BOLNIKE
	> Domov > Dejavnosti > Zdravstvena dejavnost > Skupne zdravstvene dejavnosti > Oddelek za onkološko klinično genetiko > A. Sum na dedni sindrom zaradi obremenilne družinske anamneze	
▼ Zdravstvena dejavnost	<b>A. SUM NA DEDNI SINDROM ZARADI OBREMENILNE DRUŽINSKE ANAMNEZE</b>	
> Diagnostična dejavnost	<b>I. DEDNI SINDROMI, POVEZANI Z RAKOM DOJK, JAJČNIKOV, PANKREASA IN PROSTATE</b>	
> Sektor operativnih dejavnosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• v družini že ugotovljena verjetno patogena/patogena različica (oz. mutacija);</li> <li>• negativen izvid opravljenega genetskega testiranja na Onkološkem inštitutu pred letom 2014 za posameznike, ki izpolnjujejo spodaj navedene kriterije;</li> <li>• bolnica z rakom dojk, ki:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ potrebuje izvid genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka;</li> <li>◦ ima ob diagnozi ≤50 let;</li> <li>◦ ima trojno negativni karcinom dojk;</li> <li>◦ ima ≥2 primarna karcinoma dojk;</li> <li>◦ ima pozitivno družinsko anamnezo raka dojk, jajčnikov, pankreasa in/ali prostate;</li> <li>◦ ima histološko lobularni karcinom in je hkrati prisotna pozitivna družinska anamneza za difuzni karcinom želodca in/ali lobularni karcinom dojk;</li> <li>◦ ima osebno in/ali družinsko anamnezo mehko tkivnega sarkoma, osteosarkoma, primarnega tumorja CŽS in/ali adrenokortikalnega karcinoma, pred 46. letom starosti;</li> <li>◦ ima klinične znake neurofibromatoze tipa 1 (kožne neurofibrome, kožne madeže barve bele kave, Lischeve nodule, optični gliom, pleksiformni neurofibrom...);</li> <li>◦ ima osebno anamnezo karcinoma ednometrija in raka ščitnice in/ali makrocefalijo (≥58 cm) in/ali multiple</li> </ul> </li> </ul>	
> Sektor radioterapije		
> Sektor internistične onkologije		
> Dejavnost zdravstvene nege in oskrbe bolnika		
> Skupne zdravstvene dejavnosti		
> Palliativna oskrba		
> Klinična prehrana in dietoterapija		
> Oddelek za onkološko klinično genetiko		
> Enota za ugotavljanje poznih posledic raka		
> Celostna rehabilitacija		
> Zdravstvena nega		
> Lekarna		

<https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/skupne-zdravstvene-dejavnosti/oddelek-za-onkolosko-klinicno-genetiko>

<https://www.onko-i.si/klinicne-poti>

> B. Sum na dedni sindrom pri bolnikih z diagnozo raka:

