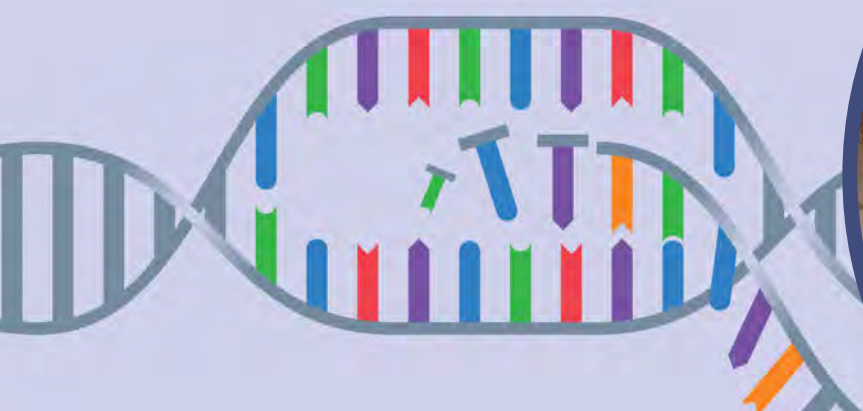


MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA V ONKOLOGIJI:

20. OBLETNICA USTANOVITVE ODDELKA ZA MOLEKULARNO DIAGNOSTIKO NA OIL



11. april 2025

Onkološki inštitut
Ljubljana

MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA V ONKOLOGIJI: 20. OBLETNICA USTANOVITVE ODDELKA ZA MOLEKULARNO DIAGNOSTIKO NA OIL

11. april 2025

**Onkološki inštitut
Ljubljana**

Molekularna diagnostika v onkologiji: **20. obletnica ustanovitve Oddelka za molekularno diagnostiko na OIL**

Urednik: Srdjan Novaković

Avtorji prispevkov: Srdjan Novaković, Marko Hočevar, Janez Žgajnar, Simona Traven, Mateja Krajc, Vita Šetrajčič Dragoš, Nika Rihar, Ana Blatnik, Ksenija Strojnik, Petra Škerl, Barbara Jezeršek Novaković, Biljana Grčar Kuzmanov, Gorana Gašljević, Ira Koković, Vida Stegel, Alenka Bombač, Gašper Klančar, Olga Blatnik, Mojca Unk, Erik Škof

Oblikovanje: Petra Škerl, Tijana Samardžić, Vita Šetrajčič Dragoš

Fotografije: Arhiv Oddelka za molekularno diagnostiko

Izdajatelj in založnik: Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Tisk: Fota-cop d.o.o., Ljubljana

Naklada: 150 izvodov

Prva izdaja

Leto izida: 2025

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana

<https://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi>



Program

Splošni del

Moderator: Srdjan Novaković

- 9:00-9:05 Pozdravni nagovor
D OIL Zlata Štiblar Kisić
- 9:05-9:15 Kratek pregled nastanka Oddelka
Srdjan Novaković
- 9:15-9:45 Vloga Molekularne diagnostike v onkologiji in pregled dela na Oddelku za molekularno diagnostiko
Srdjan Novaković
- 9:45-10:00 Uvajanje genetskega svetovanja in testiranja na OIL – zgodba sramežljive princeske
Marko Hočevar
- 10:00-10:15 Raziskovalni program: Družine s povišano ali visoko ogroženostjo za raka: svetovanje, odkrivanje mutacij in preprečevanje raka
Janez Žgajnar
- 10:15-10:25 Pot vzorca v Oddelku za molekularno diagnostiko
Simona Traven
- 10:30-10:45 Odmor

Genetika dednih rakov

Moderatorja: Marko Hočevar, Mateja Krajc

- 10:45-11:00 Genetski sindromi, ki vključujejo dedne rake
Mateja Krajc
- 11:00-11:15 Testiranje zarodnih različic in njihova klasifikacija
Vita Šetrajčič Dragoš
- 11:15-11:30 Priprava in interpretacija izvidov za dedne rake
Nika Rihar
- 11:30-11:45 Opredeljevanje redkih dednih sindromov, ki vključujejo nagnjenost za razvoj raka
Ana Blatnik
- 11:45-12:00 Prikaz primera dednega raka v sklopu sindroma
Ksenija Strojnik
- 12:00-12:15 Farmakogenetika
Petra Škerl
- 12:20-13:35 Kosilo

Genetika sporadičnih rakov

Moderatorji: Vida Stegel, Mojca Unk

- 13:40-14:00 Vloga molekularne diagnostike pri limfomih
Barbara Jezeršek Novaković, Biljana Grčar Kuzmanov, Gorana Gašljević
- 14:00-14:15 Testiranje molekularno-genetskih označevalcev pri limfomih
Ira Koković
- 14:15-14:30 Genotipizacija tumorjev
Vida Stegel
- 14:30-14:45 Analiza in klasifikacija različic v tumorju
Alenka Bombač
- 14:45-15:00 Priprava in interpretacija izvidov
Gašper Klančar
- 15:00-15:15 Vloga molekularne diagnostike pri solidnih tumorjih skozi oči patologa
Olga Blatnik
- 15:15-15:30 Pomen molekularne diagnostike pri GIST
Mojca Unk
- 15:30-15:45 Pomen molekularne diagnostike pri raku jajčnikov
Erik Škof
- 15:45 Zaključek
Srdjan Novaković

KAZALO

Splošni del	
<i>Srdjan Novaković</i> Kratek pregled nastanka Oddelka	8
<i>Srdjan Novaković</i> Vloga Molekularne diagnostike v onkologiji in pregled dela na Oddelku za molekularno diagnostiko	15
<i>Marko Hočevar</i> Uvajanje genetskega svetovanja in testiranja na OIL – zgodba sramežljive princeske	21
<i>Janez Žgajnar</i> Raziskovalni program: Družine s povišano ali visoko ogroženostjo za raka: svetovanje, odkrivanje mutacij in preprečevanje raka	22
<i>Simona Traven</i> Pot vzorca v Oddelku za molekularno diagnostiko	31
Genetika dednih rakov	
<i>Mateja Krajc</i> Genetski sindromi, ki vključujejo dedne rake	38
<i>Vita Šetrajčič Dragoš</i> Testiranje zarodnih različic in njihova klasifikacija	46
<i>Nika Rihar</i> Priprava in interpretacija izvidov za dedne rake	52
<i>Ana Blatnik</i> Opredeljevanje redkih dednih sindromov, ki vključujejo nagnjenost za razvoj raka	58
<i>Ksenija Strojnik</i> Prikaz primera dednega raka v sklopu sindroma	63
<i>Petra Škerl</i> Farmakogenetika	64
Genetika sporadičnih rakov	
<i>Barbara Jezeršek Novaković, Biljana Grčar Kuzmanov, Gorana Gašljević</i> Vloga molekularne diagnostike pri limfomih	71
<i>Ira Koković</i> Testiranje molekularno-genetskih označevalcev pri limfomih	78
<i>Vida Stegel</i> Genotipizacija tumorjev	84
<i>Alenka Bombač</i> Analiza in klasifikacija različic v tumorju	89
<i>Gašper Klančar</i> Priprava in interpretacija izvidov	96
<i>Olga Blatnik</i> Vloga molekularne diagnostike pri solidnih tumorjih skozi oči patologa	101
<i>Mojca Unk</i> Pomen molekularne diagnostike pri GIST	106
<i>Erik Škof</i> Pomen molekularne diagnostike pri raku jajčnikov	110

