



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



**Poročilo državnega Registra
testiranih oseb iz družin,
obremenjenih z dednim rakom, za obdobje**

2000–2023



Naslov

Poročilo državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, za obdobje 2000–2023

Uredniški odbor:

Mateja Krajc, glavna urednica
Simona Hotujec
Ana Blatnik
Ksenija Strojnik
Srdjan Novaković
Vida Stegel

Obdelava in analiza podatkov

Simona Hotujec

Oblikovanje in priprava za tisk

Barbara Bogataj Kokalj

Lektura

Jezikovna zadruga Soglasnik / Soglasnik Language Cooperative

Izdajatelj

Onkološki inštitut Ljubljana
Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom (Oddelek za onkološko klinično genetiko)

Nasvet za citiranje:

Poročilo državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, za obdobje 2000 – 2023. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana, 2025.

Osebe Oddelka za onkološko klinično genetiko, ki skrbi za vnos podatkov:

Barbara Babuder
Gorica Brborović
Zvonka Kastelic
Natalija Klopčič
Svetlana Novak
Romana Krivec Matijašič
Mateja Pibernik
Lidija Praprotnik
Nives Turk

Osebe državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom:

Simona Hotujec
Maša Dolinar
Nina Zavrl

Prevod:

Jezikovna zadruga Soglasnik / Soglasnik Language Cooperative

Ljubljana, 2025

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-056.7(497.4)“2000/2023”

POROČILO državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, za obdobje 2000-2023 / [uredniški odbor Mateja Krajc, glavna urednica ... [et al.] ; obdelava in analiza podatkov Simona Hotujec]. - Ljubljana : Onkološki inštitut : Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom (Oddelek za onkološko klinično genetiko), 2025

ISBN 978-961-7248-03-6 (Onkološki inštitut)
COBISS.SI-ID 237090307

Vsebina

Uvodnik	10
Podatki	13
Viri podatkov	13
Statistične metode	14
Obdelava podatkov	15
Rak in dedna predispozicija	16
Sindromi, povezani z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev	17
Sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov	17
Sindrom Lynch in polipoze	17
Nevrofibromatoza in švanomatoza	18
Drugi redki sindromi (opis nekaterih najpogostejše odkritih)	19
Paneli genov, povezani s sindromi z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev	21
Število posameznikov z novo odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genih, povezanih z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev (2001-2023)	22
Skupno število opravljenih genetskih testiranj	24
Različice nejasnega kliničnega pomena	25
Skupno število posameznikov in družin, v katerih se pojavlja vsaj ena zarodna patogena/verjetno patogena različica v genu, povezanem z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev	27
Podatki o odkritih zarodnih patogenih/verjetno patogenih različicah glede na gen	30
APC	31
ATM	32
BRCA1	33
BRCA2	35
BRIP1	36
CDH1	37
CDKN2A	38
CHEK2	39
MLH1	40
MSH2	42
MSH6	43
NF1	44
PALB2	45
PMS2	46
RAD51C	47
RET	48
STK11	49
TP53	50
VHL	51
Reference	53

Kazalo slik

Slika 1: Število opravljenih genetskih testiranj za zarodne patogene/verjetno patogene različice glede na rezultat genetskega testiranja, po letih testiranja (2000–2023).....	25
Slika 2: Število posameznikov z vsaj eno odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu, povezanem z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, poročano za vsako leto posebej (2001–2023)	27
Slika 3: Skupno število posameznikov z vsaj eno odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu, povezanem z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev (2001–2023)	28
Slika 4: Število novoodkritih družin z odkrito vsaj eno zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu, povezanem z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, poročano za vsako leto posebej (2001–2023)	28
Slika 5: Skupno število družin z vsaj eno odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu, povezanem z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev (2001–2023)	29
Slika 6: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>APC</i> (2007–2023)	30
Slika 7: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>APC</i> (2007–2023)	31
Slika 8: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>ATM</i> (2009–2023)	32
Slika 9: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>ATM</i> (2009–2023)	32
Slika 10: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>BRCA1</i> (2001–2023)	33
Slika 11: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>BRCA1</i> (2001–2023)	34
Slika 12: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>BRCA2</i> (2001–2023)	35
Slika 13: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>BRCA2</i> (2001–2023)	35
Slika 14: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>BRIP1</i> (2017–2023)	36
Slika 15: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>BRIP1</i> (2017–2023)	36
Slika 16: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>CDH1</i> (2014–2023)	37
Slika 17: Skupno število posameznikov in družin z odkrito patogeno različico v genu <i>CDH1</i> (2014–2023)	37
Slika 18: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>CDKN2A</i> (2007–2023)	38
Slika 19: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>CDKN2A</i> (2007–2023)	38
Slika 20: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu <i>CHEK2</i> (2013–2023)	39

Slika 21: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>CHEK2</i> (2013–2023)	39
Slika 22: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>MLH1</i> (2007–2023)	40
Slika 23: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>MLH1</i> (2007–2023)	41
Slika 24: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>MSH2</i> (2008–2023)	42
Slika 25: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>MSH2</i> (2008–2023)	42
Slika 26: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>MSH6</i> (2014–2023)	43
Slika 27: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>MSH6</i> (2014–2023)	43
Slika 28: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>NF1</i> (2007–2023)	44
Slika 29: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>NF1</i> (2007–2023)	44
Slika 30: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>PALB2</i> (2015–2023)	45
Slika 31: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>PALB2</i> (2015–2023)	45
Slika 32: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>PMS2</i> (2016–2023)	46
Slika 33: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>PMS2</i> (2016–2023)	46
Slika 34: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>RAD51C</i> (2016–2023)	47
Slika 35: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>RAD51C</i> (2016–2023)	47
Slika 36: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>RET</i> (2001–2023)	48
Slika 37: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>RET</i> (2001–2023)	48
Slika 38: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>STK11</i> (2015–2023)	49
Slika 39: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>STK11</i> (2015–2023)	49
Slika 40: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>TP53</i> (2015–2023)	50
Slika 41: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>TP53</i> (2015–2023)	50
Slika 42: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>VHL</i> (2012–2023)	51
Slika 43: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/ verjetno patogeno različico v genu <i>VHL</i> (2012–2023)	51

Kazalo tabel

Tabela 1: Sindromi z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev in geni, povezani z njimi 21

Tabela 2: Število posameznikov z novo odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico, povezano z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev glede na gen in leto diagnoze22

Seznam kratic

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics

CRP – Centralni register prebivalstva

EMŠO – enotna matična številka občana

ERN GENTURIS – Evropska referenčna mreža za redke bolezni – dedne predispozicije za razvoj tumorjev

FAP – Familial adenomatous polyposis (*slo.* družinska adenomatozna polipoza)

HDGC – Hereditary diffuse gastric cancer (*slo.* dedni difuzni rak želodca)

HBOC – Hereditary breast and ovarian cancer (*slo.* dedni rak dojk in/ali jajčnikov)

LFS – sindrom Li-Fraumeni

MAP – *MUTYH*-associated polyposis (z *MUTYH* povezana polipoza)

MEN2 – multipla endokrina neoplazija tipa 2

MKB-10 – Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene

NF1 – nevrofibromatoza tipa 1, tudi gen *NF1*

NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje

OIL – Onkološki inštitut Ljubljana

PJS – sindrom Peutz-Jeghers

PR/VPR – patogena/verjetno patogena različica

SPS – serirani polipozni sindrom

VHL – sindrom von Hippel-Lindau, tudi gen *VHL*

VUS – različica nejasnega kliničnega pomena

ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenij

Uvodnik

V Sloveniji letno zbolijo za rakom več kot 17.000 ljudi, umre pa jih več kot 6.000. Trenutno v Sloveniji živi že več kot 130.000 ljudi, ki so imeli kdaj postavljeno diagnozo katere od rakavih bolezni (1).

Že dolgo je znano, da se v nekaterih družinah rak pojavlja bistveno pogosteje, kot bi pričakovali. Posamezniki v teh družinah pogosto zboleijo mlajši, lahko tudi za več raki. V teh primerih govorimo o družinski obremenitvi z rakom. Nekateri tovrstni primeri so najverjetneje posledica skupnih zunanjih nevarnostnih dejavnikov, ki si jih sorodniki med seboj pogosto delijo. V določenih primerih gre za odraz genetsko oz. dedno pogojene ogroženosti za razvoj raka. Ta je lahko posledica enega samega močno ogrožajočega dednega dejavnika ali pa neugodne kombinacije več različnih, sicer manj ogrožajočih genetskih dejavnikov.

Večina raziskav kaže, da približno 5–10 % vseh onkoloških bolnikov zbolijo za rakom zaradi podedovane okvare (t. i. patogene različice) določenega gena. V teh primerih govorimo o dednih oblikah raka oz. dednih rakih. Za nosilce zarodnih genetskih predispozicij za raka je značilna velika ogroženost za razvoj praviloma točno določenih rakavih bolezni, odvisno od tega, kateri gen je okvarjen in za kakšno vrsto okvare gre. Tovrstna predispozicija je v večini primerov podedovana od staršev, redko pa se lahko pojavi tudi na novo. Ob tem je treba poudariti, da se iz roda v rod deduje genetska okvara ter z njo povezana ogroženost za razvoj raka, ne pa sama bolezen (2).

Če na podlagi analize diagnoz raka pri krvnih sorodnikih ali specifične diagnoze rakave bolezni ocenimo, da je verjetnost prisotnosti dednega sindroma velika (upoštevajoč merila za genetsko testiranje), pri posamezniku opravimo testiranje. Genetska analiza se opravi na podlagi odvzetega vzorca krvi ali katerega koli drugega zdravega tkiva oz. primerne biološkega vzorca.

Izvid genetskega testiranja je zelo pomemben za načrtovanje preventivnih ukrepov in čedalje pogosteje tudi za načrtovanje onkološkega zdravljenja pri bolnih, saj imamo za določene rake, ki so nastali zaradi dedne okvare, v današnjih časih že razvito specifično zdravljenje. Pri določenih diagnozah raka genetsko testiramo tudi vzorce tumorskega tkiva, ki je bilo odvzeto ob operaciji.

Državni Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom

Za lažje odkrivanje visoko ogroženih posameznikov in njihovih krvnih sorodnikov z dednimi predispozicijami ter učinkovitejše genetsko testiranje, preprečevanje zbolevanja in zgodnje odkrivanje raka je bila s 1. 1. 2019 uzakonjena in vzpostavljena nacionalna slovenska baza za registracijo testiranih posameznikov iz družin, ki so obremenjene z dednim rakom – **Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom**. Že leta pred tem se je v slovenskem prostoru pojavila potreba po vzpostavitvi centralne registracije teh posameznikov. Želeli smo vzpostaviti bazo podatkov po vzoru drugih razvitih držav v Evropi (Nizozemska, Španija, Danska, Italija, Francija ...), ki bi omogočila epidemiološke in klinične raziskave na državni ravni ter lažje spremljanje kazalcev kakovosti zdravstvene obravnave pri testiranih osebah. S 1. 1. 2019 je Onkološki inštitut Ljubljana, kjer izvajamo glavnino onkoloških genetskih testiranj v Sloveniji, postal upravljavec državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, kar je stopilo v veljavo z Zakonom o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (3).

Register med drugim omogoča tudi ciljno presejanje posameznikov na podlagi genetskih izvidov v družini, saj vključuje podatke o osebah, testiranih na prisotnost patogenih/verjetno patogenih različic (PR/VPR) v genih, povezanih z dednimi sindromi raka ter rezultate testiranja. Tako na podlagi podatkov iz baze lažje prepoznamo posameznike, tj. družinske člane, ki bi jih lahko vključili v kaskadno genetsko testiranje. Na podlagi rezultatov jim nato, če je treba, omogočimo spremljanje v skladu z najnovejšimi mednarodnimi smernicami, s čimer povečamo možnost pravočasnega odkrivanja raka ter nekaterim posledično boljše izhodišče za učinkovitejše zdravljenje. Posameznikom lahko tako ponudimo preventivne ukrepe primarne in sekundarne preventive za preprečitev nastanka raka in zgodnje odkrivanje.

Z Registrom testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, želimo doseči aktivno prepoznavanje družin z dednimi predispozicijami za raka, kar zagotavlja enakovredno obravnavo vsem zavarovancem v Sloveniji. Posameznike, zelo ogrožene za nastanek raka, vključujemo v prilagojene državne presejalne programe oziroma programe celovitega spremljanja, bolnim omogočamo genetskemu izvidu prilagojeno zdravljenje, ter zagotavljamo stalno spremljanje ogrožene populacije.

Poleg vsega naštetega nam register omogoča tudi vključevanje pacientov v raziskave, kar je izredno pomembno pri zelo redkih dednih predispozicijah za raka, s tem pa tudi pridobivanje slovenskih populacijskih podatkov, na podlagi katerih je mogoča optimizacija preventivnih ukrepov.

Področje onkološke klinične genetike je izjemnega pomena pri obvladovanju raka v populaciji, kar potrjuje vključitev te dejavnosti v Državni program obvladovanja raka 2022–2026. Znotraj programa deluje posebna delovna strokovna skupina za področje onkološke genetike, ki pripravlja podlage za poenoteno genetsko obravnavo na nivoju države in s tem zmanjšuje možne neenakosti pri obravnavi bolj ogroženih posameznikov.

Podatki

Viri podatkov

Osnovni vir podatkov, na podlagi katerih je pripravljeno poročilo, je državni Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom. Registracija je zakonsko predpisana z Zakonom o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (3) in so jo dolžni izvajati vsi izvajalci genetskega testiranja v Sloveniji.

Prvo tiskano poročilo, ki je pred vami, trenutno zajema podatke o testiranih posameznikih na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) in vseh tistih, ki so bili testirani drugje. Slednje smo v register lahko vključili, ker so bili na OIL poslani na spremljanje (oz. presejanje) zaradi velike ogroženosti za raka ali pa zaradi načrtovanja preventivne operacije. Aktivno vključevanje podatkov testiranih v drugih centrih je bilo zaradi epidemije covida-19, trenutno pa zaradi priprave Zakona o digitalizaciji zdravstva, ki predvideva spremembe tudi na tem področju, nekoliko upočasnjeno. Vseeno pa moramo poudariti, da se centri, ki opravljajo genetska testiranja v Republiki Sloveniji, lahko vedno, skladno s trenutno veljavno zakonodajo, priključijo registraciji, za kar je pripravljen poseben obrazec prijave (Priloga 1).

Za namen registracije je bila razvita aplikacija *Register genetskih bolezni*, ki jo uporabljamo na Oddelku za onkološko klinično genetiko OIL. Del aplikacije je postal tudi nepogrešljivo orodje za spremljanje posameznikov v okviru Ambulante za onkološko klinično genetiko OIL, saj omogoča celovit vpogled v obravnavo posameznika in članov njegove družine.

Pričujoče poročilo zajema predstavitev podatkov registriranih testiranih oseb do konca leta 2023.

Statistične metode

V analizi smo uporabili deskriptivno statistično analizo.

V število testiranih posameznikov smo šteli vse testirane, ne glede na vrsto genetskega testiranja, ki je bilo opravljeno, saj so se tehnike testiranja skozi leta spreminjale.

Pri navedbi števila opravljenih testiranj nismo všteli potrditvenih testiranj. Potrditveno genetsko testiranje je ponovno genetsko testiranje pri posamezniku z na novo odkrito PR/VPR in ob testiranju za znano družinsko PR/VPR, ne glede na izvid testiranja (z namenom izključevanja morebitnih tehničnih ali človeških napak).

Kot pozitiven rezultat smo šteli samo rezultate z dokazano zarodno PR/VPR (razred 4 in 5; ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) klasifikacija) ter PR/VPR-različice v mozaični obliki.

Pri predstavitvi razmerja med pozitivnimi in negativnimi posamezniki med vsemi testiranimi je vsoti posameznik lahko štet večkrat, če je bil pri njem v analiziranih letih genetski test opravljen večkrat (običajno zaradi novih tehnik testiranja in novih genov). Pri nekaterih posameznikih je bilo lahko opravljeno tako presejanje (testiranje za več genov) kot tarčno testiranje (testiranje za znano PR/VPR).

Pri predstavitvi odkritih zarodnih PR/VPR v posameznih genih je vsak testirani posameznik štet le enkrat in sicer v tistem letu, ko mu je bila zarodna PR/VPR prvič odkrita.

Posameznike z ugotovljenimi različicami nejasnega kliničnega pomena (VUS) (razred 3; ACMG-klasifikacija) smo prikazali v posebni analizi in jih ne štejemo med pozitivne izvide.

Pri analizi je izključenih 48 posameznikov iz 33 družin z različico c.3920T>A (p.Ile1307Lys) v genu APC. Te različice zaradi nizke penetrance in glede na trenutne smernice testiranim ne poročamo več. V preteklosti je bila poročana kot pomembna najdba, zato smo testirane posameznike registrirali.

Novo odkrito pozitivno družino štejemo v letu, ko je prvi član družine prišel na genetski posvet, ne glede na to, ali je bil tudi prvi testiran. Temu družinskemu članu rečemo tudi nosilec družine (angl. proband). Včasih lahko po opravljenem genetskem posvetu namesto nosilca, ki se je posveta udeležil zaradi pozitivne družinske anamneze, a brez osebne anamneze raka, testiramo njegovega najožjega sorodnika, ki je zbolel za rakom. Tako bo sorodnik prvi, ki je bil testiran v družini in pri kateremu je bila odkrita okvara v genu, vendar v registru ne bo voden kot nosilec družine.

Obdelava podatkov

Podatki, ki se beležijo v registru skladno z zakonodajo, so:

- 1. Osebni podatki o pacientu:** ime in priimek, rojstni priimek, EMŠO, ZZZS številka zdravstvenega zavarovanja, spol, datum rojstva, CRP-spremembe (generalni status, datum, tip in grupa dogodka), stalno in začasno prebivališče, relevantni socialnoekonomski podatki, datum in kraj smrti.
- 2. Podatki o osebnem zdravniku:** ime, priimek, šifra zdravstvenega delavca (NIJZ), ZZZS-številka osebnega zdravnika ter naziv, šifra izvajalca (NIJZ), ZZZS-številka in naslov izvajalca zdravstvene dejavnosti osebnega zdravnika.
- 3. Podatki iz družinske in osebne anamneze:** družinsko drevo: število krvnih sorodnikov z rakom, število zdravih krvnih sorodnikov, diagnoze raka in starost ob diagnozi ter vse druge značilnosti, ki opredeljujejo sum na sindrom dednega raka.
- 4. Genetski test:** datum, vrsta testa in izvajalec (naziv, šifra izvajalca (NIJZ), ZZZS številka in naslov).
- 5. Genetski izvid** (po ustrezni klasifikaciji): podatek o patogeni različici/verjetno patogeni različici v genu (gen, mesto, vrsta različice), podatek o prisotnosti VUS, negativen izvid.
- 6. Priporočilo testirancu** glede presejanja za dedne rake, ki ga izda multidisciplinarni tim oz. specialist klinične genetike (kategorija zaključka obravnave).