▼ Zdravstvena dejavnost	B. SUM NA DEDNI SINDROM PRI BOLNIKI H Z DIAGNOZO RAKA:
> Diagnostična dejavnost	I. RAK DOJK
> Sektor operativnih dejavnosti	MOŠKI
> Sektor radioterapije	Na genetsko obravnavo je smiselno napotiti VSE bolnike z rakom dojg.
> Sektor internistične onkologije	ŽENSKE
> Dejavnost zdravstvene nege in oskrbe bolnika	Na genetsko obravnavo je smiselno napotiti bolnico z rakom dojg, ki:
> Skupne zdravstvene dejavnosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potrebuje izvid genetskega testiranja za načrtovanje sistemskega zdravljenja raka;</li> <li>• ima ob diagnozi ≤50 let;</li> <li>• ima trojno negativni karcinom dojg;</li> <li>• ima ≥2 primarna karcinoma dojg;</li> <li>• ima pozitivno družinsko anamnezo raka dojg, jajčnikov, pankreasa in/ali prostate;</li> <li>• ima histološko lobularni karcinom in je hkrati prisotna pozitivna družinska anamneza za difuzni karcinom želodca in/ali lobularni karcinom dojg;</li> <li>• ima osebno in/ali družinsko anamnezo mehko tkivnega sarkoma, osteosarkoma, primarnega tumorja ČŽS in/ali adrenokortikalnega karcinoma, pred 46. letom starosti;</li> <li>• ima klinične znake nevrofibromatoze tipa 1 (kožne nevrofibrome, kožne madeže barve bele kave, Lischeve nodule, optični gliom, pleksiformni nevrofibrom...);</li> <li>• ima osebno anamnezo karcinoma ednometrija in raka ščitnice in/ali makrocefalijo (≥58 cm) in/ali multiple gastrointestinalne hamartome in/ali prisotne dermatološke posebnosti (trihilemomi, palmoplantarna keratoza, papilomatoza oralne sluznice);</li> </ul>
> Paliativna oskrba	2. RAK JAJČNIKOV, JAJCEVODOV, PRIMARNI PERITONEALNI SEROZNI KARCINOM
> Klinična prehrana in dietoterapija	Na genetsko svetovanje je smiselno napotiti VSE bolnice z epitelnim, nemucinoznim karcinomom jajčnikov, jajcevodov
> Oddelek za onkološko klinično genetiko	
> Enota za ugotavljanje poznih posledic raka	
> Celostna rehabilitacija	
> Zdravstvena nega	
> Lekarna	
> Priporočila in klinične poti	
▶ Epidemiologija in register raka	
▶ Raziskovalna in izobraževalna	

<https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/skupne-zdravstvene-dejavnosti/oddelek-za-onkolosko-klinicno-genetiko>

<https://www.onko-i.si/klinicne-poti>

# Onkološki inštitut Ljubljana – proces dela

## Napotitve

- Onkologi
- Ginekologi
- Družinski zdravniki
- Drugi specialisti
- CBDji



- Genetsko svetovanje
- **Multidisciplinarna obravnava**
- Testiranje
- Follow-up
- Psihološka obravnava
- PGD
- Profilaktične operacije/tarčno zdravljenje

Klinična pot:

[http://www.onko-i.si/fileadmin/\\_migrated/content\\_uploads/Svetovanje\\_in\\_testiranje\\_za\\_dedni\\_rak\\_dojk\\_in\\_ali\\_jajcnikov.pdf](http://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov.pdf)

# Genetsko testiranje

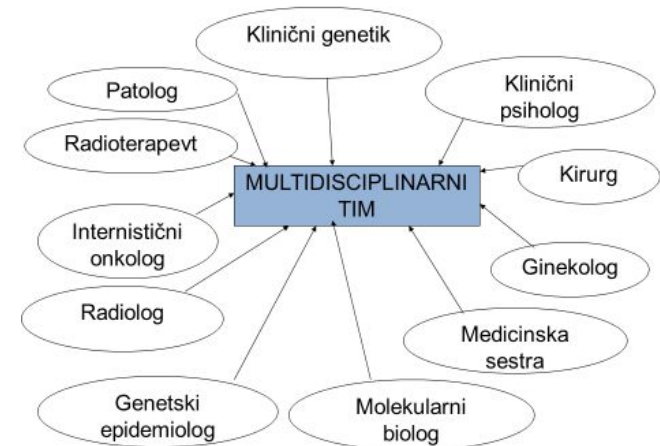
- VEDNO, ČE LAHKO, NAJPREJ TESTIRAMO BOLNIKA, KI JE BIL OB DIAGNOZI RAKA NAJMLAJŠI V DRUŽINI.
- Če patogene različice ne najdemo (ali najdemo varianto z neznanim kliničnim pomenom), najverjetneje drugih članov družine ne bomo testirali.
- Če patogeno različico dokažemo, je možno kaskadno genetsko testiranje krvnih sorodnikov.