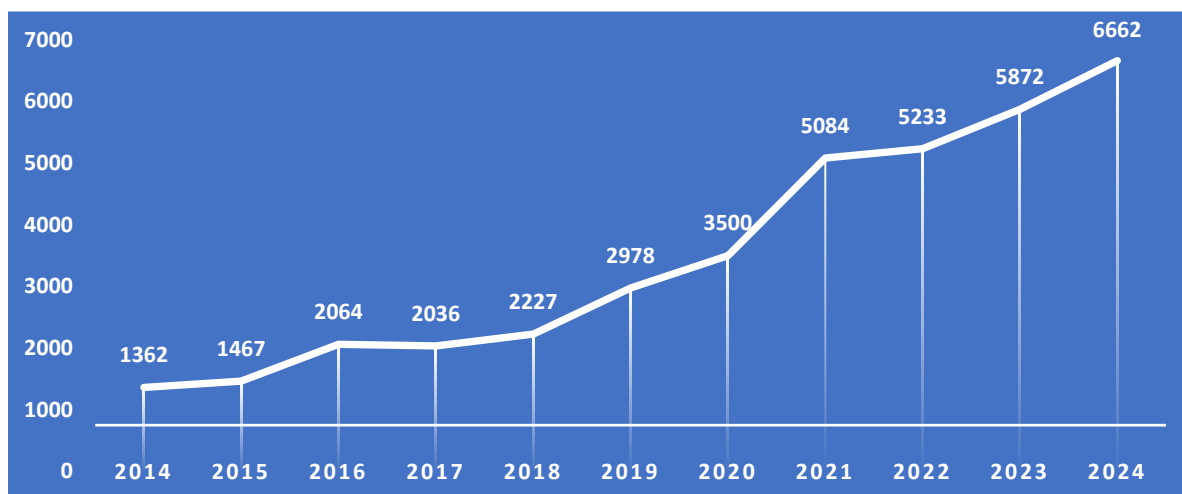
Predgovor

Znanstveni svetnik dr. Srdjan Novaković

Leta 2005 je bil na Onkološkem inštitutu Ljubljana ustanovljen Oddelek za molekularno diagnostiko na pobudo znan. svet. dr. Srdjana Novakovića, univ. dipl. biol., spec. lab. med. gen., ki ga od ustanovitve tudi vodi. Oddelek za molekularno diagnostiko je v 20-letnem obdobju postal osrednji laboratorij v Sloveniji za testiranje posameznikov z večjo ogroženostjo za dedne oblike raka ter vodilni laboratorij za molekularno genetsko testiranje številnih vrst tumorjev pri bolnikih z rakom. Med testiranimi vrstami raka so rak debelega črevesa in danke, dojke, jajčnikov, melanom, limfomi, rak prostate, trebušne slinavke, ledvic, ščitnice in drugi raki. Pomemben del rutinskega dela oddelka je tudi opredeljevanje farmakogenomskih sprememb, ki napovedujejo dinamiko presnavljanja določenih zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju raka in imajo lahko pri posameznikih z določenimi genskimi spremembami hude neželene učinke. Na testiranje na Oddelek za molekularno diagnostiko lahko svoje bolnike napotujejo zdravniki iz celotne Slovenije.

Zaradi novih dognanj na področju raka potrebe po molekularni diagnostiki v onkologiji skokovito naraščajo, kar se odraža v povečanju števila prejetih vzorcev in v širjenju spektra ter kompleksnosti analiz in označevalcev (Slika 1). Z metodami molekularne diagnostike določamo spremembe v posameznih genih ali v številnih genih hkrati, z uporabo večgenskih panelov, ki lahko vključujejo analizo tudi več kot 500 genov.

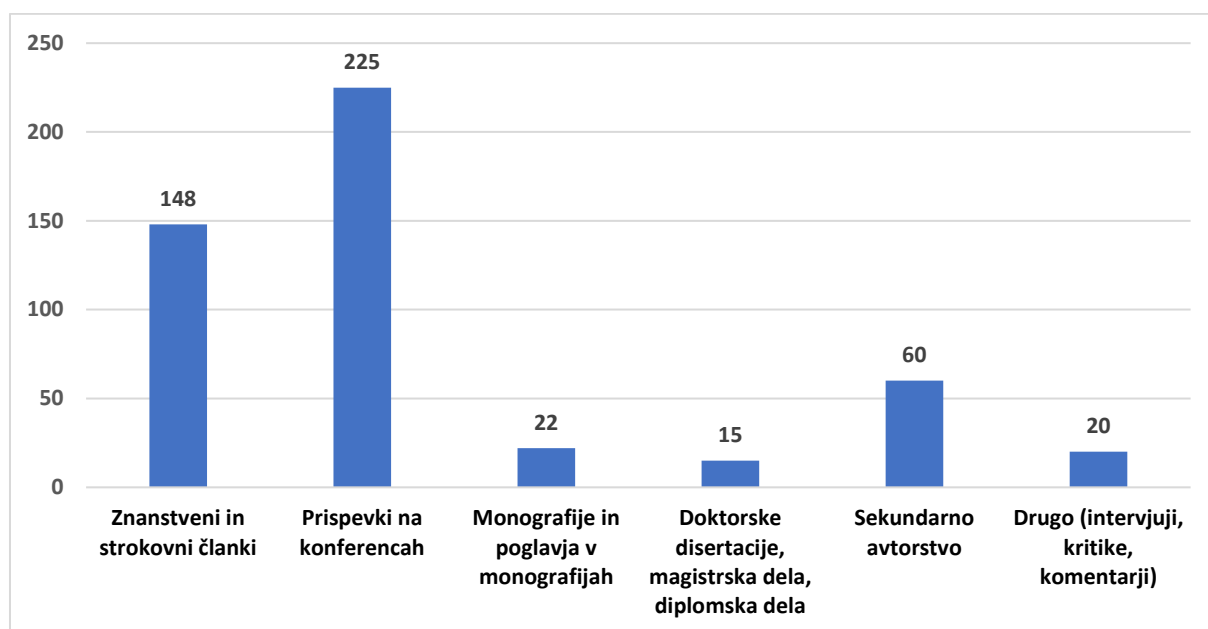
Slika 1. Število vzorcev prejetih na Oddelku za molekularno diagnostiko v letih 2014 do 2024.



Spremembe določamo v DNK in/ali RNK, izoliranih iz različnih vrst vzorcev, odvisno od namena testiranja. Te spremembe služijo kot biološki označevalci za napovedovanje ogroženosti za razvoj raka, kot prognostični označevalci za predvidevanje poteka/izhoda bolezni, kot napovedni/prediktivni označevalci za načrtovanje bolniku prilagojenega zdravljenja ali kot klasični diagnostični označevalci za natančnejšo opredelitev tumorja. Poleg klasičnih mutacij, lahko kot prognostične in napovedne označevalce za načrtovanje zdravljenja opredeljujemo tudi druge spremembe, kot je npr. metilacijski status promotorskih regij izbranih genov, mikrosatelitska nestabilnost (MSI), breme mutacij v tumorju (TMB) ali okvare delovanja homologe rekombinacije (HRD).

Poleg rutinske diagnostike odderek izvaja raziskovalno delo v okviru raziskovalnih programov na Onkološkem inštitutu Ljubljana (predvsem raziskovalnega programa P3-0352). Raziskovalno delo oddelka je pomemben del številnih doktorskih raziskav in zaključnih nalog različnih raziskovalcev, zaposlenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana ali v drugih zdravstvenih zavodih. Prioriteta raziskovalnega dela so aplikativne študije, ki omogočajo prenos znanja v rutinsko prakso. Na Sliki 2 so povzetki bibliografskih podatkov zaposlenih na Oddelku za molekularno diagnostiko v obdobju od 2005 do 2024. Med temi bibliografskimi podatki niso zajete doktorske naloge doktorandov iz drugih enot, pri katerih so sodelovali zaposleni oddelka za molekularno diagnostiko.

Slika 2. Število reprezentativnih bibliografskih enot zaposlenih na Oddelku za molekularno diagnostiko za obdobje 2005–2025. Skupaj je bilo 490 objav: 148 znanstvenih in strokovnih člankov, 225 prispevkov na konferencah, 22 monografij in poglavij v monografijah, 15 doktorskih disertacij, magistrskih del in diplomskih del, 60 del sekundarnega avtorstva ter 20 drugih del (vključno z intervjuji, kritikami in komentarji).



Zaposleni na oddelku so aktivni tudi pri pedagoškem delu, ki vključuje sodelovanje na različnih šolah s področja onkologije in v dodiplomskem programu Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani pri predavanjih in vajah za študente medicine s področja onkologije.

Odderek za molekularno diagnostiko na Onkološkem inštitutu Ljubljana se po zahtevnosti in kakovosti preiskav uvršča med vodilne centre na svetu, na kar smo v Sloveniji lahko izjemno ponosni. Slovenskim bolnikom z rakom je tako omogočeno opravljanje molekularno genetskih preiskav v isti državi in pogosto v isti ustanovi, kjer poteka njihovo zdravljenje. Pomemben korak naprej predstavlja tudi dogovor z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije o financiranju teh storitev, kar bolnikom zagotavlja dostopno in visokokakovostno diagnostiko ter bolniku prilagojeno zdravljenje s tarčnimi zdravili v skladu z najsodobnejšimi mednarodnimi smernicami in brez dodatnih stroškov za bolnike.



Kratek pregled nastanka Oddelka za molekularno diagnostiko

Srdjan Novaković



Razdelitev kadrov, prostorov in opreme med Eksperimentalno onkologijo in Enoto za molekularno biologijo

Sklepi sestanka z dne 1.12.2004.
Prisotni:

Prof. dr. Zvonimir Rudolf
Doc. dr. Hotimir Leiničar
Prof. dr. Gregor Serša
Vil.znan.sod. dr. Srdjan Novaković
Dr. Snežana Friković

- Oddelék za tumorsko biologijo** se razdeli na **Oddelék za eksperimentalno onkologijo** in **Enoto za molekularno biologijo**.
- Razdelitev začne veljati z preselitvijo v novo adaptirane prostore v stavbi A I, predvidoma 1. januarja 2005.
 - Oddelék si razdelita kadre, prostore in opremo po dogovoru. Zaradi zaključene lokacije se kljub razdelitvi vsi prostori in oprema na voljo za delo vsem delavcem Oddeléka za eksperimentalno onkologijo in Enoti za molekularno biologijo.
 - Oddelék za patologijo pridruži kadre in opremo molekularne patologije Enoti za molekularno biologijo. O tem se dogovorita dr. Novaković in dr. Friković.
 - Oddelék za eksperimentalno onkologijo in Enota za molekularno diagnostiko imata ločeni stroškovni mesti.
 - Oba, Oddelék za eksperimentalno onkologijo in Enota za molekularno biologijo pripravita daljnoročne programske umestitve in program dela za l. 2005.
 - V spremembah statuta OI se umesti Enota za molekularno biologijo v Diagnostični sektor in se preoblikuje v Oddelék za molekularno biologijo.