Osnovne podatke v Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, vnese medicinska sestra v procesu dela v Ambulanti za onkološko klinično genetiko Oddelka za onkološko klinično genetiko na OIL. Gre za osebne podatke o pacientu ter podatke iz osebne in družinske anamneze. Za razvrščanje neoplazem se uporablja deseta revizija Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10).

Po pridobitvi izvidov genetskega testiranja in izdelavi priporočil za nadaljnje spremljanje podatke o genetskem testu, genetskem izvidu in priporočilih vnese zdravstveni analitik ter primer registracije zaključí.

Rak in dedna predispozicija

Posameznik z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev ima okvaro (patogeno različico) določenega gena, ki jo je običajno podedoval od starša. Prisotna je v vseh celicah v telesu (tudi spolnih) in se zato lahko deduje.

Večina dednih rakov se deduje avtosomno dominantno. To pomeni, da je za povečano ogroženost za nastanek raka dovolj, da posameznik podeduje eno kopijo okvarjenega gena po materi ali očetu (50-odstotna verjetnost dedovanja okvare, če je nosilec eden od staršev, ne glede na spol).

Ker je lahko penetranca oziroma prebojnost teh genov zelo visoka (lahko nad 50 odstotkov), so nosilci okvarjenih genov lahko tudi od 10- do 15-krat bolj ogroženi za razvoj raka kot njihovi vrstniki, ki te okvare nimajo (4).

Več o raku in dedni predispoziciji zanj lahko preberete v knjižici za bolnike Kaj je dedni rak? Dedno pogojeni raki – genetsko svetovanje in testiranje (2).

Sindromi, povezani z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev

Sindromi, povezani z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, so po razdelitvi v okviru Evropske referenčne mreže za redke bolezni – dedne predispozicije za razvoj tumorjev (ERN GENTURIS) razdeljeni v štiri tematske skupine (5–7):

Sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov

Sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov je najpogostejše posledica patogenih različic v genih *BRCA1* in *BRCA2*, redkeje pa posledica patogenih različic v genih *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*.

Dedni rak dojk in/ali jajčnikov predstavlja 5–10 % vseh rakov dojk in jajčnikov. Zanj je značilno avtosomno dominantno dedovanje in posledično povečano tveganje za razvoj raka dojk in/ali raka jajcevodov/jajčnikov. Posamezniki pogosto zbolijo mlajši, pred 50. letom starosti. Dedno obremenjene posameznice pogosteje zbolevajo za obojestranskim rakom dojk. V družinah, obremenjenih z dednim rakom dojk in/ali jajčnikov, je pogost tudi rak dojk pri moških, pogosteje kot v splošni populaciji pa se pojavlja tudi rak prostate in trebušne slinavke (pri določenih genih).

Večjo ogroženost za razvoj raka dojk ugotavljamo tudi pri nosilkah patogenih različic v genih *TP53*, *PTEN*, *CDH1*, *STK11* in *NF1*. Za razvoj epiteljskega raka jajcevodov/jajčnikov so bolj ogrožene tudi posameznice s sindromom Lynch.

Sindrom Lynch in polipoze

Sindrom Lynch je najpogostejša oblika dednega kolorektalnega raka, ki se deduje avtosomno dominantno. Nastane kot posledica zarodnih patogenih različic v genih *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ali *PMS2* (geni MMR). Delecija na področju gena *EPCAM* lahko povzroči sindrom Lynch, saj tovrstna okvara utiša izražanje *MSH2* (tudi če v samem genu *MSH2* ni genetske okvare). Rak se ne razvije pri vseh nosilcih PR/ VPR (penetranca ni popolna).

Značilnosti posameznikov s tem dednim sindromom so relativno nizka starost ob potrjeni diagnozi raka (manj kot 50 let), več primarnih tumorjev, družinska

obremenjenost z rakom debelega črevesa in danke, rakom telesa maternice (endometrija) ter tudi drugimi raki, ki jih povezujemo s tem dednim sindromom (rak jajčnikov, prostate, sečil (urotelni karcinom), redkeje tudi rak tankega črevesa, želodca, žolčnih vodov, trebušne slinavke in nekateri možganski tumorji). Patogena različica v genih, ki so povezani s sindromom Lynch, se lahko izrazi tudi z drugačno klinično sliko: obliko sindroma Lynch s kožnimi tvorbari (keratoakantomi, tumorji sebacealnih žlez, bazaliomi) ob rakah prebavil, endometrija ali ledvic, imenujemo sindrom Muir–Torre.

Adenomatozne polipoze so najpogostejša oblika polipov, za katere so značilni adenomi (polipi) v debelem črevesu. Če polipov ne odkrijejo in odstranijo pravočasno, je verjetnost za nastanek raka debelega črevesa in danke zelo velika. Najbolj znana in pogosta oblika je družinska adenomatozna polipoza (angl. FAP). Gre za avtosomno dominantno bolezen, ki je posledica patogenih različic v genu *APC*. Nekatere adenomatozne polipoze se dedujejo avtosomno recesivno, kot npr. z *MUTYH* povezana polipoza (angl. MAP), ki je posledica bialelnih patogenih različic v genu *MUTYH*.

Hamartomska polipoza in ostali sindromi polipov

Sindrom juvenilne polipoze – zanj so značilni številni juvenilni polipi. Nastane kot posledica patogenih različic v genih *SMAD4* (v 27 % primerov) in *BMPR1A* (v 28 % primerov).

Sindrom Peutz–Jeghers se deduje avtosomno dominantno, vzrok za njegov nastanek pa so patogene različice v genu *STK11*. Za sindrom Peutz–Jeghers so značilni:

- hamartomski polipi, ki se najpogosteje pojavijo v tankem črevesu, lahko pa tudi v debelem črevesu, želodcu ter drugih organih v in izven trebuha;
- mukokutana (kožno-sluznična) pigmentacija, prisotna na ustnicah, v ustih in na prstih.

Posamezniki s sindromom Peutz–Jeghers največkrat zbolijo za rakom debelega črevesa in danke, dojke, želodca, tankega črevesa in trebušne slinavke; redkeje pa za rakom jajčnikov in materničnega vratu ter rakom testisov.

Serirani polipozni sindrom (SPS) je sindrom, za katerega je značilna prisotnost številnih seriranih polipov v debelem črevesu.

Nevrofibromatoza in švanomatoza

Nevrofibromatoza tipa 1 (NF1) je dedno obolenje, ki ga povzročajo patogene različice v genu *NF1*. Pogostost bolezni v splošni populaciji znaša približno 1/2.000–2.500. Za NF1 so značilne kožne spremembe (madeži bele kave, pegavost ingvinalnih in aksilarnih predelov, nevrofibromi) in Lischevi noduli šarenice. Redkeje se pri bolnikih pojavljajo pleksiformni nevrofibromi, maligni tumorji ovojnice perifernega živca, gliomi optičnega živca in gliomi centralnega živčnega sistema. V primerjavi s splošno populacijo je pri bolnikih nekoliko povečana ogroženost tudi za razvoj drugih tumorjev (npr. raka dojke, gastrointestinalnih

stromalnih tumorjev, feokromocitomov in rabdomiosarkomov). Bolezen se deduje avtosomno dominantno, kar pomeni, da imajo otroci bolnika z NF1 ne glede na spol 50 % možnost, da od starša podedujejo patogeno različico gena *NF1* in tudi sami razvijejo znake bolezni.

Diagnozo NF1 je sicer mogoče postaviti tudi brez genetskega testiranja, a ga danes praviloma ponudimo vsem pacientom, zlasti v primeru načrtovanja družine ali suma na katero drugo bolezen.

Z NF2 povezana švanomatoza (v preteklosti imenovana neurofibromatoza tipa 2) je avtosomno dominantno dedno obolenje, ki se v splošni populaciji pojavlja s pogostnostjo približno 1 na 50.000. Za bolezen je značilno pojavljanje obojestranskih vestibularnih švanomov, ki so do 30. leta prisotni pri 90–95 % vseh pacientov. Švanomi se lahko pojavljajo tudi na področju drugih živcev, vsaj polovica pacientov razvije tudi meningiome, lahko pa tudi ependimome. Pri pacientih se lahko pojavlja tudi oblika periferne (mono)nevropatije. Pogosto so prisotni tudi očesni (katarakta, zadebelitev očesnega živca, retinalni hamartom) in kožni zapleti bolezni (kožni in podkožni švanomi oz. plaki). Z NF2 povezano švanomatozo povzročajo patogene različice v genu *NF2*, ki so v približno polovici primerov podedovane od starša, ki ima tudi sam znake bolezni, pri preostalih pacientih pa sprememba v genu nastane na novo. Bolezenski znaki so pri pacientih zelo različno izraženi in delno pogojeni s tipom patogene različice, ki jo nosijo.

Z NF2 nepovezana švanomatoze, za katere je značilno pojavljanje številnih švanomov, brez prisotnosti obojestranskih vestibularnih švanomov, prizadenejo približno 1/70.000 posameznikov. Povezane so s heterozigotnimi patogenimi različicami v genih *SMARCB1*, *LZTR1* ali *DGCR8*.

Genetsko ozadje švanomatoz je kompleksno in še ni popolnoma jasno. Po raziskavah naj bi bila v 15–25 % primerih podedovana (avtosomno dominantno dedovanje). Kljub temu pa se pri nekaterih posameznikih, ki so nosilci predvidoma patogenih različic v genu *LZTR1*, tumorji nikoli ne razvijejo.

Drugi redki sindromi (opis nekaterih najpogostejše odkritih)

Sindrom Li-Fraumeni je redek sindrom, ki ga povzročajo patogene različice v genu *TP53*. Sindrom se deduje avtosomno dominantno in je povezan z nastankom raka dojke pri mladih ženskah, možganskih tumorjev, levkemij, karcinoma nadledvične žleze, sarkomov mehkih tkiv, osteosarkomov ter nekaterih drugih vrst raka. Posamezniki s sindromom Li-Fraumeni zbolijo za rakom zelo zgodaj in imajo pogosto multiple primarne tumorje. Bolj so dovzetni za škodljive učinke onkološkega zdravljenja in s tem povezanim pojavom sekundarnih rakov po zaključenem zdravljenju. Podatek o prisotnosti patogene različice v genu *TP53* lahko zato včasih vpliva na odločitev o izbiri zdravljenja.

Dedni difuzni rak želodca se deduje avtosomno dominantno. Zanj je značilna difuzna (nepovezana) rast, ki je posledica izgube beljakovine E-kadherin in s tem povezane odsotnosti celičnih stikov. Dedni difuzni rak želodca je v večini družin, obremenjenih z omenjenim rakom, posledica zarodnih patogenih različic v genu *CDH1*, ki kodira E-kadherin. Ogroženost za razvoj difuznega raka želodca je v nekaterih družinah občutno večja kot v drugih, tudi v prisotnosti iste različice gena *CDH1*; ogroženosti posameznega nosilca trenutno ni mogoče z gotovostjo oceniti.

Za difuzni tip raka želodca je značilno, da disociativno raste v sluznici in tudi v globjih slojih želodčne stene ter ne tvori jasno prepoznavne tumorske mase, zato ga je težko odkriti z endoskopskimi preiskavami. Nosilke PR/VPR v genu *CDH1* so bolj ogrožene tudi za razvoj lobularnega raka dojke.

Sindrom von Hippel-Lindau (VHL)

Za VHL-sindrom je značilno pojavljanje žilnih tumorjev (hemangioblastomov) možganov, hrbtenjače in mrežnice, cist in tumorjev na področju ledvic, feokromocitomov, cist trebušne slinavke ter nevroendokrinih tumorjev. Pogosteje se pojavljajo tudi tumorji endolimfatične vrečice in cistadenomi obmodka/široke maternične vezi. Bolezen je posledica patogenih različic v genu *VHL*, ki se dedujejo avtosomno dominantno – otroci nosilca okvare v omenjenem genu imajo 50 % možnost, da bodo spremembo po staršu podedovali in tudi sami razvili simptome in znake, povezane s sindromom von Hippel-Lindau. Za omenjeni sindrom je značilna visoka penetranca, kar pomeni, da so praviloma znaki bolezni do neke mere izraženi pri skoraj vseh nosilcih patogenih različic v genu *VHL* do 65. leta. Obenem pa so tudi pri članih iste družine lahko težave zelo različno izražene in se pojavljajo v različnih življenjskih obdobjih.

Paneli genov, povezani s sindromi z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev

Tabela 1 opisuje panele genov, ki jih testiramo ob sumu na prisotnost določenega dednega sindroma (8).

Tabela 1: Sindromi z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev in geni, povezani z njimi

Tematski sklop sindromov	Sindrom	Izbran panel genov
1. Nevrofibromatoza in švanomatoza	Nevrofibromatoza tipa 1	<i>NF1</i>
	Z <i>NF2</i> povezana švanomatoza	<i>NF2</i>
	Z <i>NF2</i> nepovezana švanomatoza	<i>SMARCB1, LTZR1</i>
2. Sindrom Lynch in polipoze	Sindrom Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM¹</i>
	Adenomatозна polipoza	<i>APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1, MSH3</i>
	Juvenilna polipoza	<i>SMAD4, BMPR1A</i>
	Sindrom Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>
3. Dedni rak dojk in/ali jajčnikov	Rak dojk	<i>BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, TP53, ATM, PALB2, CHEK2, CDH1, RAD51C, RAD51D, BARD1, NF1</i>
	Rak jajčnikov (epitelijski rak jajčnikov)	<i>BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PALB2, EPCAM</i>
4. Drugi redki dedni sindromi	Sindrom s <i>PTEN</i> povezanih hamartomov (PHTS)	<i>PTEN</i>
	Li-Fraumeni sindrom	<i>TP53</i>
	Birt-Hogg-Dubé sindrom	<i>FLCN</i>
	Dedna oblika melanoma	<i>CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, TERT, TERF2IP, ACD, MITF</i>
	CMMRD	<i>Bialelna različica v enem izmed MMR genov: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>
	Predispozicija za razvoj rabdoidnih tumorjev tip 1	<i>SMARCB1</i>
	Predispozicija za razvoj rabdoidnih tumorjev tip 2	<i>SMARCA4</i>
	Dedni difuzni rak želodca (in lobularni rak dojk)	<i>CDH1, CTNNA1</i>
	Dedni papilarni rak ledvic	<i>MET</i>
	ataksija teleangiektazija	<i>ATM</i>
	Bloom sindrom	<i>BLM</i>
	Dedna leiomiomatoza in svetlocelični rak ledvic	<i>FH</i>
	Von-Hippel-Lindau sindrom	<i>VHL</i>

1 V prihodnosti se nabor lahko razširi zaradi odkritja novih genov

Število posameznikov z novo odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genih, povezanih z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev (2001–2023)

Tabela 2: Število posameznikov z novo odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico, povezano z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev glede na gen in leto diagnoze

GEN	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Skupna vsota
APC							2	3		4		7	1	1	2	4	4	3	6	5	9	5	8	64
ATM									1						3	8	11	19	11	25	23	27	34	162
BAP1																		1	1					2
BARD1																					4	1	2	7
BLM*																	1		1					2
BMPRI1A																2	2							4
BRCA1	2	6	19	16	23	16	10	28	25	43	45	52	61	73	83	128	112	102	127	106	132	134	135	1478
BRCA2	8	6	8	11	4	4	7	5	8	15	19	22	21	25	39	55	58	47	66	81	107	100	101	817
BRIP1																	3	3	1	6	5	3	8	29
CDC73																			2		3		1	6
CDH1														1	3	5	1		3	2	4	1	4	24
CDKN2A							2	4			1	2	3	5		3	1	2	1	12	4	2	1	43
CHEK2													1		13	16	20	12	16	27	31	20	29	185
DICER1																		1				4		5
EPCAM																				1	3	2	1	7
FANCL																					1	1		2

se nadaljuje

GEN	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Skupna vsota
FH															1	2	1				1	1		6
FLCN															1	1		1	1	2				6
HOXB13																						2	1	3
LZTR1																			4	3	1			8
MLH1							1	2	1		5		3	2	1	2	4	3	3	4	9	5	3	48
MSH2								1	3	3	1		3		1	6	2	1	3	10	9	10	12	65
MSH3*																					1			1
MSH6														1	3				5	4	10	7	11	41
MUTYH*																			3	1	1		1	6
NF1							1					1			3	2	3	6	3	9	4	2	13	47
NF2																	1							1
NTHL1*																			1	1	2			4
PALB2															4	9	14	8	5	14	14	9	17	94
PMS2																1	3	2	3	5	2	5	4	25
POLE																				1		1	3	5
PTCH1																						1		1
PTEN																		2	2	1	1	2		8
RAD51B																					1	1		2
RAD51C																4	3	3	3	6	4	7	9	39
RAD51D																	1						2	3
RB1																1					1			2
RET	24		3	1			2	1	1	6		4		9	2	1	4	2	2		1	3	1	67
SDHA																							1	1
SDHAF2																			1	2	2			5
SDHB																		1	1				1	3
SMAD4																2		1						3
SMAR-CA4																1				3				4
STK11												1	1		2	1	1				1	2	1	10
TP53															3	1	1	1		4	2	1	8	21
VHL												1				3	1		4		2			11
WRN*																	1		1	2				4
Skupna vsota	34	12	30	28	27	20	25	44	39	71	71	90	94	117	164	258	253	221	280	337	395	359	413	3381

*štetni so posamezniki z odkrito bialelno PR/VPV v genu

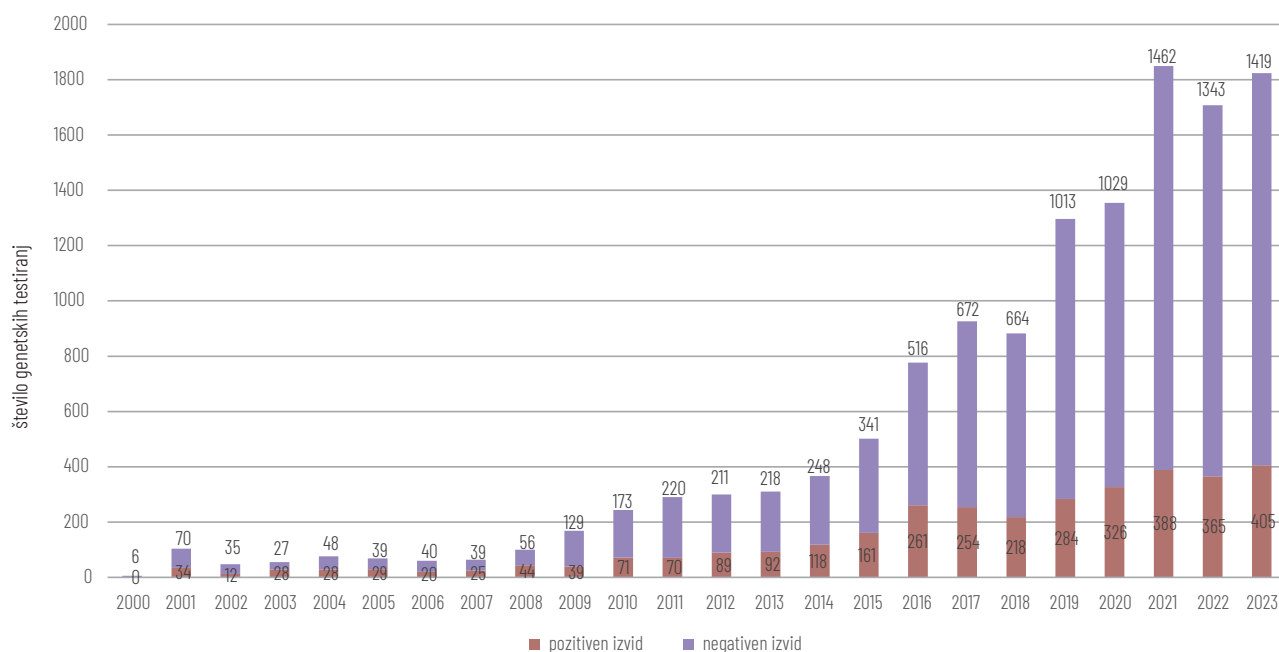
Skupno število opravljenih genetskih testiranj

Glavnina genetskih testiranj je bila opravljena na OIL, na Oddelku za molekularno diagnostiko. Nekaj testiranj pa je bilo opravljenih v drugih ustanovah, ki izvajajo genetsko testiranje (tako v Sloveniji kot tudi v tujini). Ti posamezniki so bili z rezultati genetskega testiranja napoteni na OIL na nadaljnje spremljanje ali preventivne operacije.