# Klinična pot – večstopenjski proces

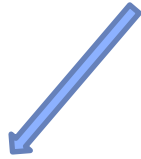
1. Identifikacija posameznika z večjo ogroženostjo  
MDT
2. Genetsko svetovanje pred testiranjem
3. Podpis soglasja
4. Testiranje  
MDT
5. Svetovanje ob posredovanju rezultata
6. Sledenje, presejanje, preventivne operacije, klinični psiholog

Možnosti v Sloveniji:

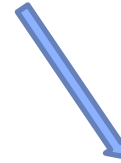
1. Klasična klinična pot prek kliničnega genetika
2. Hitra klinična pot/mainstreaming
3. Genomski svetovalec
4. Tumorsko testiranje – napotitev glede na izvid in anamnezo



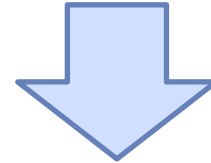
# Namen genetskega svetovanja



Načrtovanje personaliziranih  
preventivnih ukrepov  
Klasična klinična pot



Načrtovanje personaliziranega  
tarčnega zdravljenja



Hitra klinična pot  
3 klinične poti

# Klinične poti – 4 različne možnosti

od 1999



**Klasična klinična pot** - kriterij pozitivne družinske anamneze

[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](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)

od 2021

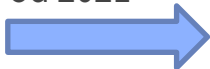


**Tumorsko testiranje najprej** – primer raka jajčnikov

Testiranje za zarodne PR je indicirano le v primeru, če je PR najdena v tumorju ali v primeru pozitivne družinske anamneze

[https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna\\_knjiznica/klinicne\\_poti/Klinicna\\_pot\\_genetske\\_obravnave\\_bolnic\\_z\\_epitelijskim\\_nemucinoznim\\_rakom\\_jajcnikov\\_2021.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_genetske_obravnave_bolnic_z_epitelijskim_nemucinoznim_rakom_jajcnikov_2021.pdf)

od 2021

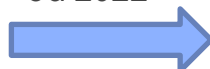


**“Mainstreaming way”**

Lečiči klinik, ki potrebuje izvid za načrtovanje zdravljenja opravi prvi posvet in odvzem krvi za testiranje na zarodne PR

[https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna\\_knjiznica/klinicne\\_poti/Klinicna\\_pot\\_Prednostno\\_genetsko\\_testiranje\\_na\\_zarodne\\_mutacije\\_pri\\_bolnikih\\_z\\_metastatskim\\_rakom\\_prostate\\_ali\\_pankreas\\_ali\\_dojk\\_2021.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_Prednostno_genetsko_testiranje_na_zarodne_mutacije_pri_bolnikih_z_metastatskim_rakom_prostate_ali_pankreas_ali_dojk_2021.pdf)

od 2022



**Genomski svetovalci pod mentorstvom opravljajo prve posvete**

Pozitivne izvide preda klinični genetik

[https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna\\_knjiznica/klinicne\\_poti/Klinicna\\_pot\\_in\\_obseg\\_dela\\_genomskega\\_svetovalca\\_v\\_procesu\\_obravnave\\_pacienta\\_2022.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_in_obseg_dela_genomskega_svetovalca_v_procesu_obravnave_pacienta_2022.pdf)

<https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/skupne-zdravstvene-dejavnosti/oddelek-za-onkolosko-klinicno-genetiko>

<https://www.onko-i.si/klinicne-poti>



NCCN

National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

# **Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic**

Version 2.2024 — September 27, 2023

NCCN.org

Continue

# Dedni rak dojk/jajčnikov

# BRCA1, BRCA2 in dedni rak dojk/jajčnikov (HBOC)

## BRCA1

Leta 1990 s pozicijskim kloniranjem ugotovljeno, da leži na kromosomu 17 (Mary Claire King).

Leta 1994 določena sekvenca gena.

1/400 nosi okvaro v genu *BRCA1*.

Velika ogroženost z rakom dojk (72 %) ter rakom jajčnikov (44 %).

Za nosilke značilna visoka ogroženost za pojav trojno negativnega raka dojk.

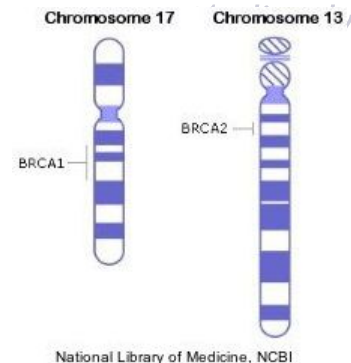
## BRCA2

Sekvenca določena leta 1995.