Prof. dr. Zvonimir Rudolf, generalni dir. OI
Doc. dr. Hotimir Leiničar, stroškovni dir. OI
prof. dr. Gregor Serša
vil.znan.sod. dr. Srdjan Novaković
dr. Snežana Friković Grazio

Ljubljana, 20.12.2004

ZAPOSLENIREORGANIZACIJAMOLEKULS

Date modified: 10/18/2008 8:12 AM
Size: 140 KB

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	10/18/08									
2	1412 - Oddelka za tumorske in bioterapijske oddelke za molekularno diagnostiko	1212 TUMORSKE	101000 (Laboratorijski)							
3	1413 - Oddelka za tumorske in bioterapijske oddelke za molekularno diagnostiko	113 ZALC KAMEN	101000 (Laboratorijski)							
4	1415 - Oddelka za tumorske in bioterapijske oddelke za molekularno diagnostiko	1012 CERKOVNIK PETRA	201000 Zdravstveni strokovnjaki - biologi							
5	1418 - Oddelka za tumorske in bioterapijske oddelke za molekularno diagnostiko	1117 STEGEL VIDA	201000 Zdravstveni strokovnjaki - biologi (1/2)							
6	1422 - Oddelka za tumorske in bioterapijske oddelke za molekularno diagnostiko	1112 KOCOVNIK RIA	211000 Zdravstveni strokovnjaki - specializirani biologi							
7	1424 - Oddelka za tumorske in bioterapijske oddelke za molekularno diagnostiko	1112 KOCOVNIK RIA	201000 Zdravstveni strokovnjaki - specializirani biologi							
8										
9										
10										
11										
12										

Spisek zaposlenih.doc
Authors: Srdjan Novakovic

Date modified: 3/20/2007 8:49 AM
Size: 240 KB

Spisek zaposlenih na Oddelku za molekularno diagnostiko

Višji znan.sod.dr. Srdjan Novaković, univ.dipl.biol. – redno zaposlen
Dr. Iza Koković, univ.dipl.biol. – redno zaposlena
Zajc Kamren, lab. tehnik – redno zaposlena
Simona Traven, lab. tehnik – redno zaposlena

Dr. Vida Stegel, univ.dipl.biol. – zaposlena za določen čas
Petra Cerkovnik, univ.dipl.biol. – mlada raziskovalka
Alenka Litar, univ.dipl.biol. – pripravnica, zaposlena za določen čas

Ljubljana, 20.03.2007

Programska usmeritev Oddelka za molekularno diagnostiko

diagnostično-raziskovalni oddelek:

- uvajanje in izvajanje diagnostičnih metod s področja molekularne diagnostike
- raziskovalno delo v molekularni in tumorski biologiji



70 obletnica SLO Mol Diag-predstavitev2.ppt
Authors: Srdjan Novakovic

Date modified: 11/28/2008 9:01 AM
Size: 252 KB

Diagnostika

- Določanje znanih mutacij
 - Pri dednih oblikah raka
 - Pri sporadičnih oblikah raka
- Presejanje različnih genov za odkrivanje neznanih mutacij



70 obletnica SLO Mol Diag-predstavitev2.ppt
Authors: Srdjan Novakovic

Date modified: 11/28/2008 9:01 AM
Size: 252 KB

Leto	Strokovni dosežki	Pomembna nova oprema	Razno
1999	Uvedba določanja mutacij pri bolnikih z dedno obliko raka dojke/jajčnikov: Začetek določanja mutacije IVS-2A>G v BRCA2 genu.		
2002	Začetek določanja mutacije 1806C>T v BRCA1 genu.	Podarjen nam je bil LightCycler 2.1.	
2003	Začetek določanja mutacij 5382insC, 300T>G in 310G>A v BRCA1 genu.		
2004	Uvedba HRM ¹ metode in začetek določanja 300T>A v BRCA1 genu s HRM metodo.		
2005	Začetek izvajanja limfomske diagnostike na Oddelku za molekularno diagnostiko. Začetek izvajanja sekvenčnih analiz. Uvedba spremljanja mutacij pri bolnikih z dedno obliko melanoma: Določanje mutacij v genih CDKN2A (p16, p14), CDK4 in MC1R.		USTANOVITEV ODDELKA ZA MOLEKULARNO DIAGNOSTIKO
2006	Začetek presejanja genov soudeleženi pri HNPCC s HRM metodo: Presejanje genov MLH1 in MSH2.		Vloga na Zdravstveni svet: Medicinska genetika v onkologiji
2007	Začetek presejanja značilnih delov genov BRCA1 in BRCA2: uvedba metode DGGE ² in MLPA ³ .	Nakup sekvenzorja in zmogljivega analizatorja za polimerazno verižno reakcijo v realnem času – LightCycler 480	
2008	Začetek presejanja gena Tp53.		Vloga na zdravstveni svet: MOLEKULARNA DIAGNOSTIKA RAKA DOJKE IN/ALI RAKA JAJČNIKOV, limfomov in RAKA črevesja - HNPCC (dedni nepolipozni črevesni rak)

¹analiza na osnovi talitvene krivulje; ²denaturacijska gradientna gelska elektroforeza; ³metoda hkratnega pomnoževanja od ligacije odvisnih sond.



Leto 2011: Selitev Oddelka za molekularno diagnostiko v B stavbo

Fri 4/29/2011 12:46 PM
DA Dolenc Alojzij
Komunikacijska oprema

To: Stegel Vida

Cc: Novakovič Srdjan; Vrežar Franc; Žilcar Ana; Noč Gorazd; Petre Rok

This message was sent with high importance.

Pozdravljeni,

Tako kot ste že bili vas obveščam, da v stavbi B še niso dobavljene omare in oprema za računalniške komunikacije in telefonijo. Izvajalec podjetja ELMO, ki bodo instalirali to opremo, te dni ni na objektu. Verjetno bodo opremo dobavili instalirati po praznikih.

V torek 03.05.2011 ob 8 uri imamo kvaliteten prevzem vaših prostorov na B2. Ugotovljene vizuelne napake in pomanjkljivosti se bodo pričele odpravljati takoj. Ko bo nameščena vsa potrebna oprema izvajalec (komunikacijski omari, omara za medicinske pline, instaliran hladilnik, klimat, split sistemi,...) se bo izvedel funkcionalni preizkus vse opreme in izvedle predpisane meritve. Sledi odprava ugotovljenih napak in pomanjkljivosti.

Po naši oceni selitev na B2, v teden od 3. 5 do 6.5. 2011, še ne bo možna.

Lep pozdrav

Alojzij Dolenc, univ. dipl. ing. el.
Tehnično vzdrževalna služba
Tel: 5079 651
Gsm: 031 650 610

Selitev Oddelka za molekularno diagnostiko v B stavbo



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE
DIREKTORAT ZA ZDRAVSTVENO VARSTVO
Svetovna ulica 5, 1000 Ljubljana

Številka: 0600-75/2010-4
Datum: 11.4.2011

Ministrstvo za zdravje na podlagi 3. člena Zakona o zdravstveni dejavnosti (Uradni list RS, št. 23/05-uradno prečiščeno besedilo) in 4. člena Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (v nadaljnjem besedilu: pravilnik) (Uradni list RS, št. 64/04) na predlog Onkološkega inštituta Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, izdaja naslednje:

DOVOLJENJE

- Onkološkemu inštitutu Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Oddelku za molekularno diagnostiko se izda dovoljenje za izvajanje preiskav na področju medicinske biokemije.
- To dovoljenje se izdaja za dobo 5 (petih) let.
- Vloga za ponovno verifikacijo laboratorija se vložijo 30 dni pred potekom tega dovoljenja.
- Onkološki inštitut Ljubljana je dolžan Ministrstvu za zdravje sporočiti vse spremembe, ki bi vplivale na izpolnjevanje pogojev za izdajo dovoljenja za izvajanje preiskav na področju medicinske biokemije.
- Posredni stroški postopka niso nastali.

Obrazložitev:

Ministrstvo za zdravje je dne 9. 5. 2005 s strani Onkološkega inštituta Ljubljana (v nadaljnjem besedilu: vlagatelj) prejelo vlogo za pridobitev dovoljenja za izvajanje preiskav na področju medicinske biokemije na Oddelku za molekularno diagnostiko.

Dne 8. 5. 2005 je vlagatelj vlogo dopolnil z vpričo izjavo.

Komisija je dne 9. 12. 2010 izvedla pregled Oddelka za molekularno diagnostiko. Glede na rezultate pregleda je komisija ugotovila, da laboratorij ni izpolnjeval vseh predpisanih pogojev iz Pravilnika in sicer: vodja laboratorija ni bil specializirani medicinski biokemik. Laboratorij prav tako ni imel nadzorovane specialista, kar ni v skladu z drugim odstavkom 20. člena Pravilnika, zato je komisija vlagatelju določila šest mesečni rok za odpravo pomanjkljivosti.