Od skupno 13.379 opravljenih genetskih testiranj je bilo registriranih 191 testov, ki so bili opravljeni drugje, in sicer: 166 v Sloveniji ter 25 v tujini. Najpogosteje so nam posamezniki posredovali izvide genetskega testiranja s Kliničnega inštituta za genomsko medicino, Pediatrične klinike (oboje Univerzitetni klinični center Ljubljana), Inštituta za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani ter Univerzitetnega kliničnega centra Maribor.

Od skupno 13.379 opravljenih genetskih testiranj je bilo v letih od 2000 do 2023 3.361 pozitivnih rezultatov testiranja (kar predstavlja 25 % vseh testiranih) in 10.018 negativnih rezultatov (75 %)(Slika 1).

Slika 1: Število opravljenih genetskih testiranj za zarodne patogene/verjetno patogene različice glede na rezultat genetskega testiranja, po letih testiranja (2000–2023)



Vseh posameznikov, ki so bili kadarkoli testirani v navedenem obdobju je bilo 12.904, od tega je bila pri 3.334 odkrita vsaj ena zarodna PR/VPR (26 %), pri 9.553 posameznikih pa je bil rezultat genetskega testiranja negativen (74 %).

Do enega odstotka razlike med vsemi pozitivnimi izvidi (25 %) in pozitivnimi posamezniki (26 %) prihaja zaradi povečanja nabora genov pri testiranju skozi leta. V prvih letih genetskega testiranja smo za posamezen sindrom testirali posameznike na PR/VPR v manj genih, sedaj pa se je ta nabor razširil, saj je znanost na področju medicinske genetike močno napredovala. Tako je bila pri nekaterih, ki so bili ponovno testirani zaradi novosti, okvara v določenem genu odkrita šele ob drugem testiranju, saj ta gen pri prvem testiranju še ni bil vključen v nabor testiranih.

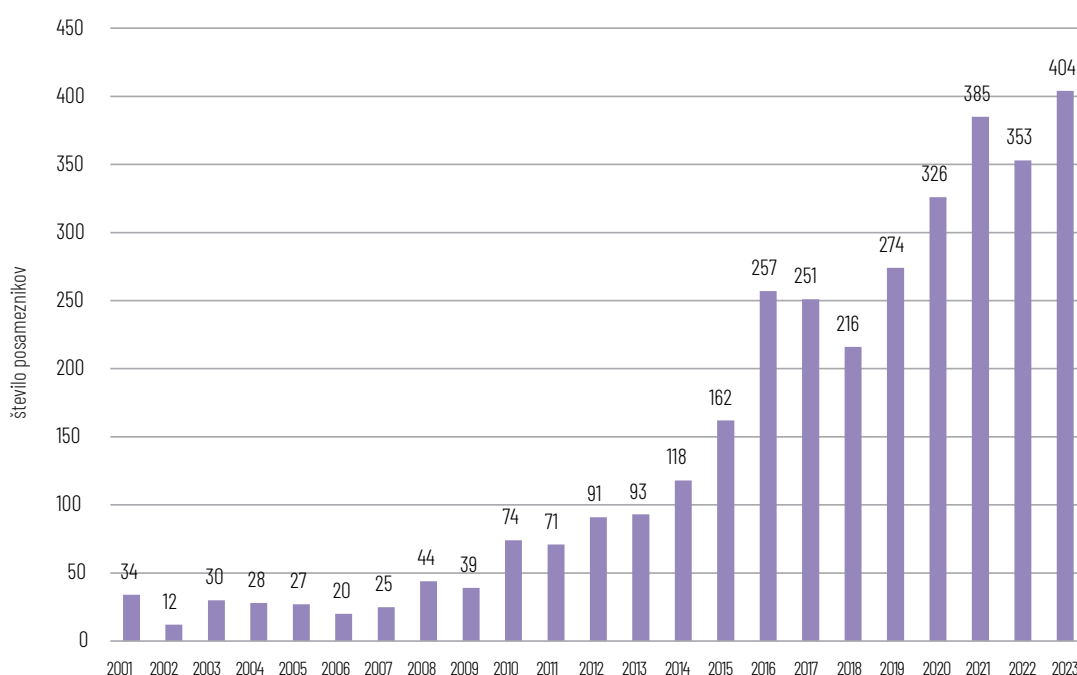
Različice nejasnega kliničnega pomena

Različica nejasnega kliničnega pomena (angl. VUS) je različica v genu, za katero povezava z nastankom raka še ni jasno opredeljena (2,6). Na podlagi novih spoznanj in dokazov, ki se nanašajo na vpliv takih različic na ogroženost za nastanek dednega raka, lahko sčasoma pride do reklasifikacije. Največkrat se kasneje ugotovi, da VUS ni povezana s povečano ogroženostjo z rakom (benigna/verjetno benigna različica), redkeje se reklasificira v patogeno/verjetno patogeno različico.

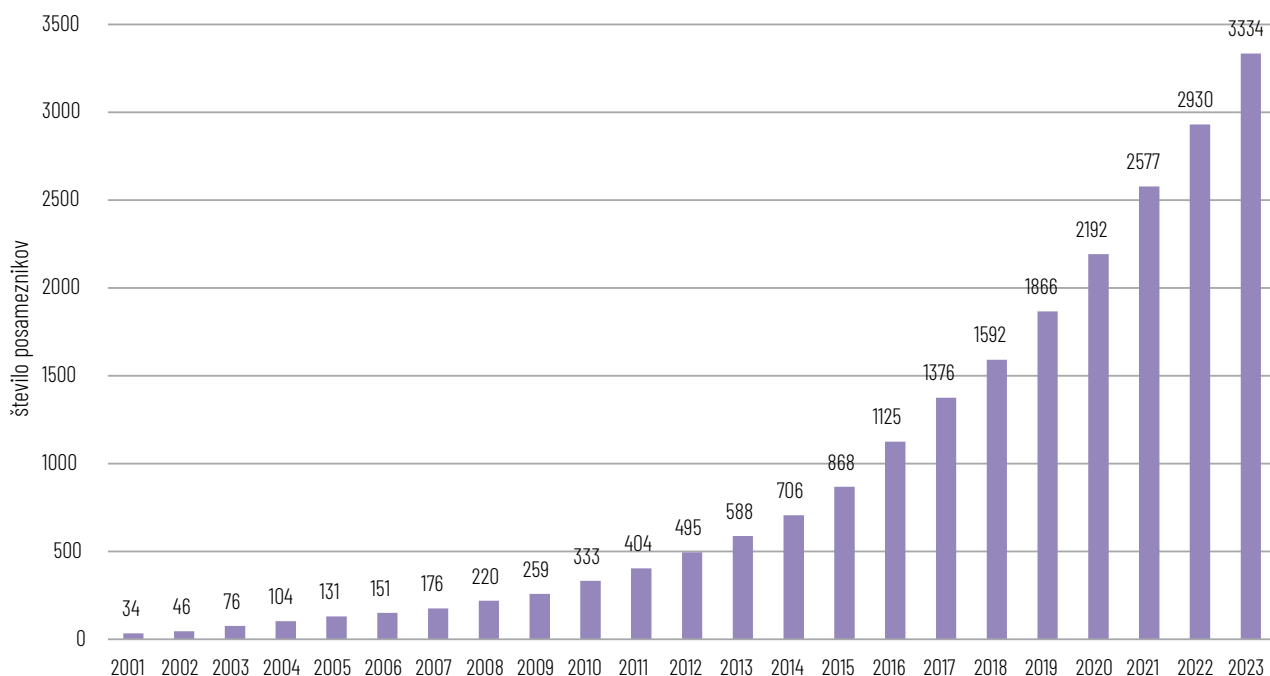
V letih med 2000 in 2023 smo pri 23,6 % testiranih osebah (pri 3.043 od 12.904 testiranih) odkrili 4.029 VUS-ov v različnih genih.

Skupno število posameznikov in družin, v katerih se pojavlja vsaj ena zarodna patogena/verjetno patogena različica v genu, povezanem z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev

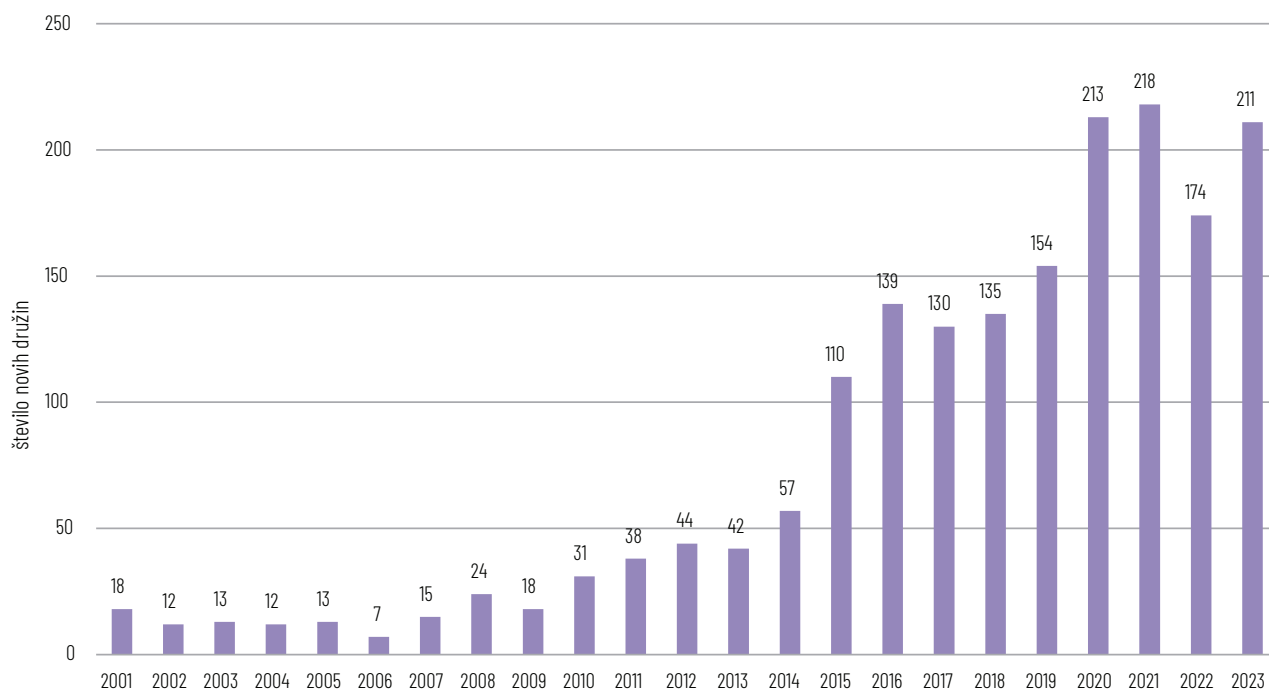
Slika 2: Število posameznikov z vsaj eno odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu, povezanem z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, poročano za vsako leto posebej (2001–2023)



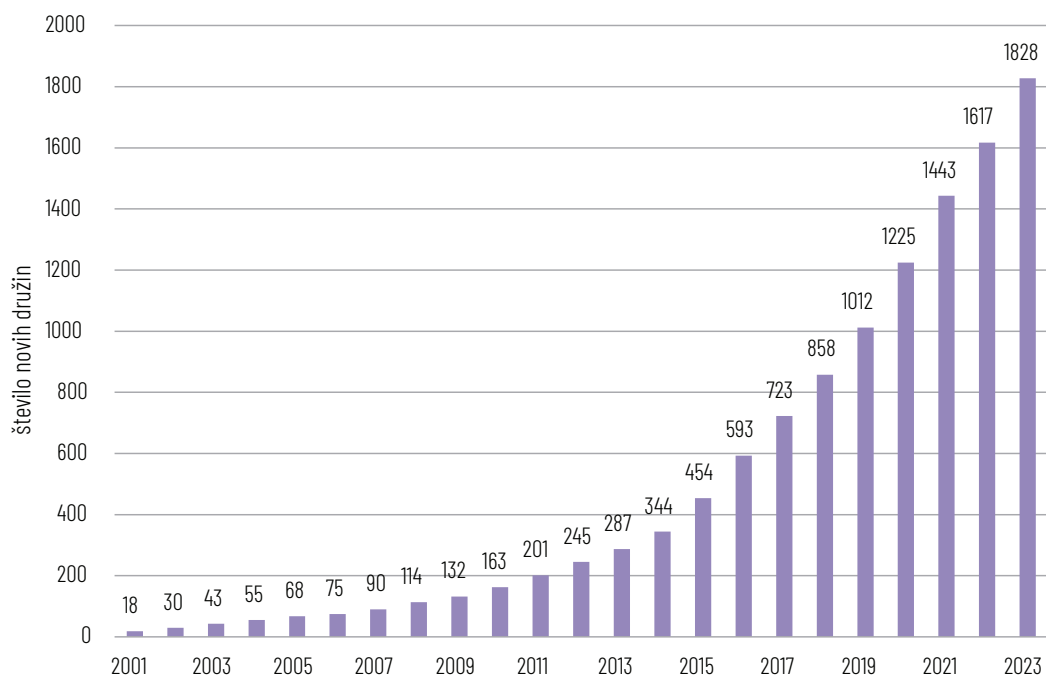
Slika 3: Skupno število posameznikov z vsaj eno odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu, povezanem z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev (2001–2023)



Slika 4: Število novoodkritih družin z odkrito vsaj eno zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu, povezanem z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, poročano za vsako leto posebej (2001–2023)



Slika 5: Skupno število družin z vsaj eno odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu, povezanem z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev (2001–2023)



Podatki o odkritih zarodnih patogenih/ verjetno patogenih različicah glede na gen

Podatki so prikazani po letih, začnši z letom, ko je bila zarodna patogena/verjetno patogena različica v posameznem genu prvič odkrita.

Podrobno analizo na novo odkritih nosilcev zarodnih patogenih/verjetno patogenih različic po družinah (grafično in v slikah) prikazujemo samo za gene, kjer smo odkrili 10 ali več pozitivnih posameznikov. Ostali nosilci zarodnih PR/VPR so poročani v Tabeli 2.

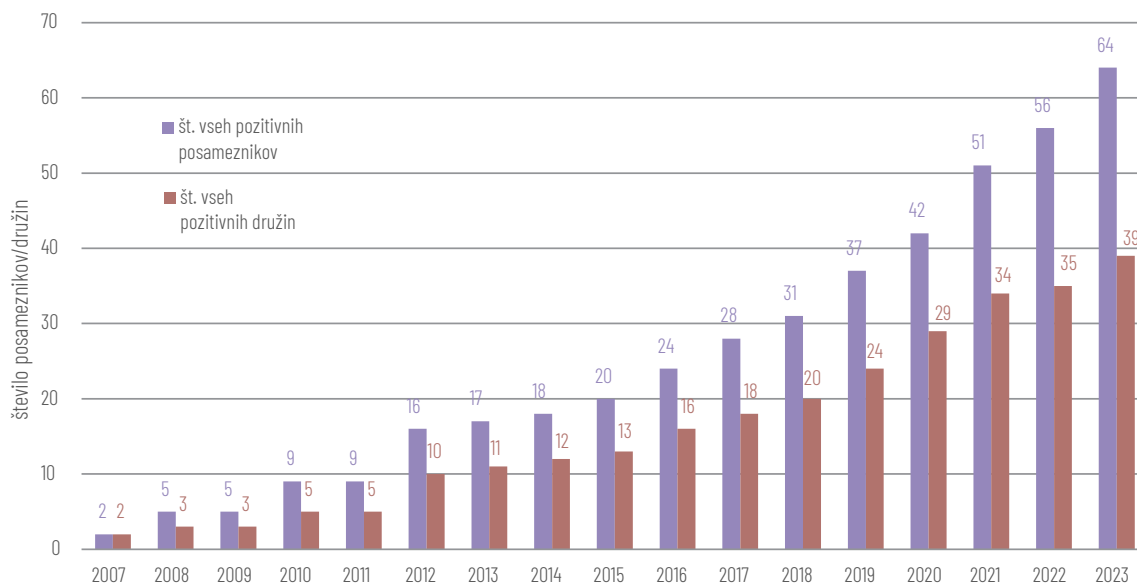
APC

APC je tumorski supresorski gen, ki se nahaja na kromosomu 5. Beljakovina APC zavira delovanje β -katenina, ki celice spodbuja k proliferaciji ter uravnava diferenciacijo, orientacijo in adhezijo celic. Zarodne patogene različice ene kopije gena APC so vzrok familijarne adenomatozne polipoze (FAP) – pacienti s klasično obliko te predispozicije razvijejo več sto (ali celo več tisoč) adenomatoznih polipov debelega črevesa in so močno ogroženi za razvoj raka debelega črevesa.