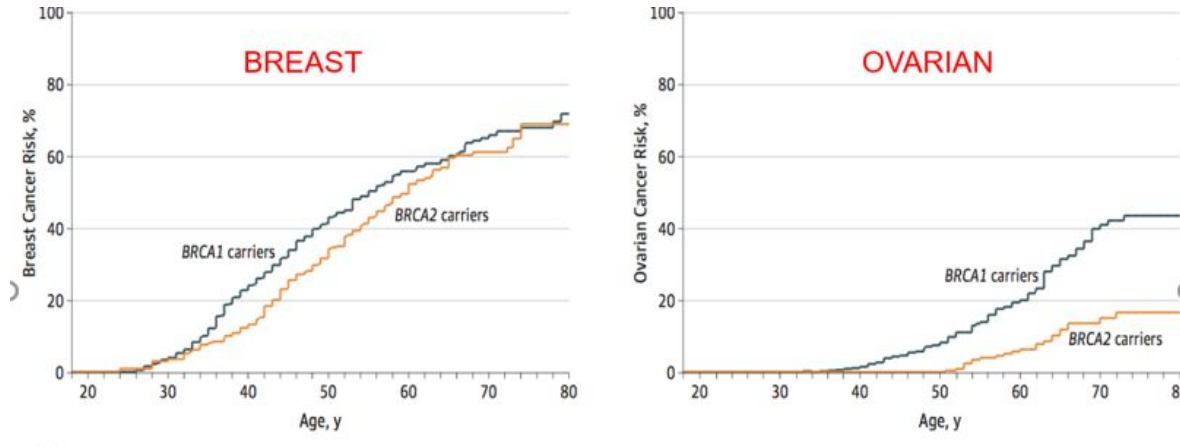
Velika ogroženost z rakom dojk (69 %), nekoliko manjša ogroženost z rakom jajčnikov (17 %).

Moški nosilci bolj ogroženi z rakom dojk in rakom prostate.

1/800 v populaciji nosi okvaro v genu *BRCA2*.



# Cancer risks



Prospective cohort:

6036 BRCA1 and 3820 BRCA2 females

4810 with BC and/or OC

5046 unaffected

Recruited in 1997 – 2011

# Dedni rak dojk/jajčnikov – priporočila za spremljanje

Nosilke mutacij na *BRCA1* ali *BRCA2* genu, velja za zdrave ženske in za bolnice z rakom dojk

- mesečno samopregledovanje dojk od 18. leta dalje (7. do 14. dan od prvega dne menstruacije)
- redni polletni klinični pregled dojk (prvi pregled v 25. letu)

## ➢ RADIOLOŠKO PRESEJANJE ZA RAKA DOJK

- od 25 – 29 let: letni pregled dojk z MRI s kontrastom (med 7. – 14. dnevem menstruacijskega ciklusa), oziroma individualizirano glede na družinsko drevo, npr. če je bil rak dojk v družini diagnosticiran pred 30. letom, je glede na sklep multidisciplinarnega konzilija Ambulante za onkološko genetsko svetovanje in testiranje (konzilij) možno s pregledi pričeti pred 25. letom
- od 30 – 75 let: letno mamografija oz. tomosinteza glede na mnenje radiologa in letno MRI dojk s kontrastom (UZ po priporočilu radiologa po mamografiji ali MRI)
- nad 75 let: individualizirano, glede na mnenje konzilija

## ➢ PROFILAKTIČNE OPERACIJE

- možnost preventivne mastektomije z ali brez rekonstrukcije (po predhodnem posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje)
- možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju, poseg opravljen med 35. in 40. letom, oziroma glede na družinsko drevo in tip mutacije (po posvetu z zdravnikom iz multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje)

## ➢ DRUGO

- priporočen polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom (priporočilo ni podprto z dokazi)
- priporočeno 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)



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 2.2021 *BRCA*-Pathogenic/Likely Pathogenic Variant - Positive Management