Dne 11. 2. 2011 je laboratorij predsedniku komisije poslal poročilo o izvedenih ukrepih za odpravo neskladij s Pravilnikom ugotovljenih pri prvem pregledu. Komisija je pregledala poročilo in ugotovila, da je vlagatelj odpravil vse ugotovljene nepravilnosti in sicer, da je od četrtega februarja 2011 nadzorna specialista laboratorija dr. Barbika Repič Lampret, univ. dipl. kot. spec. med. biokem.

Na podlagi navedenega je bilo ugotovljeno, da vlagatelj izpolnjuje tudi kadrovske zahteve, ki so določene v Pravilniku.



Mol.Diag. Potrebe po opremi in investicijsko - vzdrževalnih delih za leto 20...

Authors: OI

Date modified: 11/29/2012 2:54 PM
Size: 34.0 KB

Zap. št.	Oprema	Kom	Obrazložitev oz. utemeljitev potrebe po novi opremi	Ocenjena vrednost z vključenim DDV	Vir sredstev
1	Sekvenator druge generacije (paralelno sekveniranje) + potrebna dodatna oprema za pripravo DNA vzorcev	1	Povečane potrebe zaradi povečanega obsega dela. Sekvenator smo predvideli tudi v planu za leto 2011, ki je bil potrjen. Nabavo nismo relizirali zaradi krčenja stroškov v tem letu.	160000 EUR	OIL - sredstva iz raziskovalnih programov (Žgajnar, Jezeršek) in redna sredstva OIL
2	računalnik	2	Zamenjava dveh starejših računalnikov ki jih uporabljamo za rutisko delo. Na računalnikih je veliko pomembnih podatkov o bolnikih in vzorcih ter analizah, zato smatramo nakup za nujen.	800 EUR	OIL
3	stojalo za projektor	1	Nabava in postavitve staloja je potrebna zaradi nemotnega izvajanja prezentacij v seminarski sobi. Trenutno je mogoče projektor postavljati samo na delovni mizi, kjer njegovo pravilno pozicijo uravnavamo s knjigami, kar onemogoča uporabo delovne mize in slabša preglednost projekcije.	100 EUR	OIL
4	kad za agarozno gelsko elektroforezo	1	zamenjava dotrajane stare kadičke (pušča)	700	OIL



Uradna uvedba NGS MiSeqDx - februar 2015

illumina Field Visit Report

Contact Name: Srdjan Novakovic Field Visit Report #: FSR-095438
 Email: snovakovic@iio-lj.si Illumina Case #: 00752290
 Institution: Institute of Oncology Ljubljana Instrument: M-M70191
 Address: _____ Service Level: Standard 1st Year
 City: _____ Service Agreement End Date: 1/7/2016
 Country: _____ Order Date: 02/19/2015
 Completion Date: 02/13/2015

Field Visit Report

Description: M-M70191 - TruSight Cancer & MiSeqDx Training

Action Taken: Performed TruSight Cancer and MiSeqDx training between 10-13 February, 2015.

Verification Results: Training completed.

Labor and Materials

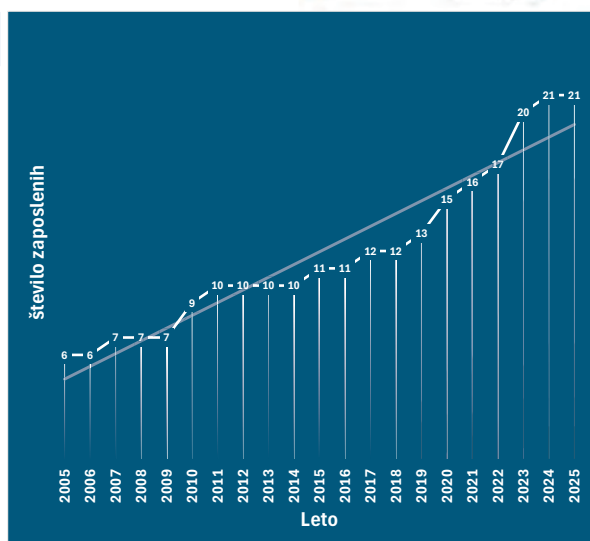
Part Number	Description	Serial Number	Quantity
	Travel Hours		16.0
	Labor Hours		33.0

Prepared By: Martin Allgaier

Chatterford Research Park
 Little Chatterford
 Nr Saffron Walden
 Essex, CB10 1XL, UK
 0800-917 9941

Oddelek za molekularno diagnostiko: kadrovska zasedba

Primek in ime	Leto prihoda na oddelek/ Leto odhoda z oddeleka MD	Št. zaposlenih	Leto
NOVAKOVIĆ SRDJAN	2005	6	2005
ŽAJČ KARMEN	2005/2008		
KOKOVIĆ IRA	2005		
TRAVEN SIMONA	2005		
STEGEL VIDA	2005		
ŠKERL PETRA	2005		
LIČAR ALENKA	2007/2016	7	2007
BEKOVIĆ LIZABETA	2009	7	2009
MILATOVIĆ MAŠA	2010/2012		
ORLIČ ZRNEC VITKA	2010/2015	9	
JESENKO BLAŽ	2011/2012	10	2011
BUČIČ MARINA	2012		2012
PROSENC ZMRZLIJAK URŠULA	2012/2014	10	
GIMPELJ KATARINA	2015	11	2015
KLANČAR GAŠPER	2015		
ŠETRAJČIČ DRAGOŠ VITA	2015		
VOGRNIČ VESNA	2016	11	2016
BOMBAČ ALENKA	2017	12	2017
ZAGOŽEN KLASINC ANJA	2019	13	2019
VUKŠINIĆ IRENA	2020	15	2020
HERTL GREGOR	2020		
KLAVS NEVENKA	2021	16	2021
SAMARDŽIĆ TJANA	2022	17	2022
RIHAR NIKA	2023	20	2023
KUNC LORENA	2023		
WILLEWALDT BOBEK KARMEN	2023		
ZUPANČIČ MAJA	2024	21	2024



2025

Od spodaj navzgor:

Lorena
Anja
Petra
Nika
Ira
Simona
Gašper
Lizabeta
Nevenka
Maja
Srdjan
Vida
Vesna
Karmen
Vita
Marina
Alenka
Irena
Gregor
Katarina
Tijana

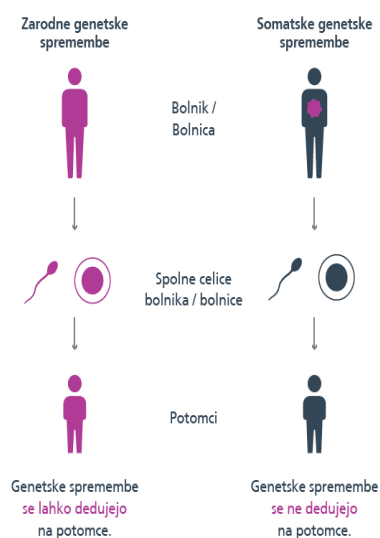


Vloga Molekularne diagnostike v onkologiji in pregled dela na Oddelku za molekularno diagnostiko

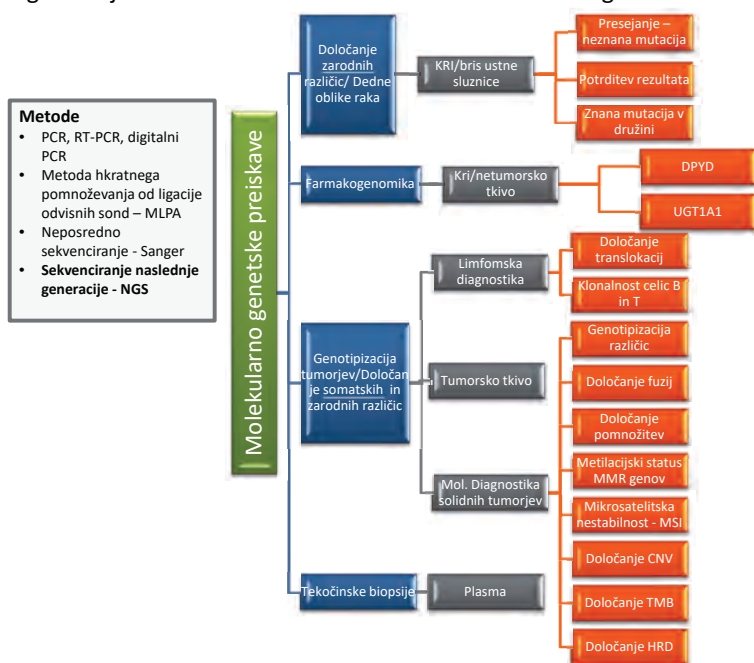
Srdjan Novaković



Genetske spremembe/različice: zarodne ali somatske



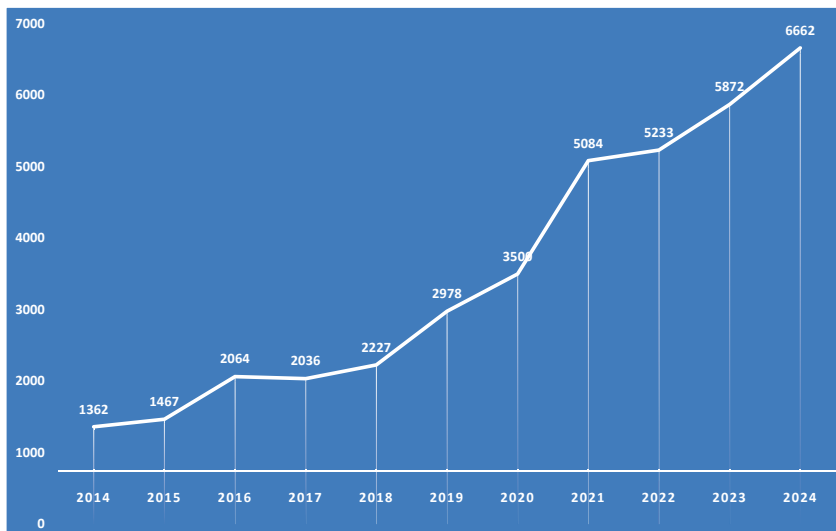
Organizacijska shema dela v Oddelku za molekularno diagnostiko