Slika 6: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu APC (2007–2023)



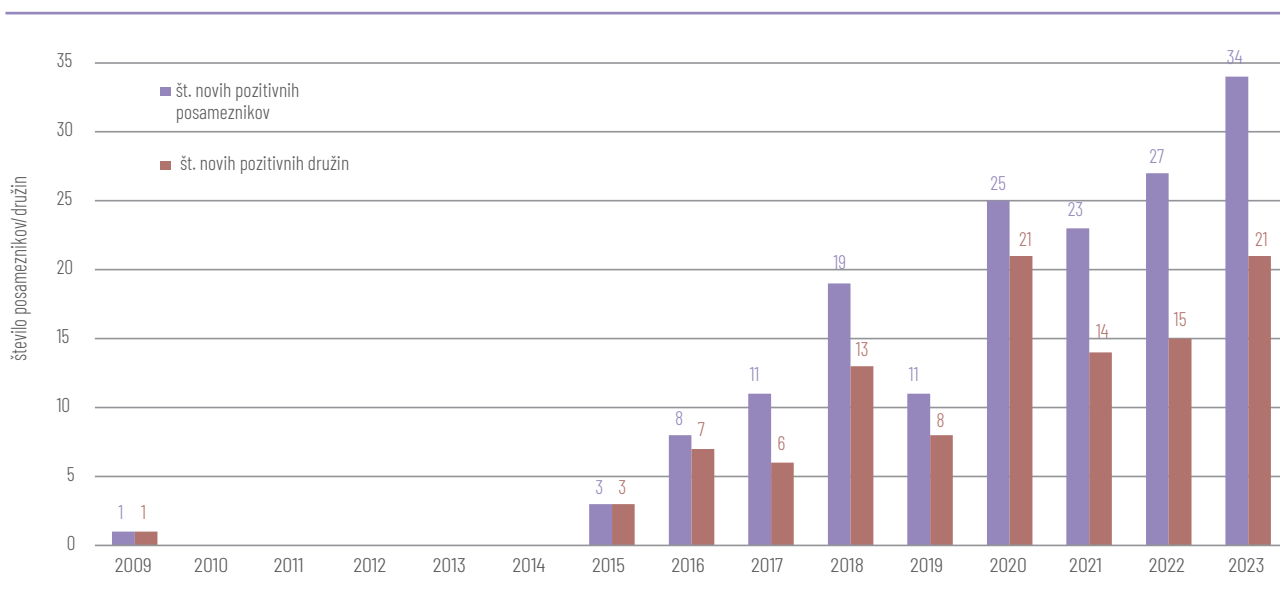
Slika 7: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu APC (2007–2023)



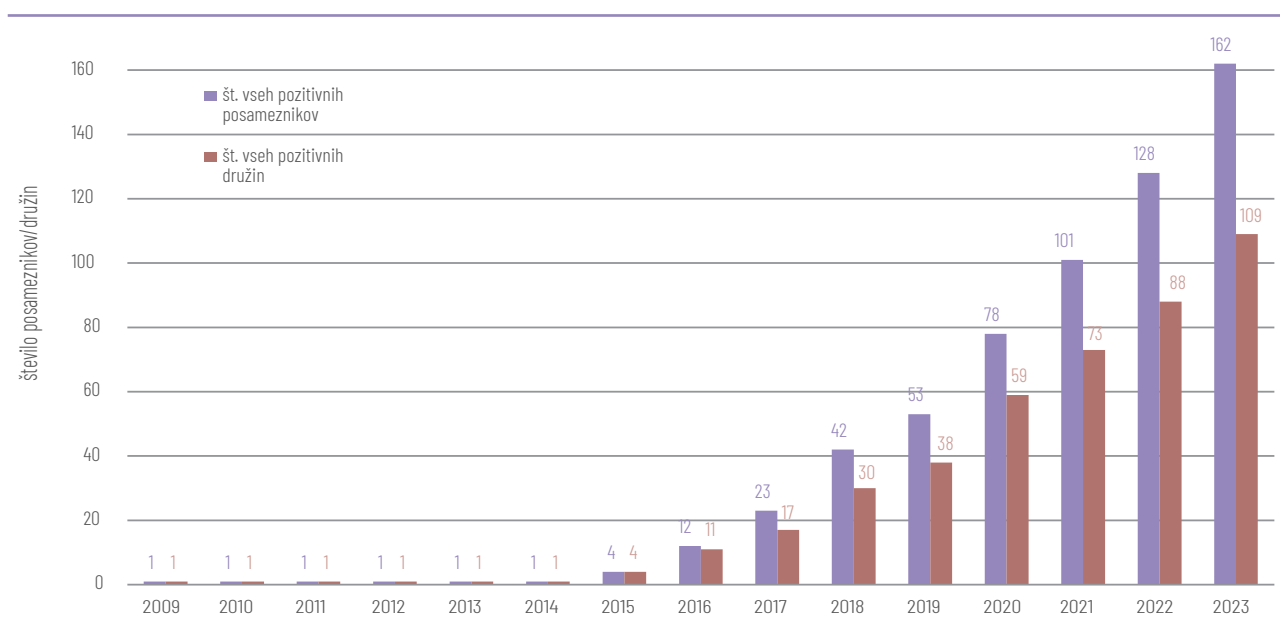
ATM

ATM je gen, ki se nahaja na kromosomu 11. Beljakovinski produkt omenjenega gena uravnava celično rast in delitev, zaznava poškodbe DNA in aktivira popravilne mehanizme DNA. Patogene različice obeh kopij gena ATM so povezane z redko, avtosomno recesivno dedno boleznijo ataksijo teleangiektazijo. Patogene različice ene kopije gena ATM povezujemo predvsem z zmerno povečano ogroženostjo za razvoj raka dojk, nekoliko pa naj bi bila povečana tudi ogroženost za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov, trebušne slinavke in prostate.

Slika 8: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu ATM (2009–2023)



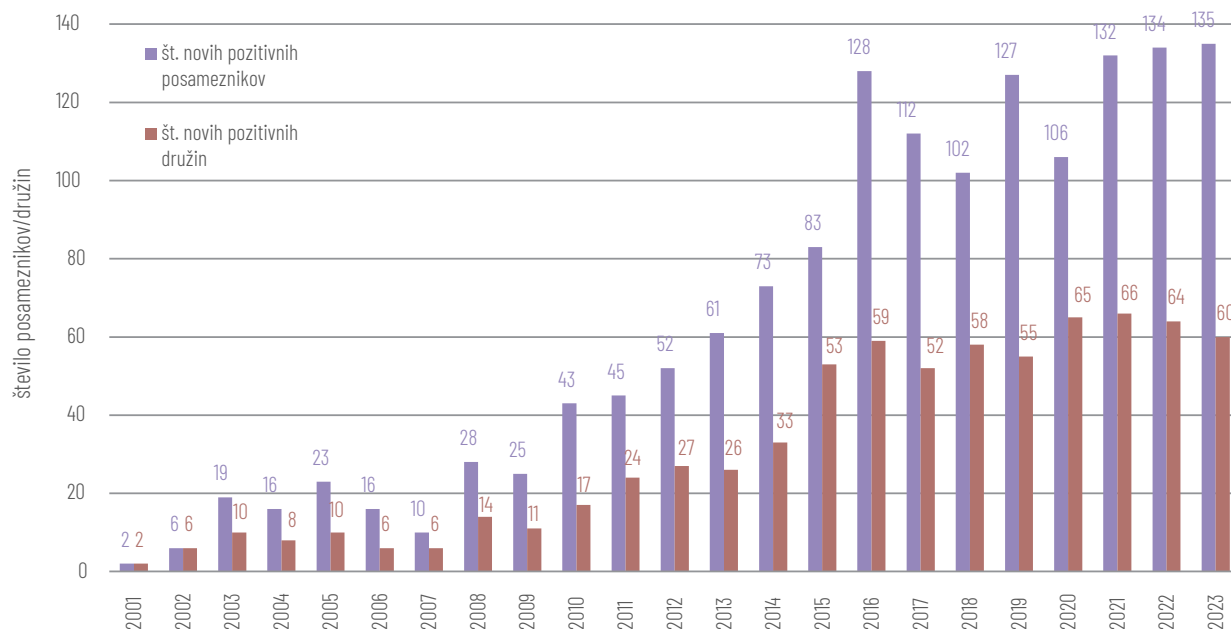
Slika 9: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu ATM (2009–2023)



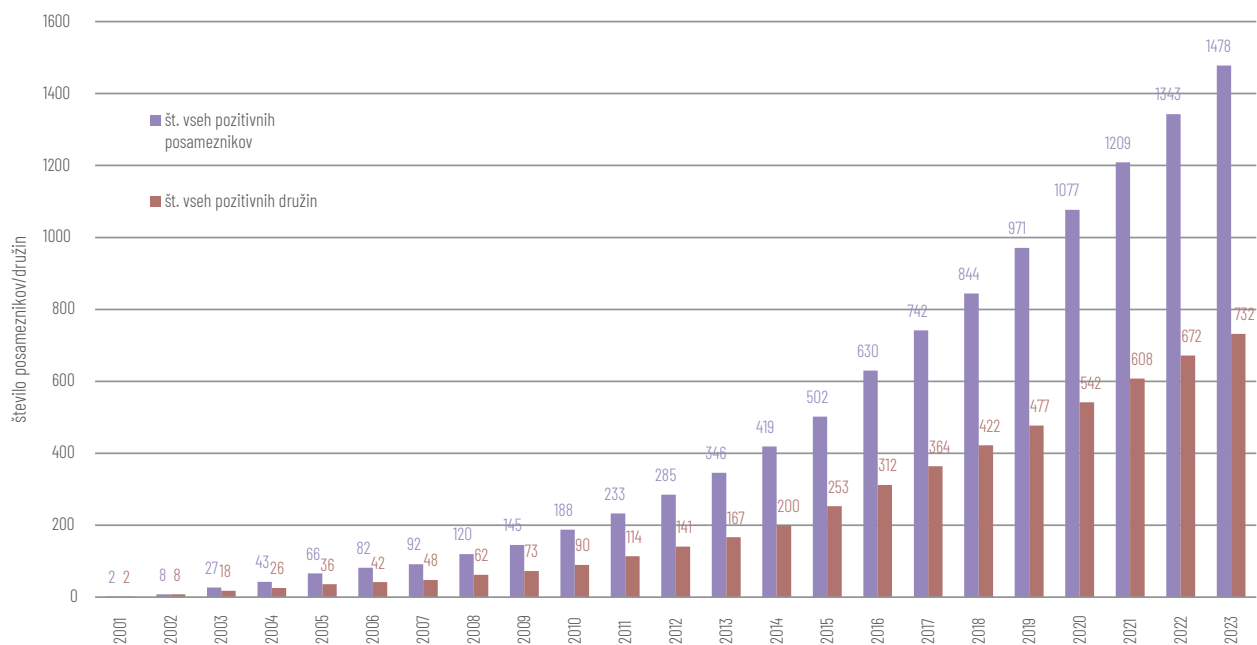
BRCA1

BRCA1 je tumorski supresorski gen, ki se nahaja na kromosomu 17. Beljakovina **BRCA1** sodeluje v procesu homologne rekombinacije in regulira izražanje genov. Patogene različice ene kopije gena **BRCA1** so povezane z močno povečano ogroženostjo za razvoj raka dojk in raka jajcevodov/jajčnikov ter nekoliko povečano ogroženostjo za razvoj raka trebušne slinavke. So pomemben vzrok t. i. dednega raka dojk in jajčnikov (HBOC – hereditary breast and ovarian cancer). Patogene različice obeh kopij gena **BRCA1** so v večini primerov nezdružljive z življenjem, v nekaterih primerih pa se lahko razvije oblika redke autosomno recesivno dedne bolezni, Fanconi anemije.

Slika 10: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **BRCA1** (2001–2023)



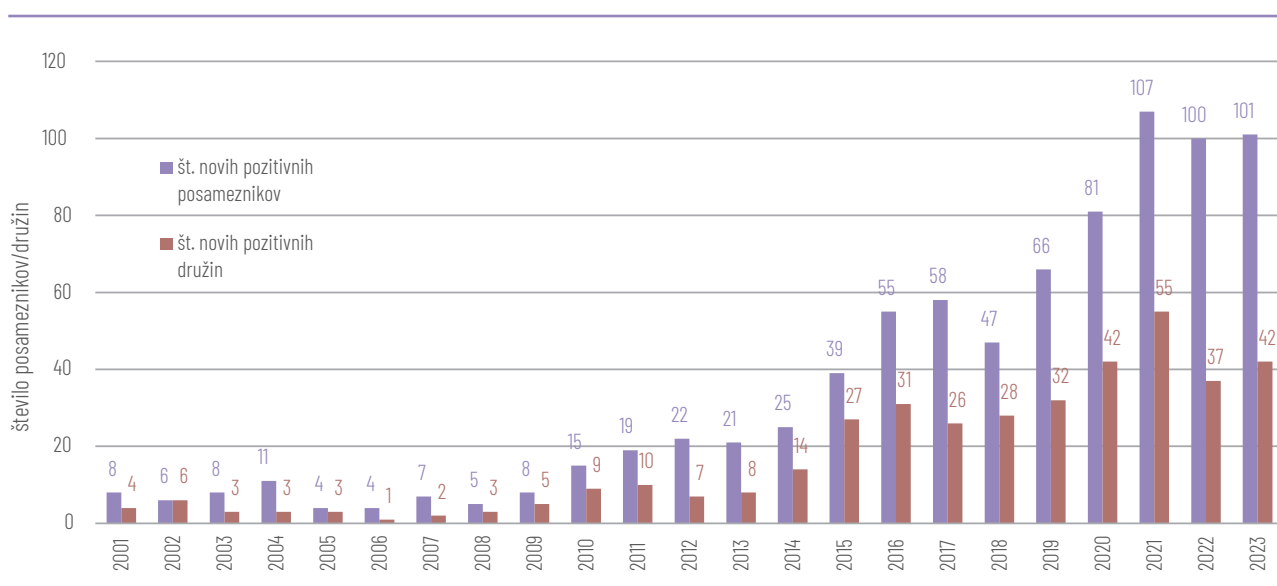
Slika 11: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu *BRCA1* (2001–2023)



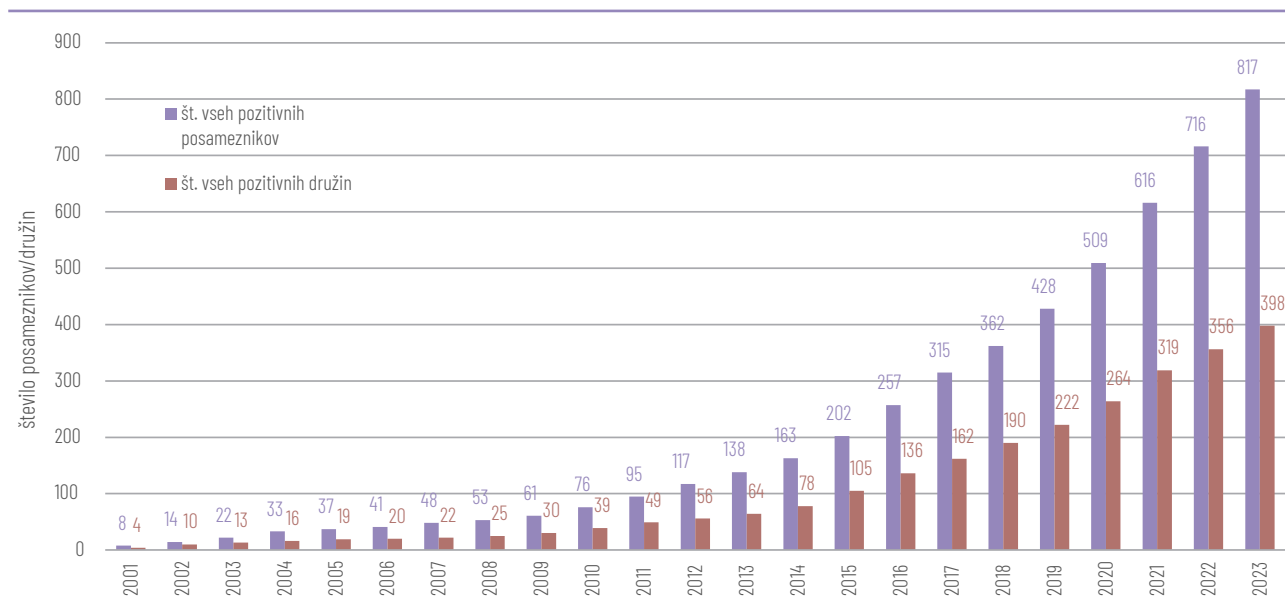
BRCA2

BRCA2 je tumorski supresorski gen, ki se nahaja na kromosomu 13. Vpleten je v proces homologne rekombinacije, ki med drugim služi kot popravilni mehanizem ob poškodbah DNA. Nosilke patogenih različic ene kopije gena **BRCA2** so močno ogrožene z rakom dojk in rakom jajcevodov/jajčnikov, moški nosilci pa so bolj ogroženi za razvoj raka dojk in raka prostate. Povečana je tudi ogroženost za razvoj raka trebušne slinavke in kožnega melanoma. Patogene različice v genu **BRCA2** so pomemben vzrok t. i. dednega raka dojk in jajčnikov (HBOC – hereditary breast and ovarian cancer). V primeru, da so prisotne na obeh kopijah gena, se pri pacientu razvijejo znaki redke avtosomno recesivno dedne bolezni, Fanconi anemije.