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### *BRCA* PATHOGENIC/LIKELY PATHOGENIC VARIANT-POSITIVE MANAGEMENT

#### WOMEN

- Breast awareness<sup>a</sup> starting at age 18 years.
- Clinical breast exam, every 6–12 months,<sup>b</sup> starting at age 25 years.
- Breast screening<sup>c,d</sup>
  - Age 25–29 years, annual breast MRI<sup>e</sup> screening with contrast<sup>f</sup> (or mammogram with consideration of tomosynthesis, only if MRI is unavailable) or individualized based on family history if a breast cancer diagnosis before age 30 is present.
  - Age 30–75 years, annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI<sup>e</sup> screening with contrast.
  - Age >75 years, management should be considered on an individual basis.
  - For women with a *BRCA* pathogenic/likely pathogenic variant who are treated for breast cancer and have not had a bilateral mastectomy, screening with annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI should continue as described above.
- Discuss option of risk-reducing mastectomy
  - Counseling should include a discussion regarding degree of protection, reconstruction options, and risks. In addition, the family history and residual breast cancer risk with age and life expectancy should be considered during counseling.
- Recommend risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO),<sup>g</sup> typically between 35 and 40 years, and upon completion of child bearing. Because ovarian cancer onset in patients with *BRCA2* pathogenic/likely pathogenic variants is an average of 8–10 years later than in patients with *BRCA1* pathogenic/likely pathogenic variants, it is reasonable to delay RRSO for management of ovarian cancer risk until age 40–45 years in patients with *BRCA2* pathogenic/likely pathogenic variants unless age at diagnosis in the family warrants earlier age for consideration of prophylactic surgery. See Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO) Protocol in [NCCN Guidelines for Ovarian Cancer - Principles of Surgery](#).
- Counseling includes a discussion of reproductive desires, extent of cancer risk, degree of protection for breast and ovarian cancer, management of menopausal symptoms, hormone replacement therapy, and related medical issues.
- Salpingectomy alone is not the standard of care for risk reduction, although clinical trials of interval salpingectomy and delayed oophorectomy are ongoing. The concern for risk-reducing salpingectomy alone is that women are still at risk for developing ovarian cancer. In addition, in premenopausal women, oophorectomy likely reduces the risk of developing breast cancer but the magnitude is uncertain and may be gene-specific.
- Limited data suggest that there may be a slightly increased risk of serous uterine cancer among women with a *BRCA1* pathogenic/likely pathogenic variant. The clinical significance of these findings is unclear. Further evaluation of the risk of serous uterine cancer in the *BRCA* population needs to be undertaken. The provider and patient should discuss the risks and benefits of concurrent hysterectomy at the time of RRSO for women with a *BRCA1* pathogenic/likely pathogenic variant prior to surgery. Women who undergo hysterectomy at the time of RRSO are candidates for estrogen alone hormone replacement therapy, which is associated with a decreased risk of breast cancer compared to combined estrogen and progesterone, which is required when the uterus is left in situ (Chlebowski R, et al. *JAMA Oncol* 2015;1:296-305).
- Address psychosocial and quality-of-life aspects of undergoing risk-reducing mastectomy and/or salpingo-oophorectomy.
- For those patients who have not elected RRSO, transvaginal ultrasound combined with serum CA-125 for ovarian cancer screening, although of uncertain benefit, may be considered at the clinician's discretion starting at age 30–35 y.
- Consider risk reduction agents as options for breast and ovarian cancer, including discussion of risks and benefits ([See Discussion](#) for details). ([See NCCN Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction](#)).

## Drugi geni, povezani z dednimi oblikami raka dojk in/ali jajčnikov

Rak dojk in/ali rak jajčnikov se lahko pojavlja v povezavi z drugimi genetskimi sindromi raka – pozornost na pojavnost drugih rakavih bolezni oz. fenotipske značilnosti, povezane s temi sindromi.

Geni, za katere obstajajo priporočila za spremljanje in jih pregledamo ob analizi z večgenskim panelom:

*TP53, PTEN, STK11, BARD1, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM, RAD51C, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, NF1*

Povečini manj penetrantni kot geni *BRCA1/2*, temu prilagojen program spremljanja.