Število vzorcev prejetih na Oddelku za molekularno diagnostiko v letih 2007 do 2024

LETO	št. vzorcev	Odstotek glede na prejšnje leto
2007	259	/
2008	313	120
2009	603	192
2010	812	134
2011	896	110
2012	976	109
2013	1070	110
2014	1362	127
2015	1467	108
2016	2064	141
2017	2036	99
2018	2227	109
2019	2978	134
2020	3500	117
2021	5084	145
2022	5233	103
2023	5872	112
2024	6662	113

Število vzorcev prejetih na Oddelku za molekularno diagnostiko v letih 2014 do 2024



ZUNANJA KONTROLA KAKOVOSTI	
Kontrole za germinalne spremembe	
1	EMQN Hereditary Breast / Ovarian cancer (HBOC) - <i>germline</i>
2	EMQN Lynch syndrome - <i>germline</i>
3	EMQN Polyposis syndromes (FAP, MAP) - <i>germline</i>
4	EMQN BRCA testing in Ovarian, Breast, Prostate and Pancreatic Cancers - <i>germline</i>
5	GenQA Variant Classification (BRCA and HRR genes) - <i>germline</i>
6	EMQN DNA sequencing - NGS (technical scheme) - <i>germline</i>
Kontrole za genotipizacijo tumorjev	
7	EMQN Melanoma - <i>somatic</i>
8	EQA Colorectal cancer (RAS and BRAF testing)
9	EMQN Colorectal cancer - <i>somatic</i>
10	QuIP PIK3CA Breast Cancer Tissue (MolPath) - <i>somatic</i>
11	EMQN Breast Cancer (PIK3CA) - <i>somatic</i>
12	EMQN Breast Cancer (AKT Pathway) - <i>somatic</i>
13	EMQN Ovarian cancer - <i>somatic</i>
14	EMQN Ovarian and Prostate cancer (PARPi) - <i>somatic</i>
15	EMQN HRD (Tissue)
16	EMQN Prostate cancer - <i>somatic</i>
17	EMQN DNA sequencing - NGS (technical scheme) - <i>somatic</i>
18	GenQA Microsatellite Instability testing (MSI) - <i>somatic</i>
19	EMQN Microsatellite Instability testing (MSI) - <i>somatic</i>
20	EMQN Lung Cancer (NSCLC) Tissue - <i>somatic</i>
21	GenQA Lung Cancer (NSCLC) Fusions molecular - <i>somatic</i>
22	EMQN Lung Cancer (NSCLC) Plasma - <i>somatic</i>
23	EMQN Fusions - <i>somatic</i>
24	GenQA NTRK Fusions - <i>somatic</i>
25	GenQA Sarcoma - <i>somatic</i>
26	GenQA Endometrial tumors - <i>somatic</i>
27	RCQA QAP Hematology - Immunogenotyping (IgH, TCR)
Kontrole za farmakogenetiko	
28	GenQA Prediction of 5-Fluorouracil Toxicity (DPYD)
29	EMQN DPYD/UGT1A1 (Pharmacogenetics)

Samo Fakin, dr.med.
Generalni direktor ZZS Na koga nasloviti? Na njega ali Hafnerjevo?

Novaković Srdjan
 Formatted: Highlight

Zadeva: Plačevanje diagnostičnih storitev s področja molekularne diagnostike, ki so nujne za izvajanje zdravljenja s nekaterimi biološkimi/tarčnimi zdravili

Spolitovani:

Tarčna zdravila v onkologiji so oblikovana z namenom, da neposredno učinkujejo na molekule, ki so v tumorskih celicah drugačne kot v normalnih celicah ali je njihova količina spremenjena. Skladno s priporočili za zdravljenje posameznih skupin bolnikov je pred začetkom zdravljenja z večino teh zdravil potrebno določiti prisotnost tarče, na katero omenjena zdravila delujejo.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana določamo prisotnost številnih molekularno-bioloških tarč/označevalcev, za katere pa ni urejeno plačevanje stroškov določanja. V tabelah od 1-7 podajamo načrtovano število posameznih diagnostičnih storitev za leto 2014.

Tabela 1: Določanje mutacij v KRAS - predvideno število preiskav za določanje somatskih mutacij v tumorih bolnikov z rakom debelega črevesa in danke.

Storitev	Šifra storitve (OI)	Število
KRAS	20080	320

Tabela 2: Določanje mutacij v BRAF - predvideno število preiskav za določanje somatskih mutacij v tumorih bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, ki niso mutirani v KRAS ali sicer: bolnikov z melanomom.

Storitev	Šifra storitve (OI)	Število
BRAF	20090	300

Tabela 3: Določanje mutacij v NRAS - predvideno število preiskav za določanje somatskih mutacij v tumorih bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, ki niso mutirani v KRAS ali BRAF.

Storitev	Šifra storitve (OI)	Število
NRAS	20170	180

Tabela 4: Predvideno število preiskav za določanje mutacij v genih Ckit in PDGFRA pri bolnikih z GIST - om.

Storitev	Šifra storitve (OI)	Število
PDGFRA in c KIT	20130	10

Dodati tabele še za patologijo: []

Novaković Srdjan
 Formatted: Highlight

Novaković Srdjan
 Formatted: Highlight

Ker je določanje navedenih tarč/označevalcev predpogoj za pravilno odločanje o primernosti specifičnega biološkega/tarčnega zdravljenja za posameznega bolnika in ker plačevanje teh določitev ni urejeno, predlagamo plačevanje teh storitev po principu ločeno zaračunljivega materiala.

Splošni dogovor 2020

ZZS
 Zavod za zdravstveno
 zavarovanje Slovenije

Direkcija
 Miklošičeva cesta 24
 1507 Ljubljana



Tel.: 01 30 77 296
 E-pošta: di@zzzs.si
 www.zzzs.si

Ljubljana, 15. 6. 2020
 Znak: 0072-1/2020-DI/8

5. Nov seznam storitev molekularne genetske diagnostike v onkologiji

Onkološki inštitut Ljubljana, UKC Ljubljana, UKC Maribor, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije Golnik

Splošni dogovor za pogodbeno leto 2020 je sprejel nov seznam storitev molekularne genetske diagnostike v onkologiji. Upravni odbor Zavoda je v povezavi z navedenim sprejel tudi uvedbo seznama podrobnih evidenčnih storitev v onkologiji.

Molekularna genetska diagnostika je na področju onkologije nepogrešljiva za opredelitev diagnostičnih, prognostičnih ter napovednih dejavnikov za izbiro in izvajanje najustrežnejšega zdravljenja s tarčnimi zdravili, zato je bil v sodelovanju s stroko oblikovan nov seznam storitev za to dejavnost. Z vzpostavitvijo novega modela plačevanja bo izvajalcem omogočeno evidentiranje in obračunavanje opravljenih diagnostičnih storitev. Cilj izvajanja diagnostičnih storitev je ugotovitev sprememb v genih, ki so spremenjeni pri določenih vrstah tumorjev. Na podlagi ugotovljenih sprememb, se izbere ustrezno zdravljenje s tarčnimi zdravili.

V dejavnosti 210 219 »Onkologija« tako od 1. 7. 2020 dalje uvajamo nov seznam storitev 15.135 »Molekularna genetska diagnostika v specialistični zunajbolnišnični zdravstveni dejavnosti onkologije (210 219)«. Seznam je Priloga 1 te okrožnice.

Izvajalec Onkološki inštitut Ljubljana lahko evidentira in obračuna vse opravljene molekularno genetske diagnostične storitve iz seznama storitev 15.135. Izvajalca UKC Ljubljana in Klinika Golnik lahko opravljata in evidentirata storitve s šiframi MDO001 – MDO017, UKC Maribor pa samo storitev s šifro MDO018, in sicer ob zaključku obravnave bolnika, opravljene diagnostične storitve pa se bodo plačevale glede na doseženo realizacijo.



Skupna novinarska konferenca Onkološkega inštituta Ljubljana in ZZS
 Novosti so predstavili (na fotografijah - z leve proti desni):
 dr. Srdjan Novaković, spec. lab. med. gen., vodja Oddelka za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana, Anka Bolka, vodja - direktorica Področja za analize in razvoj, ZZS, izr. prof. dr. Irena Oblak, strokovna direktorica, Onkološki inštitut Ljubljana, dr. Simona Borštnar, dr. med. Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana in Amela Duratović Konjević, Odnosi z javnostmi, Onkološki inštitut Ljubljana.