Slika 12: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **BRCA2** (2001–2023)



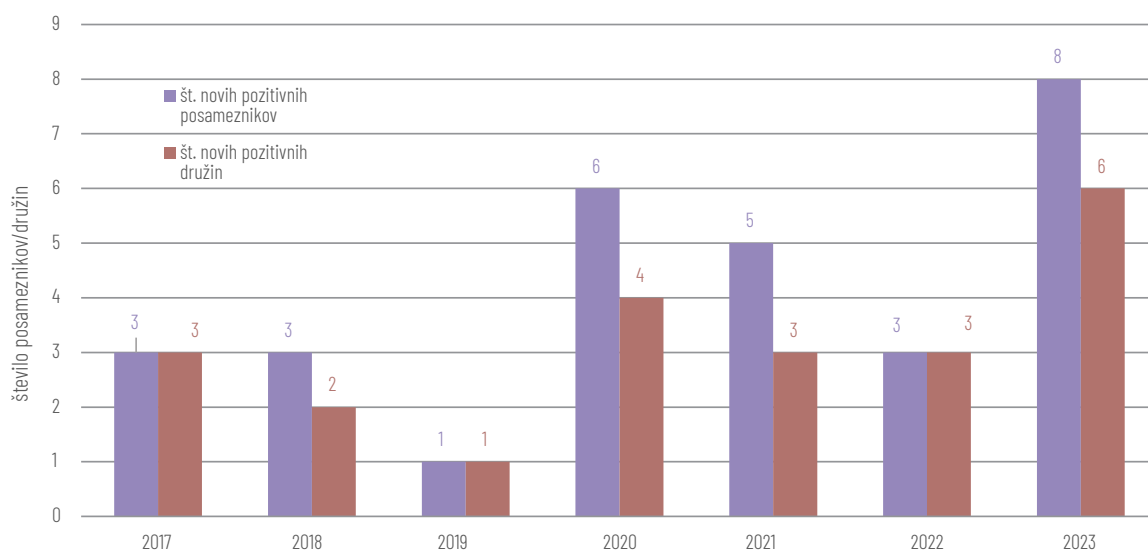
Slika 13: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **BRCA2** (2001–2023)



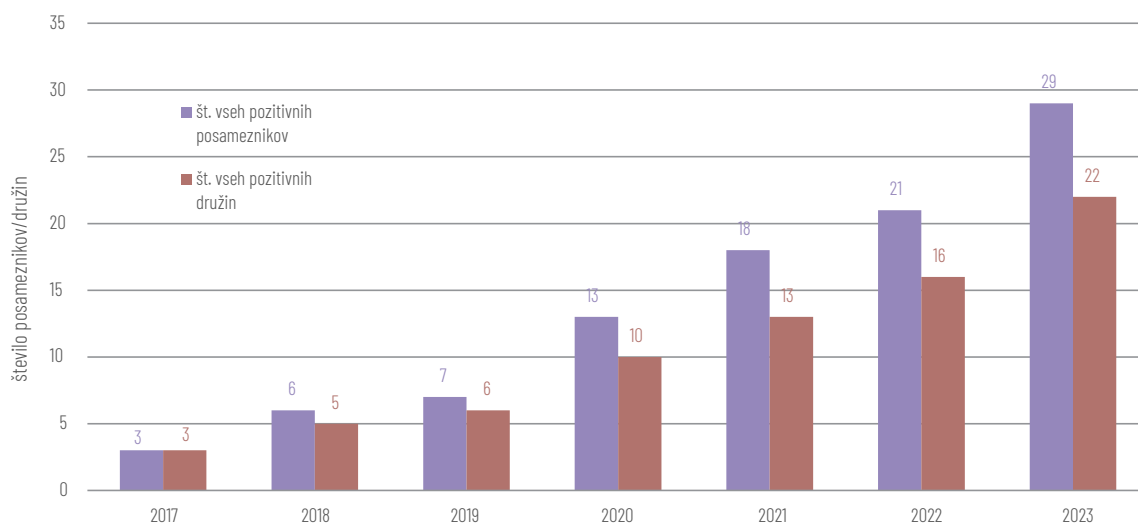
BRIP1

BRIP1 je gen, ki se nahaja na kromosomu 17 in kodira za helikazo, ki v procesu homologne rekombinacije sodeluje z beljakovino BRCA1 pri popravljanju lomov dvojno vijačne DNA. Patogene različice ene kopije gena **BRIP1** so pomembno povezane s povečano ogroženostjo za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov. V primeru, da so prisotne na obeh kopijah gena, se pri pacientu razvijejo znaki redke avtosomno recesivno dedne bolezni, Fanconi anemije.

Slika 14: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **BRIP1** (2017–2023)



Slika 15: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **BRIP1** (2017–2023)



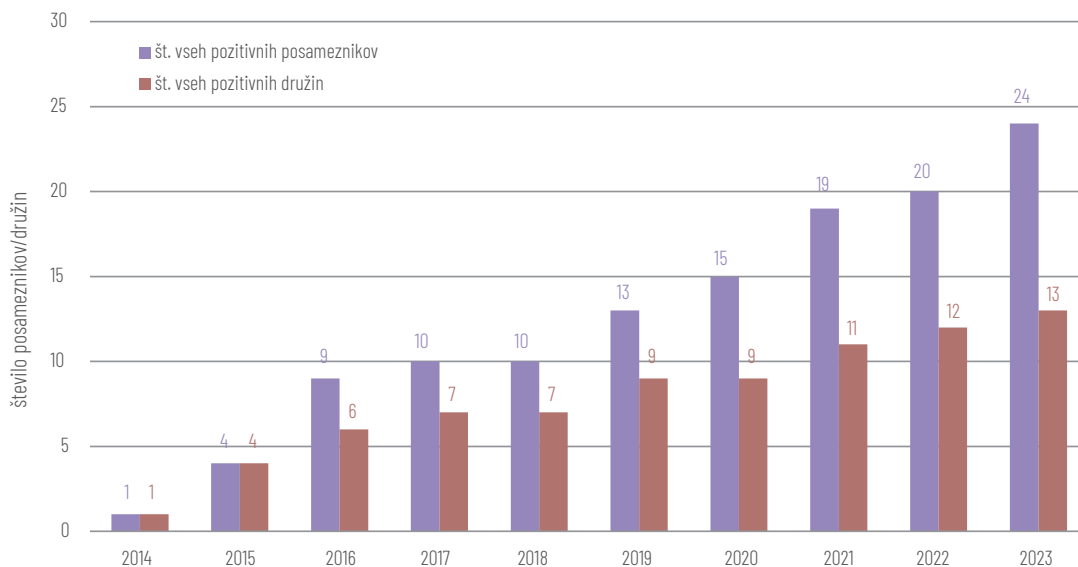
CDH1

CDH1 je gen, ki se nahaja na kromosomu 16 in nosi zapis za adhezijsko beljakovino E-kadherin, ki je pomembna v embrionalnem razvoju, ima pa tudi tumorsko supresorsko vlogo. Zarodne patogene različice ene kopije **CDH1** povezujemo s sindromom dednega difuznega raka želodca (HDGC – hereditary diffuse gastric cancer). Nosilci tovrstnih različic so bolj ogroženi za razvoj difuznega raka želodca, ženske nosilke pa tudi za razvoj lobularnega raka dojk. Večja je tudi verjetnost pojava razcepa neba in/ali ustnice.

Slika 16: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **CDH1** (2014–2023)



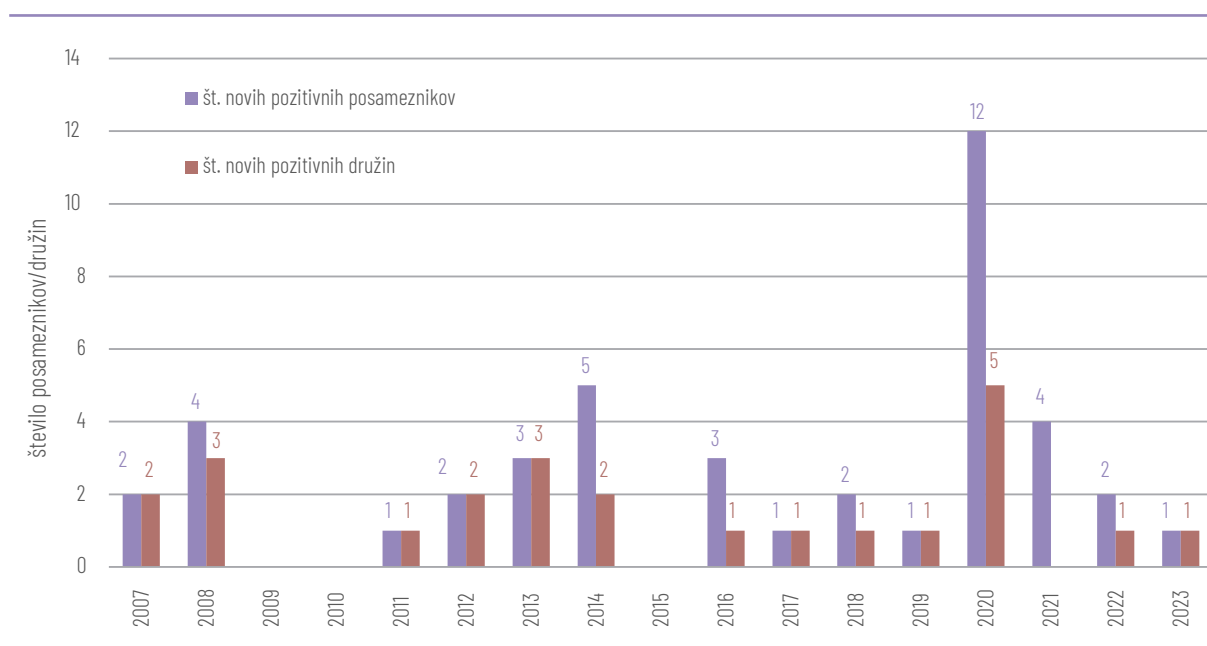
Slika 17: Skupno število posameznikov in družin z odkrito patogeno različico v genu **CDH1** (2014–2023)



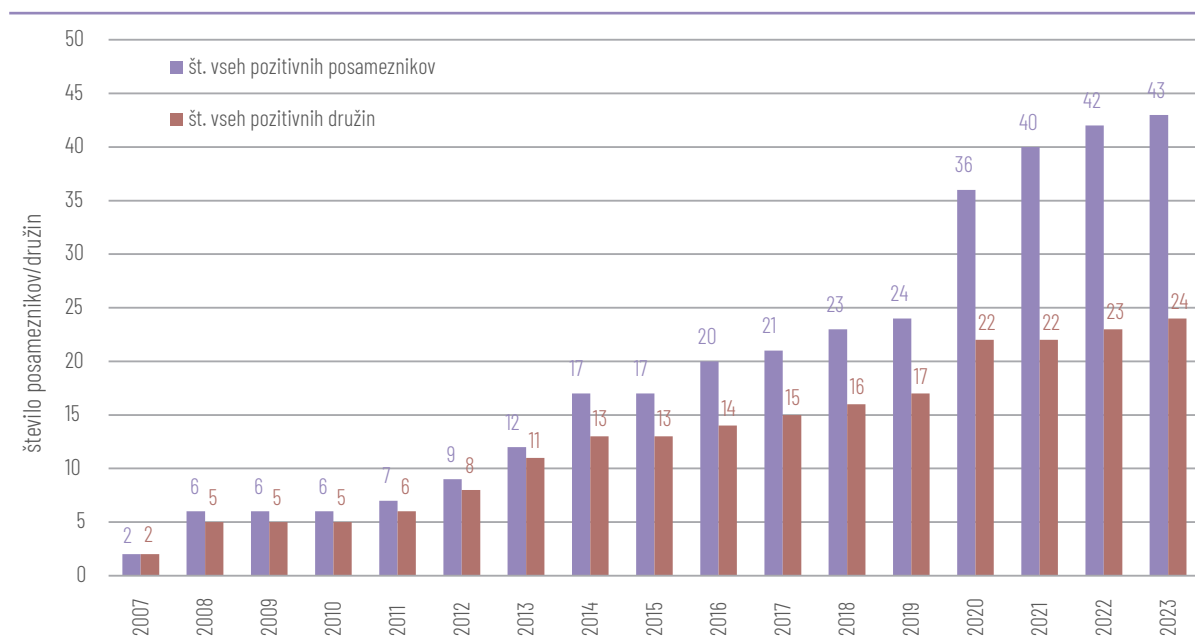
CDKN2A

CDKN2A je gen na kromosomu 9, ki kodira za tumorski supresorski beljakovini p16 in p14 – obe imata pomembno vlogo v regulaciji celičnega cikla. Zarodne patogene različice ene kopije **CDKN2A** povezujemo s predispozicijo za razvoj melanoma in raka trebušne slinavke, ki se deduje avtosomno dominantno. Specifične, zelo redke patogene različice v genu **CDKN2A** so povezane tudi z večjo verjetnostjo pojava mehko tkivnih tumorjev, tumorjev ovojnice perifernih živcev ter možganskih tumorjev.

Slika 18: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **CDKN2A** (2007–2023)



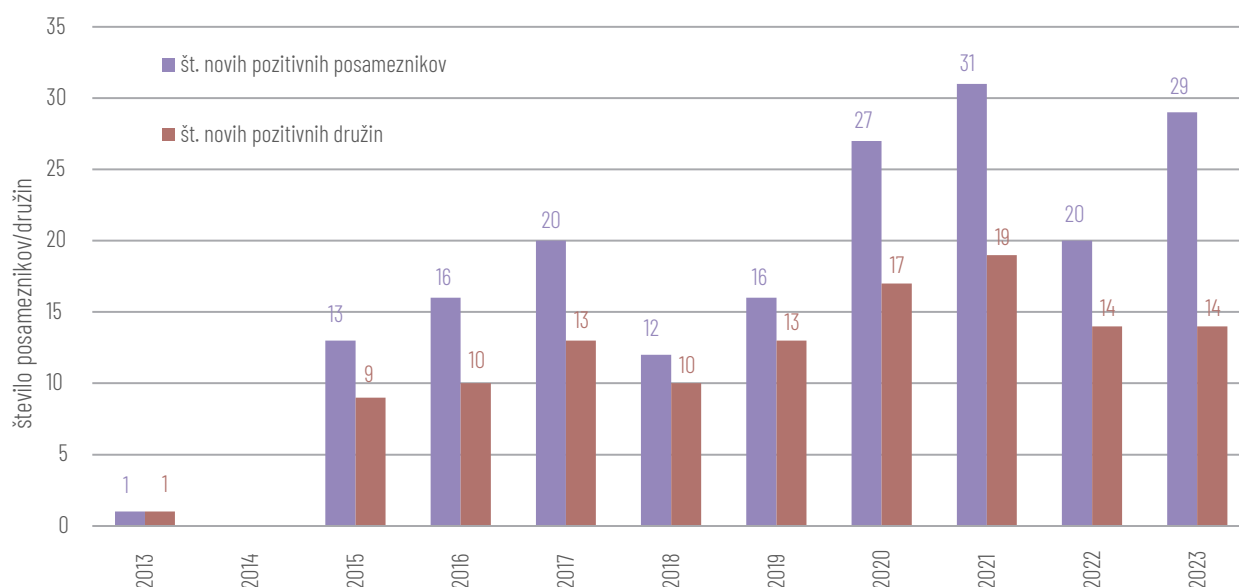
Slika 19: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **CDKN2A** (2007–2023)



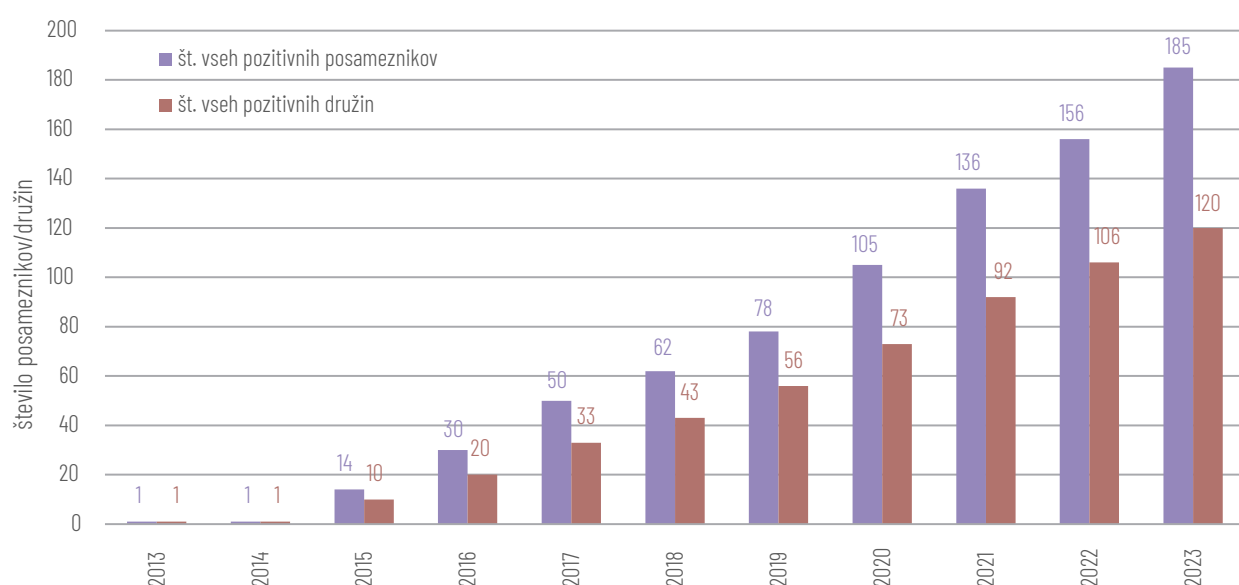
CHEK2

CHEK2 je tumorski supresorski gen, ki se nahaja na kromosomu 22 in nosi zapis za beljakovino CHK2. Ta sodeluje v popravljanju napak v DNA in s tem povezano regulacijo celičnega cikla. Zarodne patogene različice ene kopije gena **CHEK2** so povezane s povečano ogroženostjo za razvoj raka dojk, pri moških pa najverjetneje s povečano ogroženostjo za razvoj raka prostate. Nosilci/nosilke patogenih različic obeh kopij gena **CHEK2** so po trenutno dostopnih podatkih bistveno bolj ogroženi za razvoj raka dojk pa tudi nekaterih drugih rakov.