# Poligenška ogroženost z rakom dojk ali jajčnikov

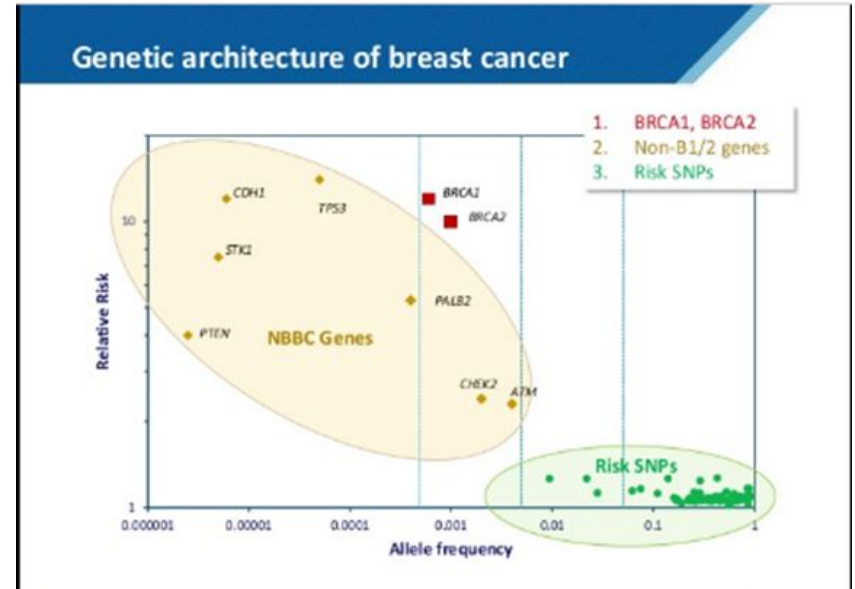
Del družin, kjer se rak dojk pojavlja pogosteje, genetsko ni pojasnjen.

Nemendelski vzorci dedovanja.

Vpliv sprememb v različnih genih – poligenška bolezen.

Hipoteza pogosta bolezen – pogosta varianta; GWAS študije proučujejo prispevek polimorfizmov.

V rutinski praksi (še) ni uporabnih testov!



# Presejanje bolj ogroženih

Ocena ogroženosti s pomočjo programa CanRisk - <https://www.canrisk.org/>



## ZMerno povečana ogroženost

Letno mamografija

Letno klinični pregled (ni podprto z dokazi)

## Visoko ogrožene

Letno MRI s kontrastom\*

Letno mamografija\*

Klinični pregled (ni podprto z dokazi)

Po presoji specialista radiologa tudi UZ (v določenih primerih)

\*pričetek spremljanja se določi na MDT konziliju ob upoštevanju okvarjenega gena ter družinske anamneze raka dojk (število bolnic, sorodstvena vez, starost ob diagnozi)

## Endorsements



- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [↗](#)
- UK Cancer Genetics Group guidelines [↗](#)
- Ontario Breast Screening program [↗](#)
- eviQ Australian guidelines for health professionals [↗](#)
- NCCN | National Comprehensive Cancer Network [↗](#)
- ESMO | European Society of Medical Oncology [↗](#)



# Sindrom Lynch

## Kaj je sindrom Lynch?

Genetski sindrom, povezan z veliko ogroženostjo za razvoj raka.  
Prevalenca 1/300?

Raki se pojavljajo prej kot v splošni populaciji (10–20 let prej).

Nepopolna penetranca in raznolika ekspresivnost.

Povzročajo ga mutacije v t. i. mismatch repair (MMR) genih (kodirajo za proteine za popraviljanje neujemanja):