Uvodna besedila



Med pomembne razvojne dosežke stejem tudi uveljavljanje novih modelov plačevanja zdravstvenih storitev (npr. plačevanje vseh sodobnih metod molekularne genetske diagnostike v onkologiji) pridobitev dveh evropsko financiranih projektov za zagotovitev novih znanj in pilotno uveljavitev novih načinov plačevanja storitev, ki vključujejo tudi izide zdravljenja; vzpostavitev več sklopov kazalnikov kakovosti izvajanja storitev (npr. kazalniki za operacije kolka in kolena, predstavljeni in usklajeni z medicinsko stroko oziroma izvajalci) in stalno prizadevanje za zmanjševanje administrativnih bremen zavarovanih oseb in izvajalcev (npr. odprava napotnic za kontrolne preglede in poenostavitev postopka za povračilo potnih stroškov). Razvojne aktivnosti kljub omejenim dosežkom zaradi številnih nepredvidenih dodatnih nalog, predvsem tistih, povezanih z epidemijo, niso v celoti potekale po načrtovanih časovnicah. Zato načrtujemo intenzivnejšo izvedbo v letu 2021.

Velja omeniti tudi hitro, a zelo zahtevno prilagajanje organizacije in informacijske infrastrukture službe ZZS zahtevam po spremenjenih načinih dela zaradi epidemije. Gre predvsem za vzpostavljane številnih različnih novih oblik komunikacije brez fizičnih stikov z zavarovanimi osebami in izvajalci zdravstvenih storitev ter zagotavljanje razmer za delo delavcev ZZS od doma. Organizacija dela je bila v letu 2020 še posebej zahtevna tudi zaradi velikega nesorazmerja med omejenostjo s kadrovskimi viri in izrazito povečanimi potrebami zaradi nepredvidenih dodatnih nalog.

Dosežki poslovanja Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije in izvajanja sistema obveznega zdravstvenega zavarovanja so rezultat prizadevanj zaposlenih, članov Upravnega odbora in Skupščine Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Ministrstva za zdravje, izvajalcev zdravstvenih storitev in drugih poslovnih partnerjev. Vsem hvala za njihove prispevke, ki so zavarovanim osebam omogočili uresničevanje pravic v največjem možnem obsegu, zavarovalnici pa uspešen zaključek poslovnega leta.

Marjan Sušelj,
generalni direktor
Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije

cham

REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE
DIREKTORAT ZA ZDRAVSTVENO VARSTVO
Številka: 603-103/2018-2
Datum: 23. 11. 2018

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Glavna pisarna
Prejeto: 30. 11. 2018
Lg. št.: 1203
Lp. št.: 0057/2018

Ministrstvo za zdravje izdaja na podlagi 34. člena Zakona o zdravstveni dejavnosti (Uradni list RS, št. 23/05 – uradno prečiščeno besedilo, 5/08 – ZPact, 23/08, 58/08 – ZD-6, 7/108 – ZDZ, 40/12 – ZUJF, 14/13, 88/15 – ZGPD in 64/17) in v skladu s 4. členom Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati zdravstveni avdi in zasebni zdravstveni delavci za izvajanje programov specializacij (Uradni list RS, št. 13/06), v zvezi z zahtevno Onkološkega inštituta Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, za izvajanje posameznega programa specializacij, naslednje:

ODLOČBO

- Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana se za dobo 5 let podari pooblaščen za izvajanje programa specializacije iz laboratorijske medicinske genetike.
- Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, je dolžen Ministrstvu za zdravje sporočiti vse spremembe, ki bi vplivale na izpolnjevanje pogojev za izvajanje programa specializacije iz laboratorijske medicinske genetike.
- V postopku niso nastali dodatni stroški.

Obrazložitev:

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana (v nadaljnjem besedilu: inštitut) je zaprosil za pooblastilo za izvajanje programa specializacije iz laboratorijske medicinske genetike.

Ministrstvo za zdravje na podlagi prejete dokumentacije in predložitve vložitve ugotavlja, da vložnik izpolnjuje zahtevane pogoje iz 2. člena Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati zdravstveni avdi in zasebni zdravstveni delavci za izvajanje programov specializacij (Uradni list RS, št. 13/06), v nadaljnjem besedilu: Pravilnik) ter za izvajanje programa specializacije iz laboratorijske medicinske genetike skladno z Oredbo o programu specializacije iz laboratorijske medicinske genetike (Uradni list RS, št. 1/14), ki izpolnjuje naslednje pogoje:

- v aktivni svoji dejavnosti ima organizirano strokovno enoto v skladu z zahtevami programov specializacije,
- strokovni enota imajo vsaj tri strokovne primere, ki jih zahteva program specializacije s področja strokovne dejavnosti, ki jo izvajajo v skladu z zahtevami programov specializacije,
- v svoji strokovni enoti ima opremljeno in pripomočke za poglobljeno delo po potrebnih načelih in metodah na področju posamezne strokovne dejavnosti.

REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE
DIREKTORAT ZA ZDRAVSTVENO VARSTVO
Številka: 0600-13/2021/8
Datum: 21. 6. 2021

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
Glavna pisarna
Prejeto: 23. 06. 2021
Lg. št.: 1203
Lp. št.: 0057/2021

Na podlagi 3. člena Zakona o zdravstveni dejavnosti (Uradni list RS, št. 23/05 – uradno prečiščeno besedilo, 5/08 – ZPact, 23/08, 58/08 – ZD-6, 7/108 – ZDZ, 40/12 – ZUJF, 14/13, 88/15 – ZGPD, 54/17, 1/19 – odl. US, 73/19, 82/20, 152/20 – ZUJOP in 2020 – ZUJOPDVE) in prvga odstavka 4. člena Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (Uradni list RS, št. 64/04, 1/16, 56/19, 131/20 in 152/20 – ZUJOP), v zvezi z vlogo Onkološkega inštituta Ljubljana, ki ga zahteva direktor inštituta (Uradni list RS, št. 13/06), v zvezi z zahtevno Onkološkega inštituta Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, za izvajanje posameznega programa specializacij, naslednje:

DOVOLJENJE

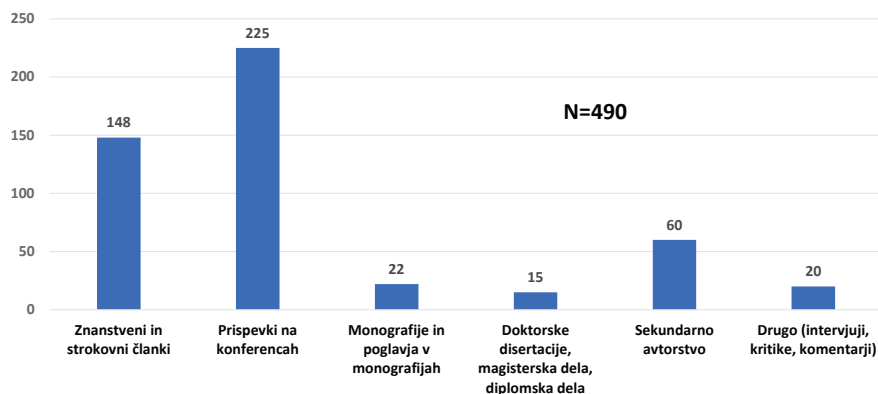
- Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za molekularno diagnostiko, Zaloška cesta 2, Ljubljana se izda dovoljenje za izvajanje preiskav s področja laboratorijske medicinske genetike.
- Delo na delovnem mestu vodja laboratorija s področja laboratorijske medicinske genetike opravlja dr. Srdjan Novaković, spec. lab. med. genetike.
- To dovoljenje se izdaja za dobo 5 (petih) letn velja od 21. 6. 2021 do 20. 6. 2026.
- Onkološki inštitut Ljubljana je dolžen Ministrstvu za zdravje v roku 15 dni sporočiti vse spremembe, ki bi vplivale na izpolnjevanje pogojev za izdajo dovoljenja za izvajanje preiskav s področja laboratorijske medicinske genetike.
- O stroških tega postopka je bil izdan poseben sklep.

Obrazložitev:

Ministrstvo za zdravje (v nadaljnjem besedilu: ministrstvo) je 1. 3. 2021 prejelo vlogo Onkološkega inštituta Ljubljana, Oddelek za molekularno diagnostiko, Zaloška cesta 2, Ljubljana (v nadaljnjem besedilu: inštitut) za pridobitev dovoljenja za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicinske genetike.

Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (Uradni list RS, št. 64/04, 1/16, 56/19, 131/20 in 152/20 – ZUJOP), v nadaljnjem besedilu: Pravilnik) in drugem odstavku 4. člena določa, da se dovoljenje za opravljanje dejavnosti medicinskega laboratorija izdaja le za področja, ki jih pokriva specializacija s področja zdravstva ali za del področja, ki ga pokriva specializacija za patologijo, klinično mikrobiologijo, medicinsko biokemijo, transfuzijsko medicino, laboratorijsko medicinsko genetiko in sodno medicino. Na podlagi tretjega odstavka 4. člena Pravilnika izpolnjevanje pogojev za opravljanje dejavnosti ugotavlja dve do pet članska komisija, ki v roku 30 dni od merjenja imenja poročilo o opravljenem pregledu medicinskega laboratorija. Če popis za opravljanje dejavnosti niso izpolnjeni, lahko v poročilu predlaga rok za odpravo pomanjklivosti ali pa izda negativno mnenje za delovanje medicinskega laboratorija. Ministrstvo v skladu s tretjim odstavkom 4. člena Pravilnika na podlagi poročila komisije izda medicinskega laboratoriju dovoljenje za dobo pet let ali določi rok za odpravo pomanjklivosti oziroma zavrne tologo dovoljenje.

Število reprezentativnih bibliografskih enot zaposlenih v Oddelku za molekularno diagnostiko za obdobje 2005–2025



Digitalni repozitorij raziskovalnih organizacij Slovenije

Uvodnik | Iskane | Brskanje | Statistika | Ovestila | Kontakti | Prijava

Izpis gradiva

A | J | A | S | O | I | E | N | G

Naziv: Molekularna diagnostika v onkologiji : genetsko testiranje oseb s sumom na dedno obliko raka in genetske preiskave pri različnih vrstah tumorjev

Avtorji: Novakovič, Srdjan (Avtor)
Škrlj, Petra (Avtor)
Stegaj, Vida (Avtor)
Blažnik, Ana (Avtor)
Štegnič, Dragoš, Vili (Avtor)

Datumi: PDF - Predstavljena datoteka, prenos (2,31 MB)
MDS: 36CABEAB6A2D29C41177D1EE2D25A67

Jezik: Slovenski jezik

Organizacija: OI - Onkološki inštitut Ljubljana

Glavne besede: genetsko testiranje

Status publikacije: Objavljeno

Vrsta publikacije: Objavljena publikacija

Kraj izdaje: Ljubljana

Kraj izdajatelja: Onkološki inštitut

Leto izdaje: 2022

Leto izdajatelja: 2022

PID: 20.300.12550/DIRIOS-15590-0

UDC: 616-006-076

ISSN: 978-961-7029-46-8

CORRIS-SI-ID: 120884605-0

Avtorske pravice: by Authors

Podobna dela iz repozitorija:

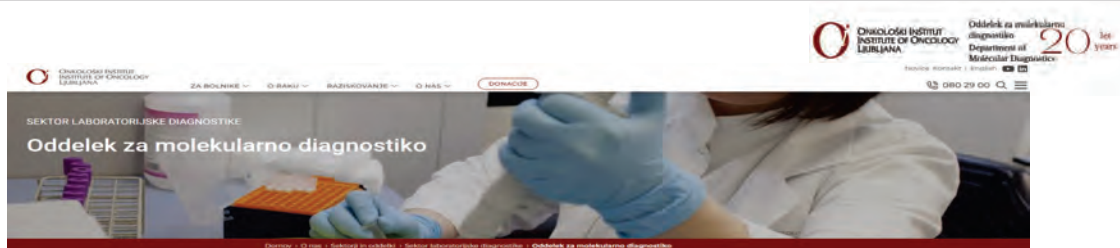
1. Molekularna diagnostika v onkologiji
2. Pomen genetske in visoke molekularne diagnostike v onkologiji
3. Diagnostika v onkologiji
4. Razvojni trendi v onkologiji - onkologija čez desetletje
5. Pomen ultrazvočne diagnostike v onkologiji

Podobna dela iz ostalih repozitorijev:

1. MicroRNA polymorphisms in cancer

Povezave med bazami na voljo za izpis podatkov. Klik na naslov izpiše podrobnosti ali sprejeto prenos.





Oddelek za molekularno diagnostiko, ustanovljen leta 2005, je zasnovan kot diagnostično-raziskovalni oddelek. Diagnostična dejavnost vključuje izvedbo in uvajanje molekularno-genetskih metod in testov s področja molekularne diagnostike raka, raziskovalno delo pa poteka v sklopu različnih raziskovalnih projektov.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo predvsem ponosni na dejstvo, da smo omogočili razvoj molekularne diagnostike na Oddelku za molekularno diagnostiko, ki je po zahtevnosti in kakovosti preiskav primerljiv z največjimi centri po svetu. S tem smo našim bolnikom omogočili izvajanje molekularno genetskih preiskav »doma«, v ustanovi, kjer poteka tudi njihovo zdravljenje. Kot velik dosežek štejemo tudi dogovor o plačevanju storitev molekularne diagnostike s strani ZZSZ. To pomeni, da smo našim bolnikom omogočili dostopno in kakovostno molekularno diagnostiko in s tem zagotovili možnost »bolniku prilagojenega zdravljenja« s tarčnimi zdravili po najsodobnejših mednarodnih smernicah ter brez stroškov za bolnike.

Uvajanje genetskega svetovanja in testiranja na OIL – zgodba sramežljive princeske

Marko Hočevar
Onkološki inštitut

Predavanje vsebuje še neobjavljene rezultate,
zato predstavitev ni na voljo.

Družine s povišano ali visoko ogroženostjo za raka: svetovanje, odkrivanje mutacij in preprečevanje raka

P3-0352

Janez Žgajnar

Cilji programa

- Raziskovalne in organizacijske aktivnosti usmerjene v oblikovanje, posodabljanje in uvajanje onkološko genetske dejavnosti na nacionalni ravni
- Hiter prenos novosti v rutino
- Znanstveno – raziskovalno, pedagoško in klinično delo

KLJUČNI mejniki (1)

- Program od leta 2009
- Povsem samostojna klinična in laboratorijska dejavnost od leta 2008
pred tem v sodelovanju z Vrije Universiteit Brussel
- NGS za dedne in sporadične rake od 2014
- Nacionalni register dednih rakov v okviru RR od leta 2018

KLJUČNI mejniki (2)

2019

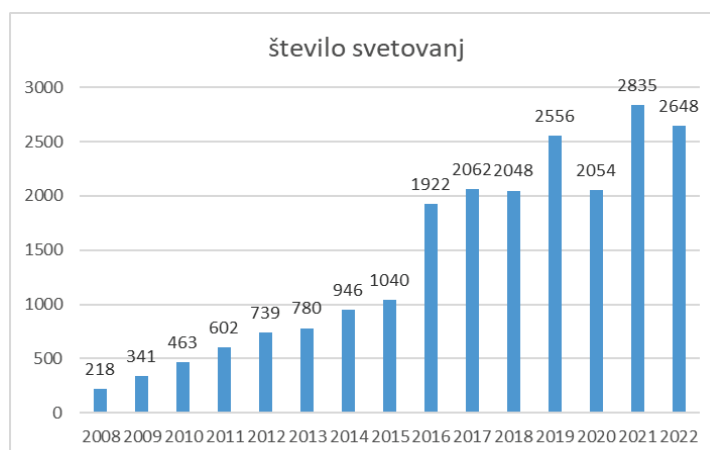
- Pomembno povečanje števila vzorcev predvsem zaradi testiranja na nove tarče za novo registrirana zdravila
- NGS konzilij prične z delom
namen konzilija je odločitev o indikacijah za multigeno testiranje in interpretacija rezultatov testiranja za klinično prakso

KLJUČNI mejniki (3)

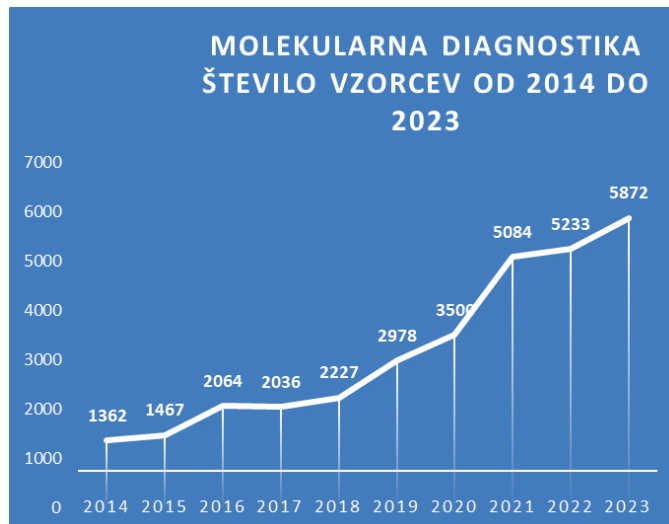
2022

- Vzpostavitev novih timov
 - MDT za redke dedne sindrome
 - MDT za redke rake
- Vpeljava novega profila - Genomske svetovalke
 - diplomirane medicinske sestre s specialnimi znanji in kompetencami

Rast števila svetovanj



Molekularna diagnostika: rast testiranih vzorcev



Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom

- namenjen obdelovanju podatkov o:
 - incidenci dednega raka,
 - prevalenci in preživetju teh bolnikov
 - spremljanju, načrtovanju in vrednotenju onkološkega varstva, na podlagi katerih se bodo lahko izvajale epidemiološke in klinične raziskave
 - nabor podatkov, ki jih bomo beležili v registru je usklajen s stroko v sklopu multidisciplinarne obravnave