Slika 20: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **CHEK2** (2013–2023)



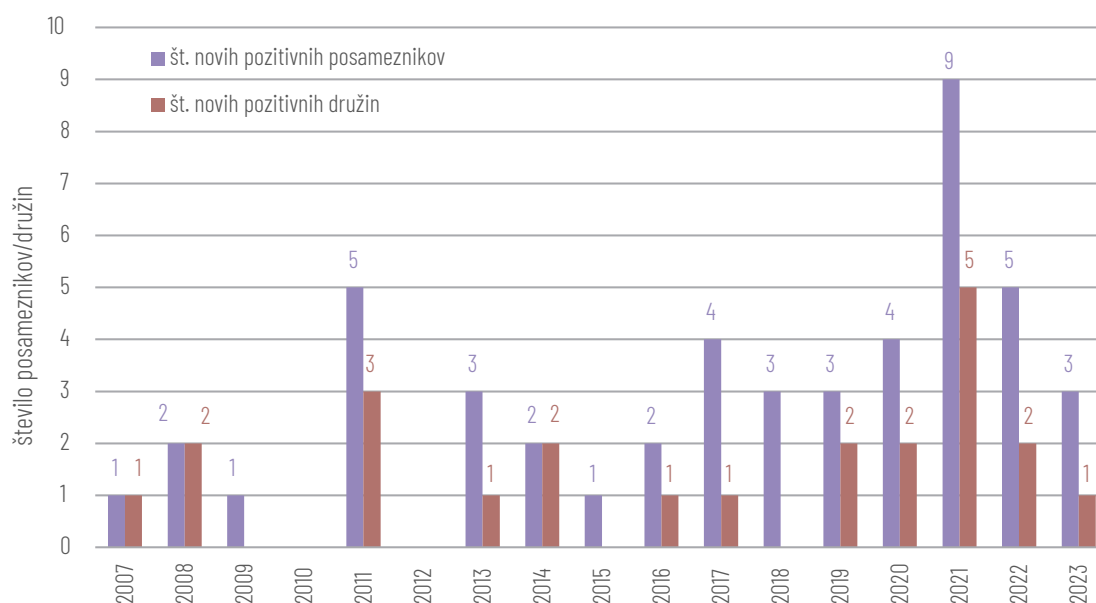
Slika 21: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **CHEK2** (2013–2023)



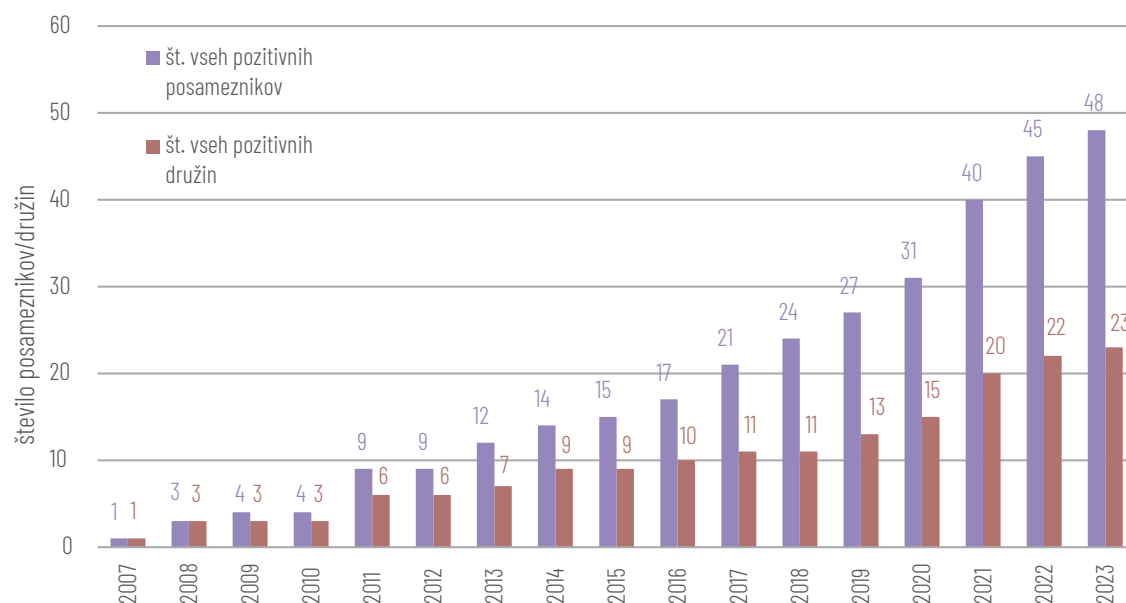
MLH1

MLH1 je gen, ki se nahaja na kromosomu 3. Njegov beljakovinski produkt sodeluje v procesu popravljanja neujemanja baznih parov. Zarodne patogene različice ene kopije gena **MLH1** povezujemo z eno pogostejših dednih predispozicij za razvoj raka, tj. s sindromom Lynch, ki se deduje avtosomno dominantno. Pacienti s sindromom Lynch pogosteje zbolevajo za naslednjimi vrstami raka: rakom debelega črevesa in danke, telesa maternice, želodca, jajčnikov, sečil, trebušne slinavke in tankega črevesa. Sindrom Lynch lahko povzročajo spremembe v več različnih genih. Ogroženost za razvoj raka je večja za nosilce patogenih različic genov **MLH1** in **MSH2** (**EPCAM**), manjša pri nosilcih patogenih različic gena **MSH6**, in najmanjša, ko gre za patogene različice gena **PMS2**. Patogene različice obeh kopij naštetih genov so vzrok redke avtosomno recesivno bolezni, konstitutivne okvare popravljanja neujemanja baznih parov.

Slika 22: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **MLH1**(2007–2023)



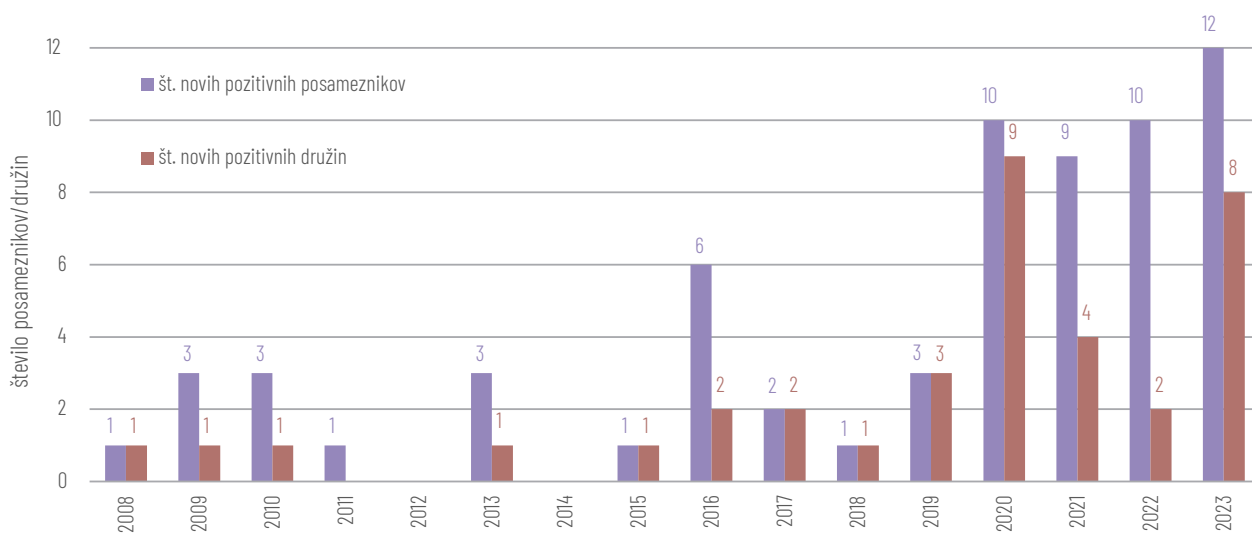
Slika 23: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu *MLH1* (2007–2023)



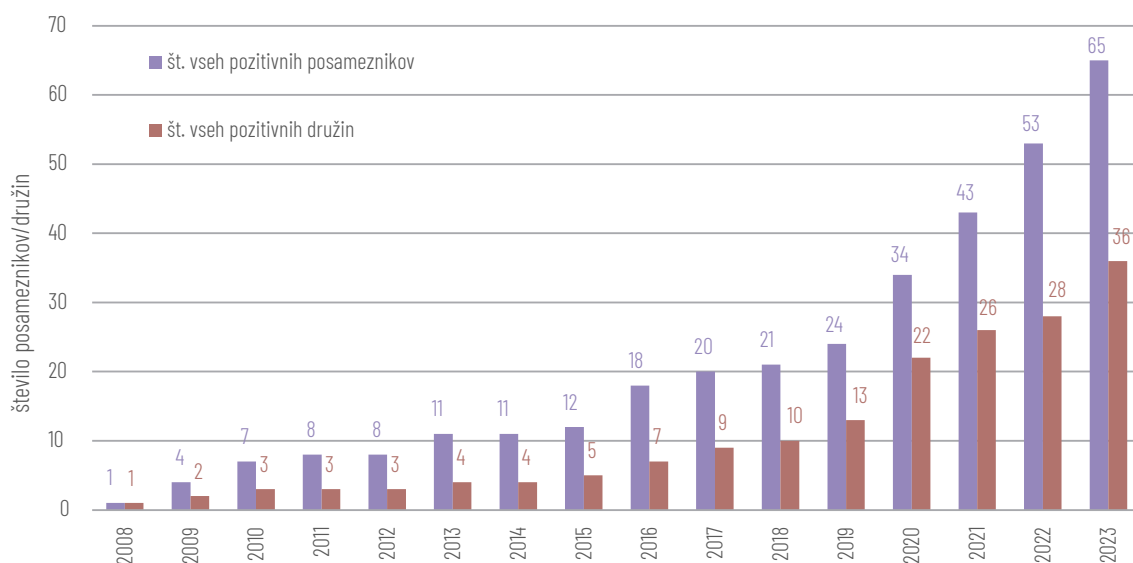
MSH2

MSH2 je gen, ki se nahaja na kromosomu 2. Njegov beljakovinski produkt sodeluje v procesu popravljanja neujemanja baznih parov. Zarodne patogene različice gena **MSH2** povezujemo z eno pogostejših dednih predispozicij za razvoj raka, tj. s sindromom Lynch, ki se deduje avtosomno dominantno. Pacienti s sindromom Lynch pogosteje zbolevajo za naslednjimi vrstami raka: rakom debelega črevesa in danke, telesa maternice, želodca, jajčnikov, sečil, trebušne slinavke in tankega črevesa. Ogroženost za razvoj raka je večja za nosilce patogenih različic genov **MLH1** in **MSH2** (**EPCAM**), manjša pri nosilcih patogenih različic gena **MSH6**, in najmanjša, ko gre za patogene različice gena **PMS2**. Patogene različice obeh kopij naštetih genov so vzrok redke avtosomno recesivno bolezni, konstitutivne okvare popravljanja neujemanja baznih parov.

Slika 24: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **MSH2** (2008–2023)



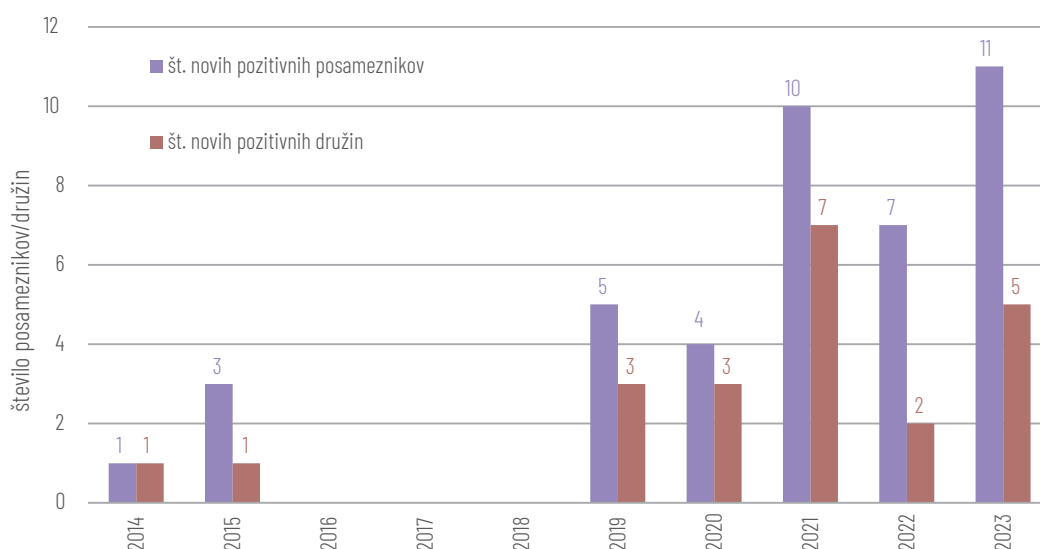
Slika 25: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **MSH2** (2008–2023)



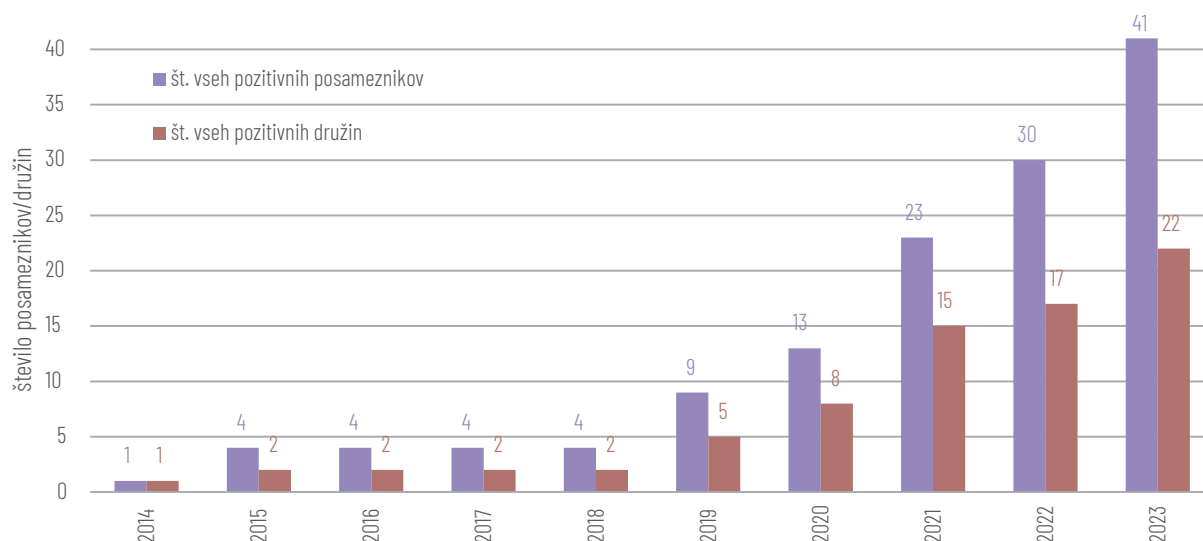
MSH6

MSH6 je gen, ki se nahaja na kromosomu 2. Njegov beljakovinski produkt sodeluje v procesu popravljanja neujemanja baznih parov. Zarodne patogene različice gena **MSH6** povezujemo z eno pogostejših dednih predispozicij za razvoj raka, tj. s sindromom Lynch, ki se deduje avtosomno dominantno. Pacienti s sindromom Lynch pogosteje zbolevajo za naslednjimi vrstami raka: rakom debelega črevesa in danke, telesa maternice, želodca, jajčnikov, sečil, trebušne slinavke in tankega črevesa. Ogroženost za razvoj raka je večja za nosilce patogenih različic genov **MLH1** in **MSH2 (EPCAM)**, manjša pri nosilcih patogenih različic gena **MSH6**, in najmanjša, ko gre za patogene različice gena **PMS2**. Patogene različice obeh kopij naštetih genov so vzrok redke avtosomno recesivno bolezni, konstitutivne okvare popravljanja neujemanja baznih parov.

Slika 26: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **MSH6** (2014–2023)



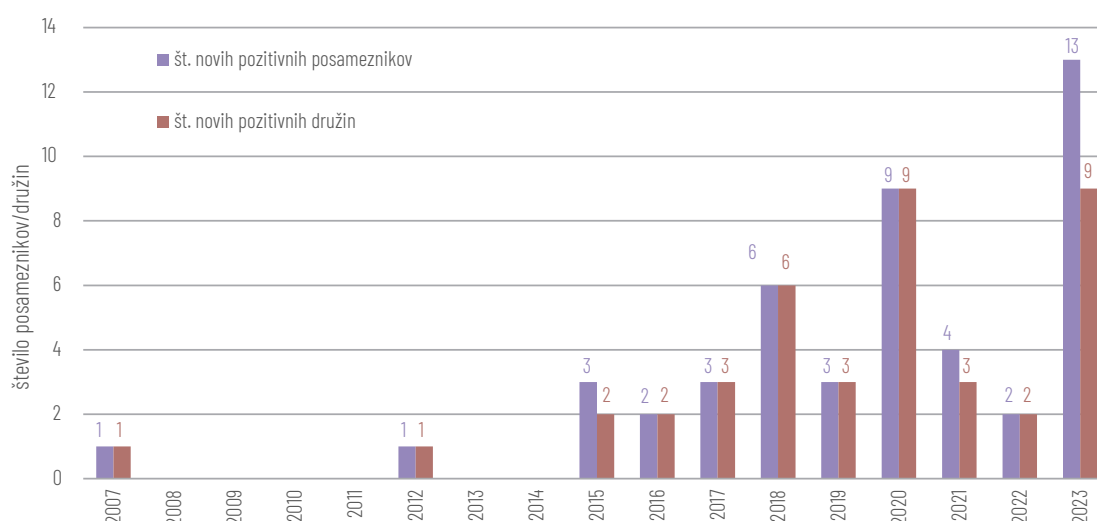
Slika 27: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **MSH6** (2014–2023)



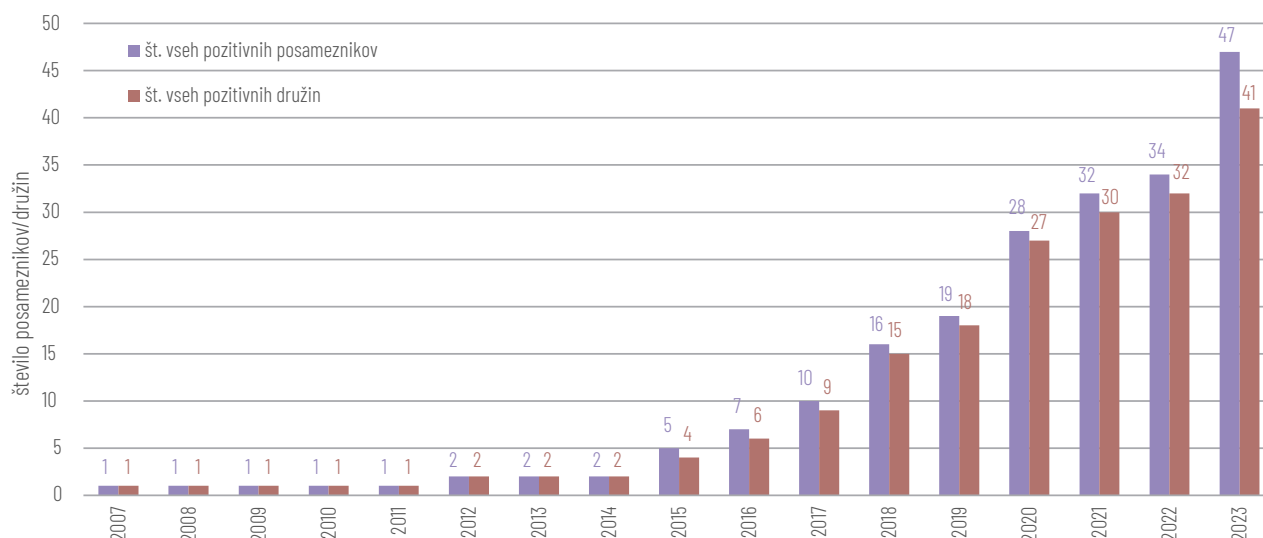
NF1

NF1 je tumorski supresorski gen, ki se nahaja na kromosomu 17. Beljakovinski produkt gena **NF1** je nevrofibromin, ki zavira rast in diferenciacijo celic z regulacijo RAS-Raf-MAP kinazne signalne poti. Zarodne patogene različice ene kopije gena **NF1** so vzrok multisistemske bolezni – nevrofibromatoze tipa 1, ki se pri pacientih praviloma izrazi z značilnimi kožnimi spremembami (številni madeži bele kave, pegavost ingvinalnih in aksilarnih predelov, nevrofibromi), povečana pa je tudi verjetnost pojava pleksiformnih nevrofibromov, malignih tumorjev ovojnice perifernega živca, gliomov optičnega živca in gliomov centralnega živčnega sistema, raka dojke ter nekaterih redkejših tumorjev.