*MLH1 MSH2 MSH6*

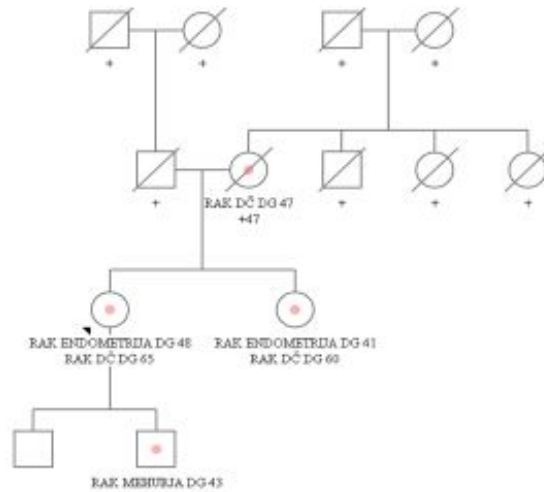
*PMS2*

*EPCAM* delecije povzročijo hipermetilacijo promotorja *MSH2*

# Raki, povezani s sindromom Lynch

Karcinom	MLH1 ali MLH2		MSH6		PMS2	
	Ogroženost	Starost ob diagnozi	Ogroženost	Starost ob diagnozi	Ogroženost	Starost ob diagnozi
<b>Debelo črevo</b>	52%-82%	44-61 let	10%-22%	54 let	15%-20%	61-.66 let
<b>Endometrij</b>	25%-60%	48-62 let	16%-26%	55 let	15%	49 let
<b>Želodec</b>	6%-13%	56 let	≤3%	63 let	+	70-78 let
<b>Jajčniki</b>	4%-24%	42,5 let	1%-11%	46 let	+	42 let
<b>Hepatobiliarni trakt</b>	1%-4%	50-57 let	NP	NP	+	NP
<b>Urinarni trakt</b>	1%-7%	54-60 let	<1%	65 let	+	NP
<b>Tanko črevo</b>	3%-6%	47-49 let	NP	54 let	+	59 let
<b>Možgani/centralni živčni sistem</b>	1%-3%	~50 let	NP	NP	+	45 let

MSH2



**Genetic/Familial High-Risk  
Assessment: Colorectal**

# Ukrepi ob sindromu Lynch?

- Odvisno od okvarjenega gena.
- Kolonoskopija na 1–3 leta s pričetkom med 20.–25. letom, oziroma 2–5 let prej, kot je zbolel najmlajši v družini.
- Odstranjevanje polipov.
- Izvajanje rednih kontrolnih ginekoloških pregledov.
- Po zaključku rodne dobe preventivna odstranitev maternice in jajčnikov z jajcevodi.
- Če se v družini pojavljajo še drugi tumorji (trebušna slinavka, želodec) – preventivni pregledi še za te (ni jasnih priporočil).
- Pri bolnikih z rakom DČD - razmislek o preventivni operaciji.

# Prednosti in pomanjkljivosti genetskega testiranja



- Identifikacija posameznikov z večjo ogroženostjo
- Spremljanje z namenom zgodnjega odkrivanja
- Profilaktične operacije
- Zmanjšanje zaskrbljenosti
- Ocena ogroženosti potomcev
- Čedalje večji pomen za zdravljenje



- Še pomanjkljivo znanje o genetskih vzrokih rakavih boleznih
- Psihološka obremenitev
- Lažen vtis varnosti v primeru negativnega izvida – ta ne pomeni varnosti pred rakom!
- Različice neopredeljenega kliničnega pomena

## Psihološki vidik

- vznemirjenost
- strah
- depresija
- stigmatizacija
- žalovanje
- občutek krivde
- spremenjena samopodoba

*Kako boste pa  
živeli z  
rezultatom?*

**Pomembno je upoštevati  
pravico “NE VEDETI”.**  
**Zaupnost podatkov!**

**Pacient mora biti seznanjen, o čem odloča, tudi ko testiranje zavrne.**

## Pacienti v papirni obliki od nas prejmejo:

- ✓ Laboratorijski izvid genetskega testiranja
- ✓ Genetsko mnenje (razlaga izvida in priporočila za spremljanja s strani specialista kliničnega genetika)



# Kako napotiti posameznika na obravnavo

**VZS: 2587**

**Onkološko genetsko svetovanje in testiranje**

**Posameznik pošlje napotnico na:**

[genetika@onko-i.si](mailto:genetika@onko-i.si)

**Ali pokliče na 01 5879 649 v času uradnih ur:**

Pon, sre, pet: 9-11h

Tor, čet: 11-13h

*Mediatelly*

**Dedni rak**

**Onkološko genetsko svetovanje in testiranje**

Avtor: Mateja Krajc

Producentka: Lucija B. Petavs, Mediatelly