Slika 28: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **NF1** (2007–2023)



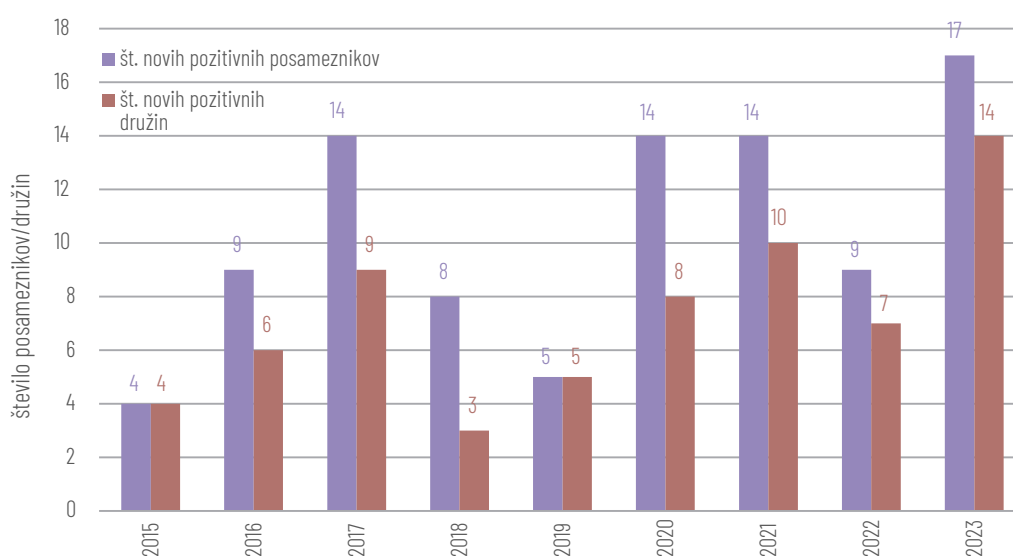
Slika 29: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **NF1** (2007–2023)



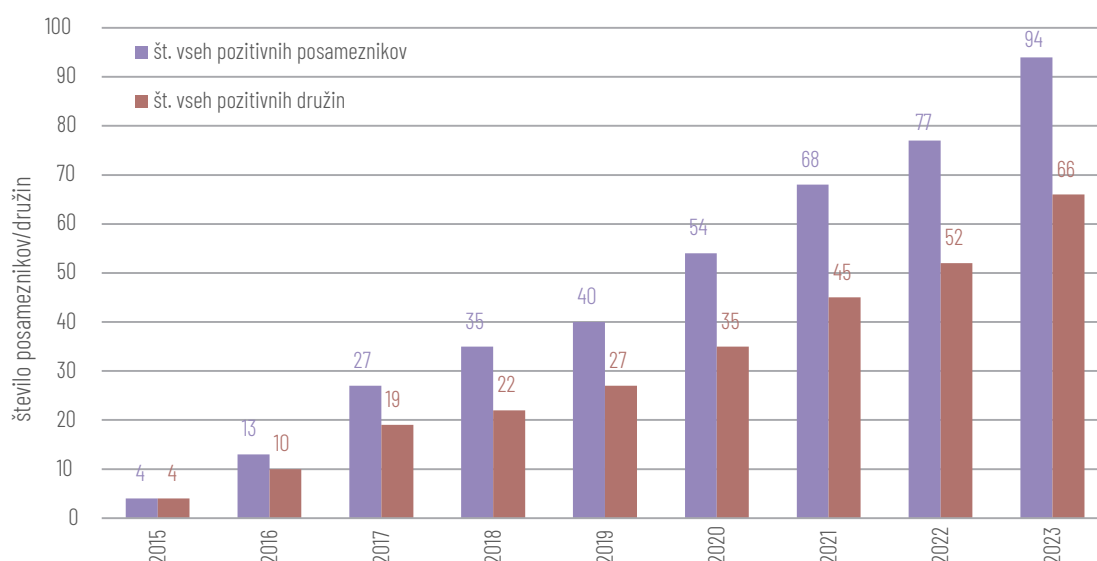
PALB2

PALB2 je tumorski supresorski gen, ki se nahaja na kromosomu 16. Udeležen je v procesu homologne rekombinacije, saj s svojo vezavo vpliva na kopičenje in lokalizacijo beljakovine BRCA2 v celičnem jedru. Zarodne patogene različice ene kopije gena **PALB2** pomembno povečajo ogroženost za razvoj raka dojk, povezujemo pa jih tudi s povečano ogroženostjo za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov in raka trebušne slinavke. V primeru, da sta spremenjeni obe kopiji gena **PALB2**, se pri pacientu razvijejo znaki redke avtosomno recesivno dedne bolezni, Fanconi anemije.

Slika 30: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **PALB2** (2015–2023)



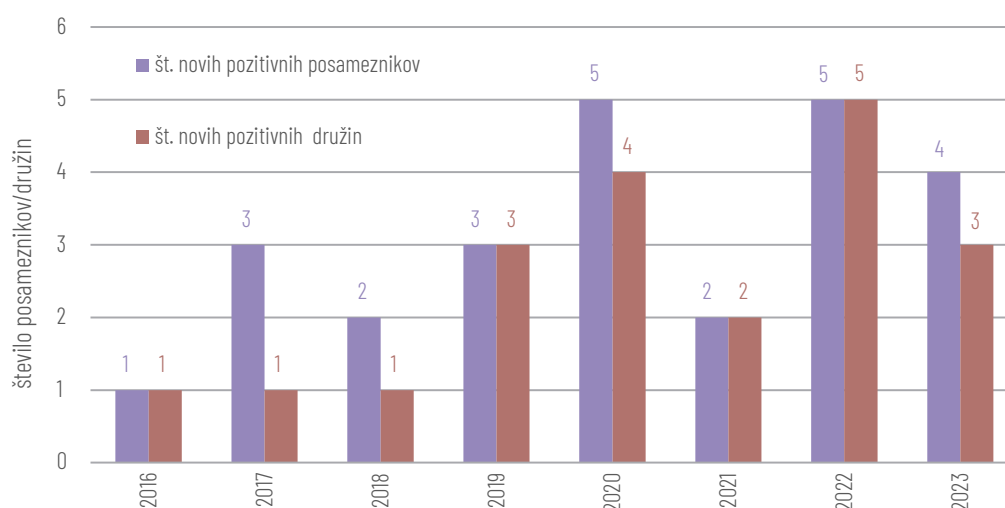
Slika 31: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **PALB2** (2015–2023)



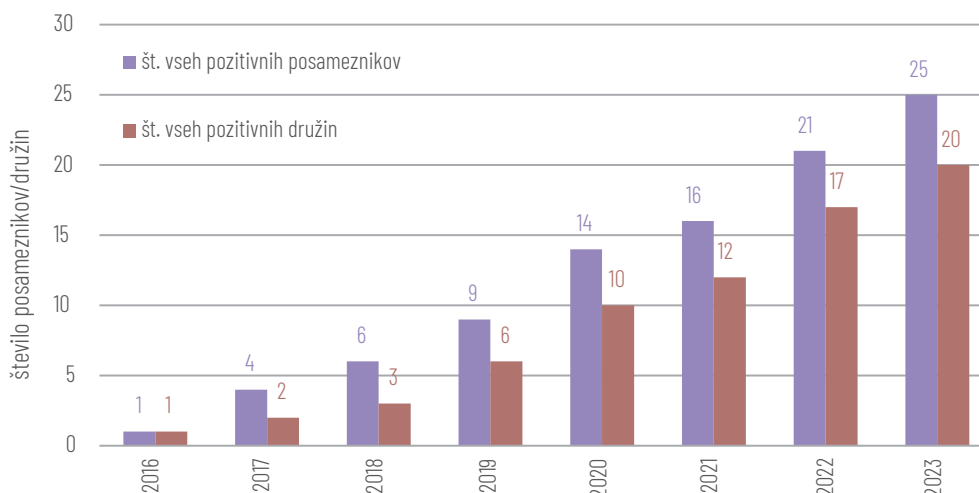
PMS2

PMS2 je gen, ki se nahaja na kromosomu 7. Njegov beljakovinski produkt sodeluje v procesu popravljanja neujemanja baznih parov. Zarodne patogene različice gena **PMS2** povezujemo z eno pogostejših dednih predispozicij za razvoj raka, tj. s sindromom Lynch, ki se deduje avtosomno dominantno. Pacienti s sindromom Lynch pogosteje zbolevajo za naslednjimi vrstami raka: rakom debelega črevesa in danke, telesa maternice, želodca, jajčnikov, sečil, trebušne slinavke in tankega črevesa. Ogroženost za razvoj raka je večja za nosilce patogenih različic genov **MLH1** in **MSH2 (EPCAM)**, manjša pri nosilcih patogenih različic gena **MSH6** in najmanjša, ko gre za patogene različice gena **PMS2**. Patogene različice obeh kopij naštetih genov so vzrok redke avtosomno recesivno bolezni, konstitutivne okvare popravljanja neujemanja baznih parov.

Slika 32: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **PMS2** (2016–2023)



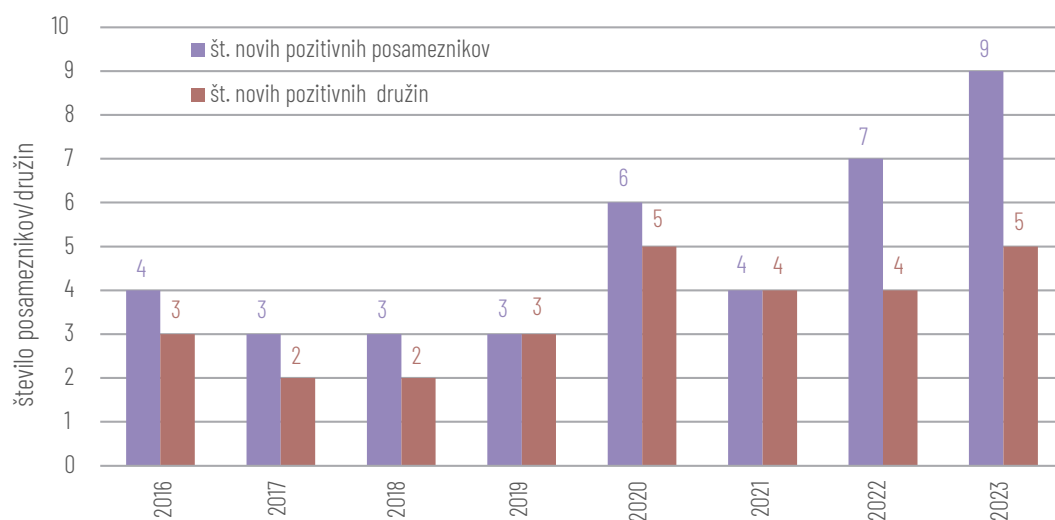
Slika 33: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **PMS2** (2016–2023)



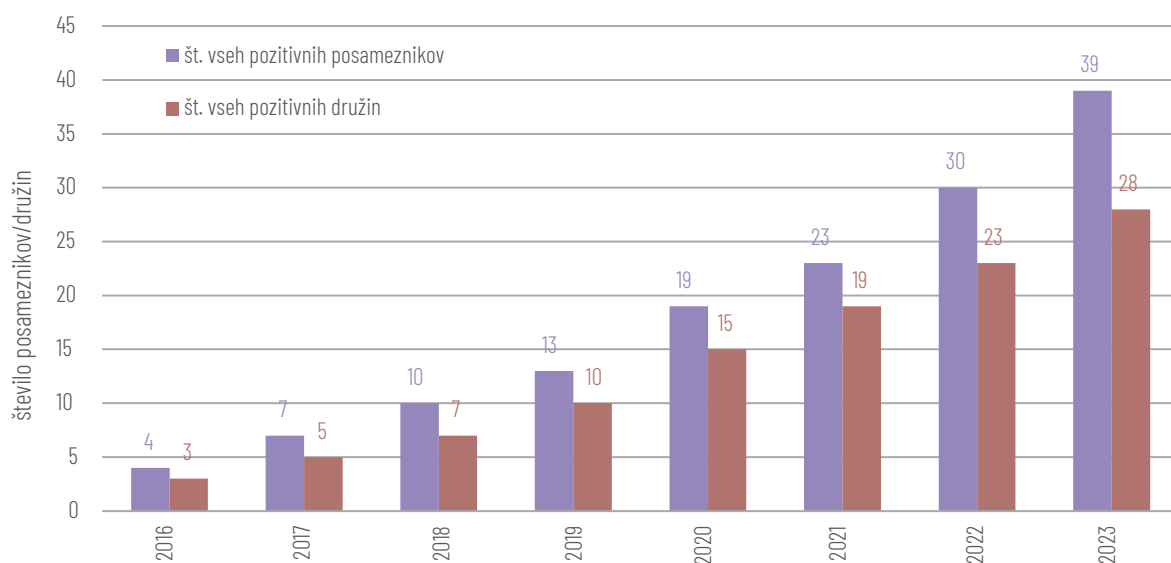
RAD51C

RAD51C je gen, ki se nahaja na kromosomu 17. Njegov beljakovinski produkt, RAD51 paralog C, prištevamo v skupino RAD51 beljakovin, ki so ključnega pomena v procesu homologne rekombinacije. Zarodne patogene različice ene kopije **RAD51C** so pri nosilkah dokazano povezane s povečano ogroženostjo za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov ter zmerno ogroženostjo za razvoj raka dojk. V primeru, da so prisotne na obeh kopijah gena, se pri pacientu razvijejo znaki Fanconi anemije.

Slika 34: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **RAD51C** (2016–2023)



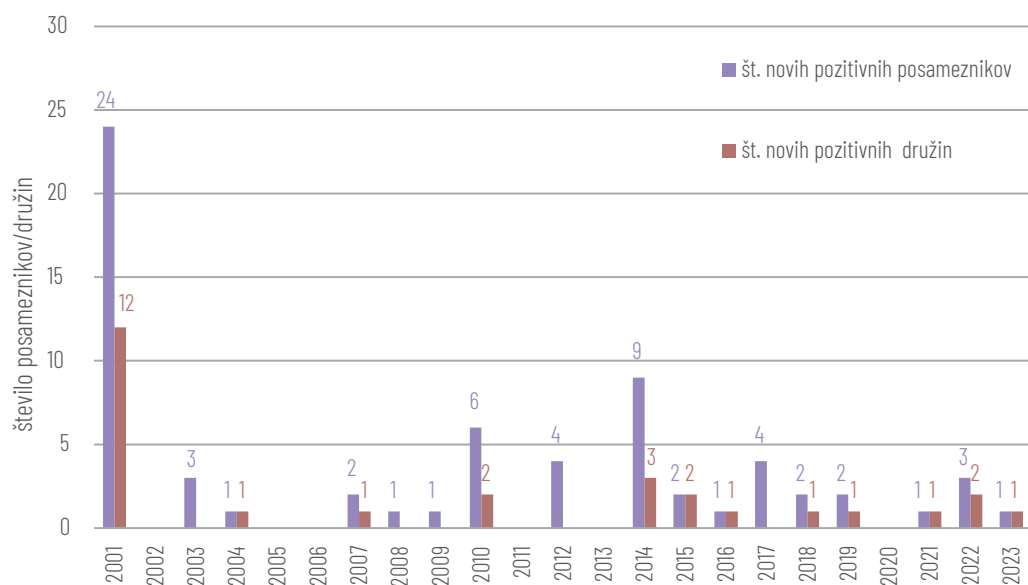
Slika 35: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **RAD51C** (2016–2023)



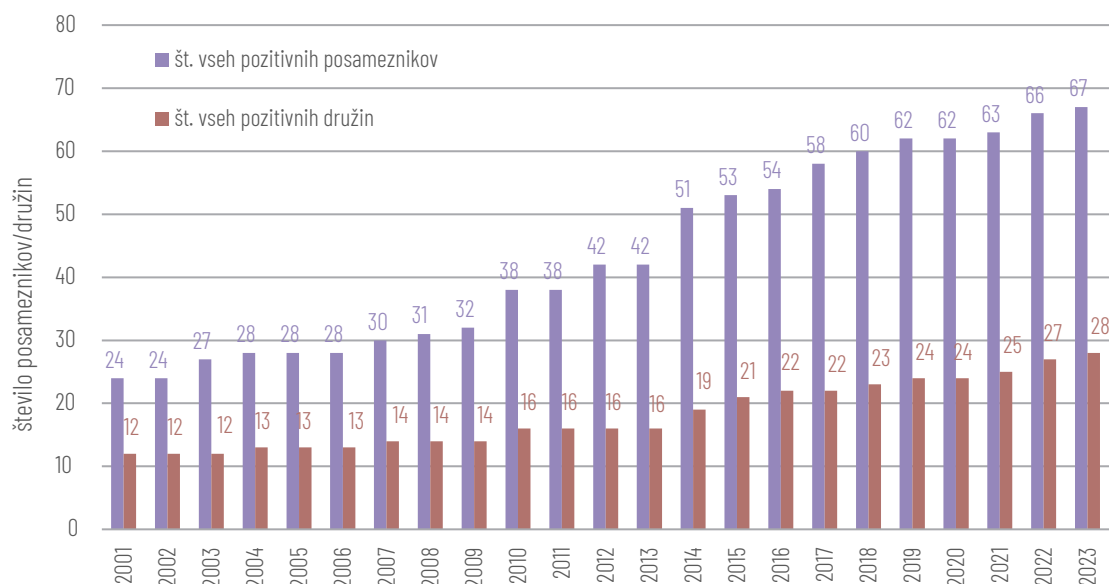
RET

Gen *RET* se nahaja na kromosomu 10 in nosi zapis za tirozinsko kinazo. Uvrščamo ga med proto-onkogene, saj njegova aktivacija celice spodbuja k rasti in delitvi, vpliva pa tudi na celično diferenciacijo. Zarodne aktivirajoče patogene različice ene kopije gena *RET* so vzrok dedne predispozicije za razvoj tumorjev, imenovane multipla endokrina neoplazija tipa 2 (MEN2), ki jo povezujemo s povečano ogroženostjo za razvoj medularnega karcinoma ščitnice, feokromocitomov ter adenomov obščitnic.

Slika 36: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu *RET* (2001–2023)



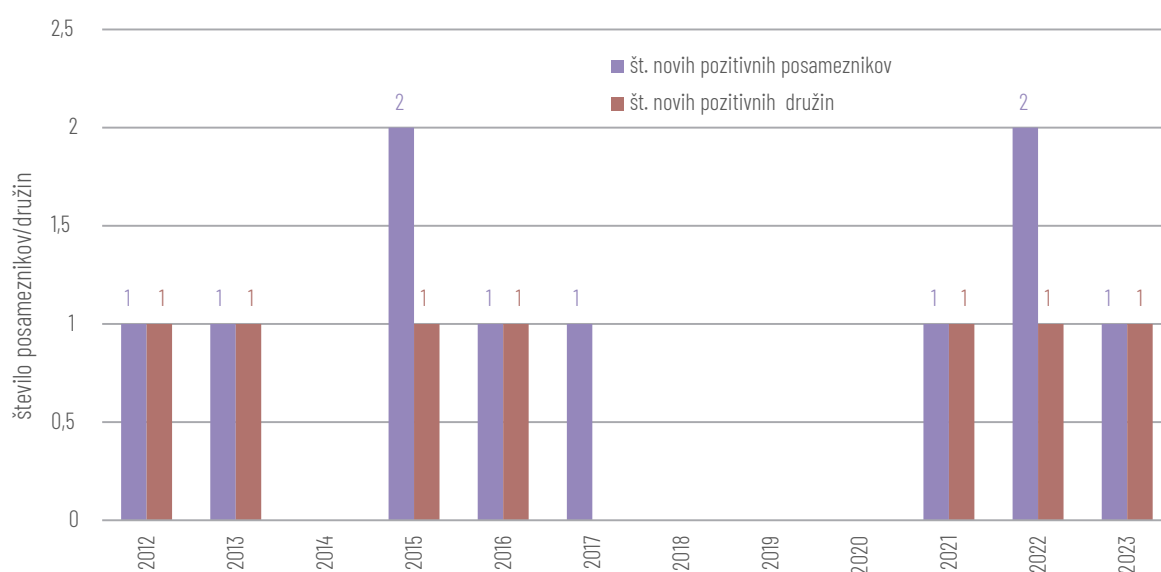
Slika 37: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu *RET* (2001–2023)



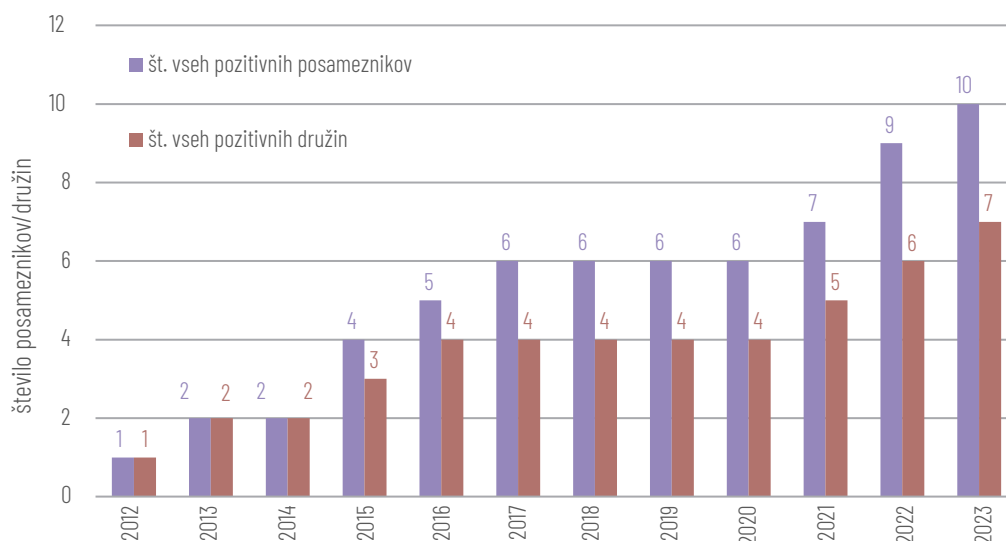
STK11

STK11 je tumorski supresorski gen, ki se nahaja na kromosomu 19. Njegov beljakovinski produkt pomembno vpliva na polarizacijo celic, vpleten pa je tudi v mehanizem programirane celične smrti. Zarodne patogene različice ene kopije **STK11** so vzrok sindroma Peutz-Jeghers (PJS), ki se deduje avtosomno dominantno. Pacienti s tem sindromom praviloma razvijejo hamartomske polipe prebavil ter hiperpigmentacijo kože in sluznic, povečana pa je tudi njihova ogroženost za razvoj raka dojk, želodca, tankega črevesa, trebušne slinavke in jajčnikov.

Slika 38: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **STK11** (2015–2023)



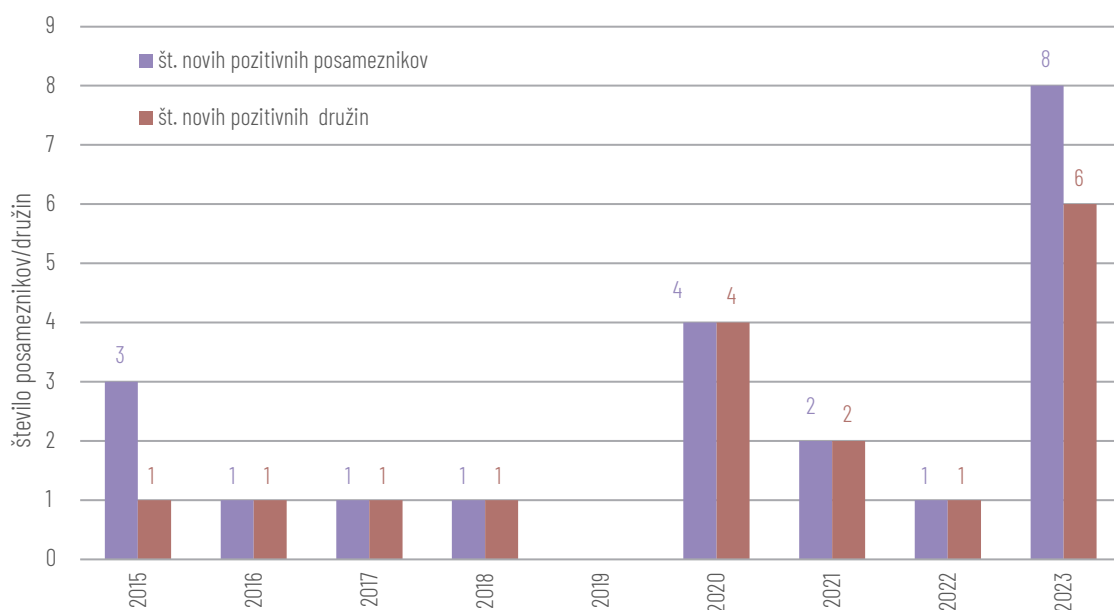
Slika 39: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **STK11** (2015–2023)



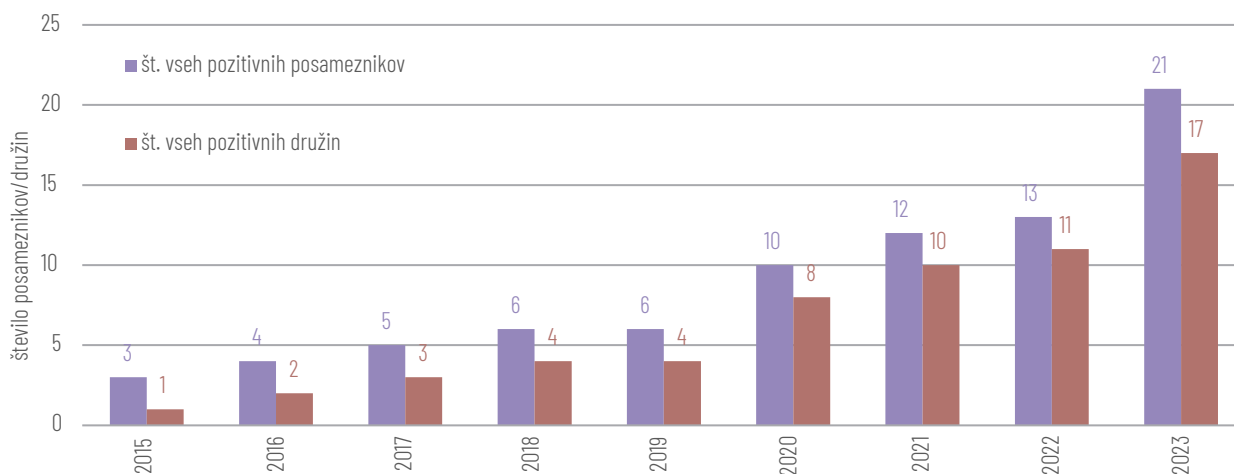
TP53

TP53 je tumorski supresorski gen, ki se nahaja na kromosomu 17. Produkt gena je beljakovina p53, ki ob poškodbah DNA sproži delovanje popravljalnih mehanizmov, v primerih, kjer nastale škode ni mogoče popraviti, pa sproži proces programirane celične smrti. Zaradi ključne vloge, ki jo igra v preprečevanju raka, jo imenujemo tudi »varuh genoma«. Zarodne patogene različice ene kopije gena **TP53** so vzrok sindroma Li-Fraumeni (LFS), ki se deduje avtosomno dominantno in je povezan s številnimi različnimi raki, ki se lahko razvijejo že v otroštvu. Najbolj značilni so karcinom nadledvičnice, rak dojk, možganski tumorji, osteosarkom in sarkomi mehkih tkiv.

Slika 40: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **TP53** (2015–2023)



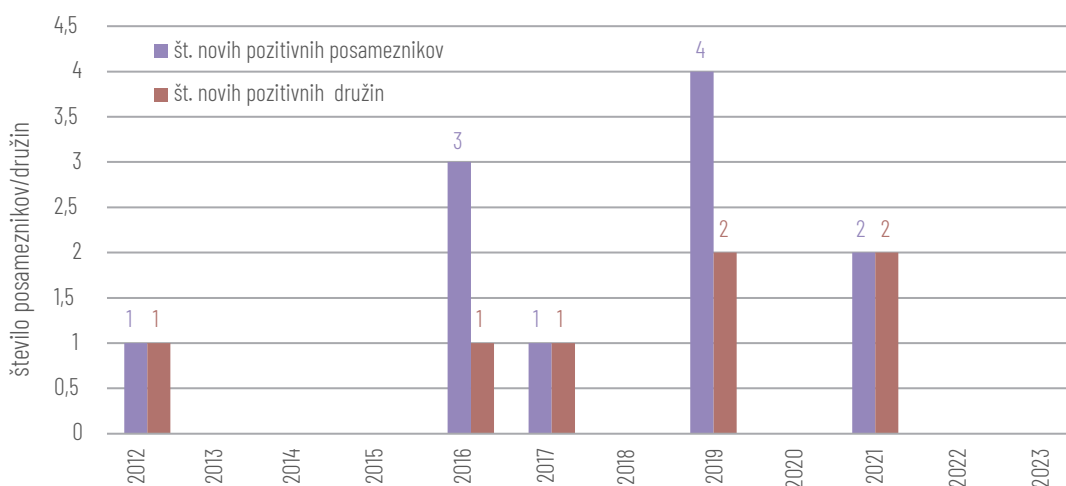
Slika 41: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **TP53** (2015–2023)



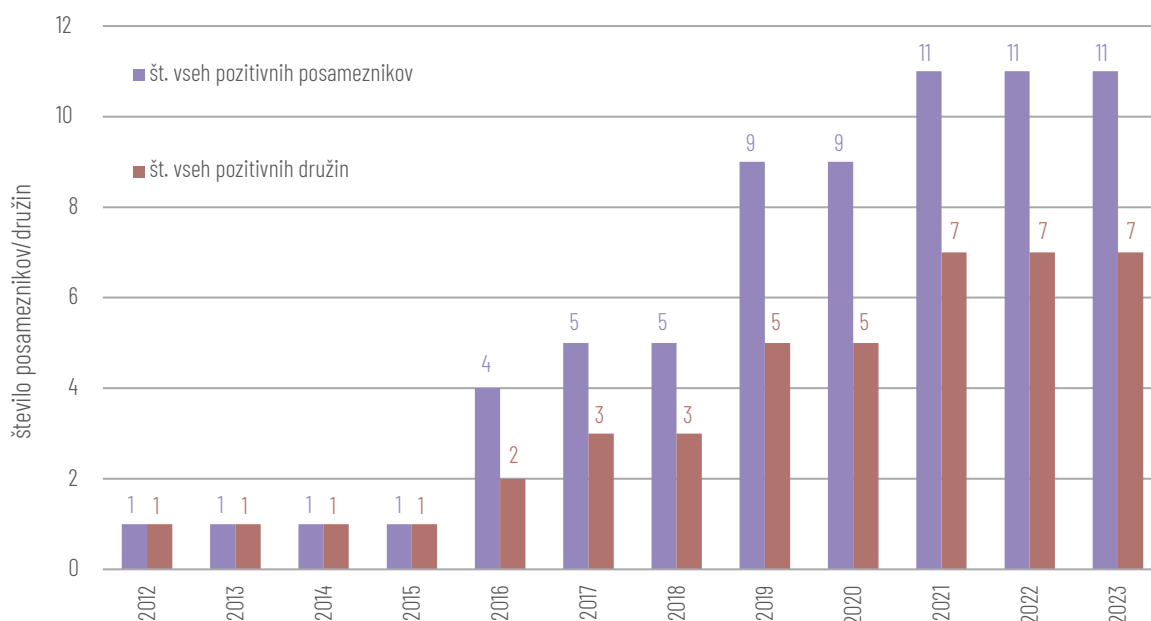
VHL

VHL je tumorski supresorski gen, ki se nahaja na kromosomu 3 in nosi zapis za istoimensko beljakovino. Ta preprečuje celično kopičenje kompleksa HIF, ki sicer zaznava hipoksijo in spodbuja angiogenezo, eritropoezo ter celično delitev. Zarodna inaktivacija ene kopije gena **VHL** povzroča sindrom von Hippel-Lindau. Zanj je značilno pojavljanje hemangioblastomov hrbtenjače, možganov in mrežnice. Obenem pacienti pogosto razvijejo ciste ledvic, svetlocelični karcinom ledvic, feokromocitome oz. paragangliome, ciste in nevroendokrine tumorje trebušne slinavke ter tumorje endolimfatične vrečice in cistadenome obmodka/široke maternične vezi.

Slika 42: Število posameznikov in novih družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **VHL** (2012–2023)



Slika 43: Skupno število posameznikov in družin z odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu **VHL** (2012–2023)



Reference

Rak v Sloveniji 2021. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2024.

Blatnik, A in Krajc, M. Kaj je dedni rak? Dedno pogojeni raki – genetsko svetovanje in testiranje. [e-knjiga]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020 [pridobljeno 30. 01. 2025]. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/kaj_je_dedni_rak_2020.pdf.

Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva 2018. Uradni list RS št. 31/2018.

Onkološki inštitut Ljubljana. Dedni rak [spletna stran na internetu] [pridobljeno 30. 01. 2025]. Dostopno na: <https://www.onko-i.si/o-raku/vzroki-in-preprecevanje/dedni-rak>.

European Reference Networks – Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS). What is a genturis? [spletna stran na internetu] [pridobljeno 30. 01. 2025]. Dostopno na: <https://www.genturis.eu/l=eng/thematic-disease-groups.html>.

Novaković, S in Škerl, P. Molekularna diagnostika v onkologiji: Genetsko testiranje oseb s sumom na dedno obliko raka in genetske preiskave pri različnih vrstah tumorjev. [e-knjiga]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2022 [pridobljeno 30. 01. 2025]. Dostopno na: [Molekularna_diagnostika_v_onkologiji_2022.pdf](#).

Strojan, P in Hočevár, M, ur. Onkologija: učbenik za študente [e-knjiga]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018 [pridobljeno 30. 01. 2025]. Dostopno na: Učbenik Onkologija – Onkološki inštitut Ljubljana.

European Reference Networks – Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS). GENTURIS register protocol: the European registry for genetic tumour risk syndromes. Groningen: University Medical Centre Groningen; 2018.

Obrazec za registracijo testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom

OSNOVNI OSEBNI PODATKI

Ime: _____ Priimek: _____ Rojstni priimek: _____

Spol: ☐ Ž ☐ M

EMŠO

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Datum rojstva

--	--	--	--	--	--	--	--

ZDRAVSTVENA USTANOVA, ki prijavlja testirano osebo

Naziv: _____

Št. popisa: _____

DIAGNOZA, zaradi katere je bil opravljen test (npr. karcinom, družinska polipoza, družinska anamneza maligne neoplazme ...)

☐ ne ☐ da (izpolnite spodnja polja)

1. Koda diagnoze (MKB-10 klasifikacija): _____

Starost ob postavljeni diagnozi (leta):

--	--

2. Koda diagnoze (MKB-10 klasifikacija): _____

Starost ob postavljeni diagnozi (leta):

--	--

DRUŽINSKA ANAMNEZA: ☐ pozitivna ☐ negativna

TEST (izpolnite rubriko ALI PRILOŽITE KOPIJO IZVIDA)

Ustanova, kjer je bilo opravljeno testiranje: _____

Datum izvida:

--	--	--	--	--	--

Vrsta testa: ☐ presejanje (panel za: _____) ☐ tarčno (gen: _____)

☐ test pokojnika

Rezultat :

☐ pozitiven ☐ negativen (neinformativno)

☐ negativen (informativno) – test na znano mutacijo ☐ genotipizacija ni uspela

Gen: _____	Najdena različica: _____	Razred: ☐ 3 ☐ 4 ali 5
☐ heterozigot	☐ homozigot	☐ sestavljen heterozigot ☐ mozaicizem

Gen: _____	Najdena različica: _____	Razred: ☐ 3 ☐ 4 ali 5
☐ heterozigot	☐ homozigot	☐ sestavljen heterozigot ☐ mozaicizem

Gen: _____	Najdena različica: _____	Razred: ☐ 3 ☐ 4 ali 5
☐ heterozigot	☐ homozigot	☐ sestavljen heterozigot ☐ mozaicizem

Gen: _____	Najdena različica: _____	Razred: ☐ 3 ☐ 4 ali 5
☐ heterozigot	☐ homozigot	☐ sestavljen heterozigot ☐ mozaicizem

PRIPOROČILA ZA NADALJNJO OBRAVNAVO

Tip spremljanja: ☐ visoka ogroženost ☐ zmerna ogroženost
☐ populacijska ogroženost ☐ spremljanje pri svojem onkologu
☐ drugo _____

Ustanova spremljanja: _____

DRUŽINSKO DREVO (prosimo za kopijo)

Priloženo: ☐ da ☐ ne

OPOMBE:

Izpolnil (ime in priimek, TISKANE ČRKE): _____

Podpis: _____ Datum: _____