2000 – 2023: 13,380 testiranih posameznikov

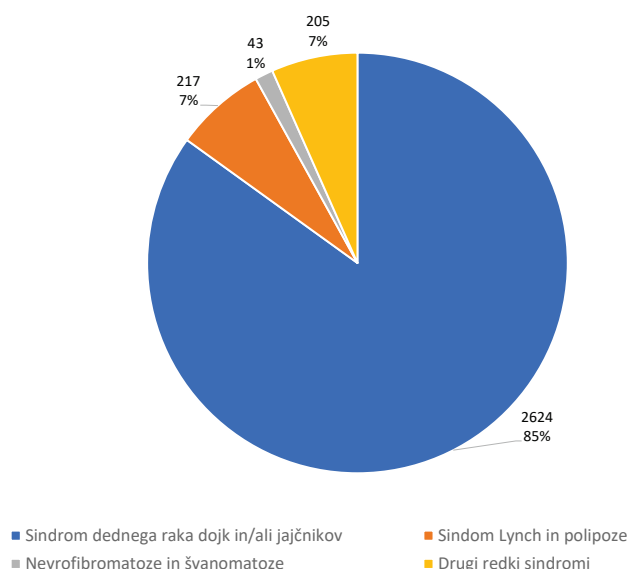
PV/LPV pri 3,368 iz 1,858 družin



Predstavlja 25% vseh testiranih posameznikov

Skupaj odkritih 3438 PV v različnih genih povezanih z rakom, kar pomeni, da so posamezniki lahko nosilci več PV variant

Odkriti sindromi dednih rakov 2000 - 2022



Glede na oceno frekvenc PV v Slovenski populaciji smo odkrili približno:

16.8% vseh *BRCA1/2* PV

2.7% bolnikov z Lynch sindromom

scientific reports

OPEN Assessment of pathogenic variation in gynecologic cancer genes in a national cohort

Uliana Kotnik^{1,2}, Aljaž Maver^{1,2}, Borut Peterlin^{1,2} & Luca Lovrecic^{1,2}

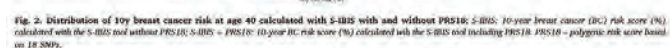
Population-based estimates of pathogenic variation burden in gynecologic cancer predisposition genes are a prerequisite for the development of effective precision public health strategies. This study aims to reveal the burden of pathogenic variants in a comprehensive set of clinically relevant breast, ovarian, and endometrial cancer genes in a large population-based study. We performed a rigorous manual classification procedure to identify pathogenic variants in a panel of 17 gynecologic cancer predisposition genes in a cohort of 700 individuals, representing 1.5% of the general population. The population burden of pathogenic variants in hereditary gynecologic cancer-related genes in our study was 1.34%. Pathogenic variants in genes *ATM*, *BRCA1*, and *CHD1* are significantly enriched and the burden of pathogenic variants in *CHD1* is decreased in our population compared to the control population. We have identified a high burden of pathogenic variants in several gynecologic cancer-related genes in the Slovenian population, most importantly in the *BRCA1* gene.

Mednarodno sodelovanje

- GenoMEL
- IMPACT study
mednarodna raziskava presejanja za raka prostate pri nosilcih PV vgenih *BRCA1/2*
- ERN GENTURIS network
European Reference Network on Genetic tumour risk syndromes
- MERGE:
A consortium for male breast cancer genetics
- Mednarodne kontrole kakovosti dela za dedne in sporadične rake
(EMQN, EQA, RCPA QAP schemes)

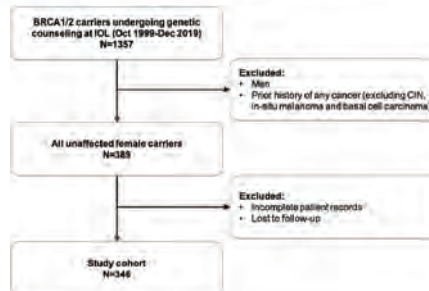
Open Access

Figure 1
Identified *BRCA1/2* mutations in Slovenian breast and/or ovarian cancer families.



Trends and timing of risk-reducing mastectomy uptake in unaffected *BRCA1* and *BRCA2* carriers in Slovenia

Taja Ložar^{a, b}, Janez Žgajnar^{a, b}, Andraž Perhavec^{a, b}, Ana Blatnik^{a, c}, Srdjan Novaković^d,
Mateja Krajc^{a, e, f}



Trends and timing of risk-reducing mastectomy uptake in unaffected *BRCA1* and *BRCA2* carriers in Slovenia

Taja Ložar^{a, b}, Janez Žgajnar^{a, b}, Andraž Perhavec^{a, b}, Ana Blatnik^{a, c}, Srdjan Novaković^d,
Mateja Krajc^{a, e, f}

- 87/346 (25.1%) RRM (literature 5-50%)

RRM only	67/87 (77%)	37	22.6
RRM + RRSO	20/87 (23%)	42,5	8.7

- 96,6% reconstructive procedure
 - 81% implant based, 19% autologous
 - 2013: 70% SSM, 30% NSM
 - 2019: 40% SSM, 60% NSM

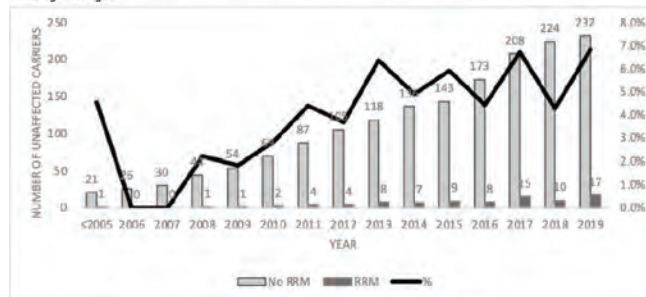
Trends and timing of risk-reducing mastectomy uptake in unaffected *BRCA1* and *BRCA2* carriers in Slovenia

Taja Ložar^{a, b}, Janez Žgajnar^{a, b}, Andraž Perhavec^{a, b}, Ana Blatnik^{a, c}, Srdjan Novaković^d,
Mateja Krajc^{a, e, f}

- 5/87 (5.7%) okultnih rakov
 - 3 BRCA 1, 2 BRCA 2
- 0/87 novih rakov pri operiranih
- Samo nadzor: 259 žensk
 - 24/259 (9,3 %) z BRCA 1/2 povezanimi raki
 - 12 invazivnih rakov dojk
 - 1 DCIS

Trends and timing of risk-reducing mastectomy uptake in unaffected *BRCA1* and *BRCA2* carriers in Slovenia

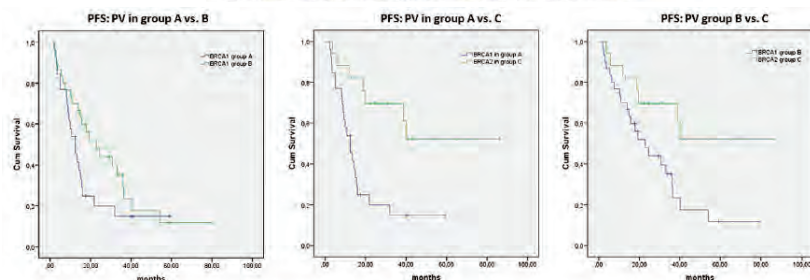
Taja Ložar ^{a, b}, Janez Žgajnar ^{a, b}, Andraž Perhavec ^{a, b}, Ana Blatnik ^{a, c}, Srdjan Novaković ^d,
Mateja Krajc ^{a, b, e, f}



Več operacij
po 1. juliju
2013
($p=0,009$)

Exploring the impact of *BRCA1* and *BRCA2* mutation type and location on
Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian
Cancer patients: A single center report

Erik Škof ^{a, b, c}, Vida Stegel ^{a, b, c}, Vita Šetrajčič Dragoš ^{a, b, c}, Ana Blatnik ^{a, b, c}, Brigita Gregorič ^{a, b, c}, Petra Škerl ^{a, b, c},
Galper Klančar ^{a, b, c}, Anja Zagoden Klasinc ^{a, b, c}, Alenka Bombal ^{a, b, c}, Mateja Kraig ^{a, b, c}, Srdjan Novaković ^{a, b, c}



	Test of equality of survival distributions for the A and B.		Test of equality of survival distributions for the A and C.		Test of equality of survival distributions for the B and C.	
	Chi-Square	df	Chi-Square	df	Chi-Square	df
Log Rank (Mantel-Haenszel)	2.522	1	9.639	1	5.470	1

A = *BRCA1* PV upstream of *BRCA1* DNA binding domain (DBD) [AA1-AA394];
B = *BRCA1* PV in DBD and downstream [AA395-1863];
C = PV in *BRCA2*; 8: truncating variant in *BRCA2* including RADS1-8D and up to DNA binding domain (DBD) [AA1-2402];
Event = progression of disease or death.
Median follow up was 44 months.

Fig. 3. Progression free survival (PFS) in platinum sensitive ovarian cancer patients with first and second relapse (after platinum-based chemotherapy) and excluding those who discontinued treatment for reasons other than disease progression or death (1st/2ndR: noOCOD group). Comparison between groups (A, B, C). Three patients from 1st/2ndR: noOCOD group were not assigned to any of A, B, C group and were not included in the statistics.

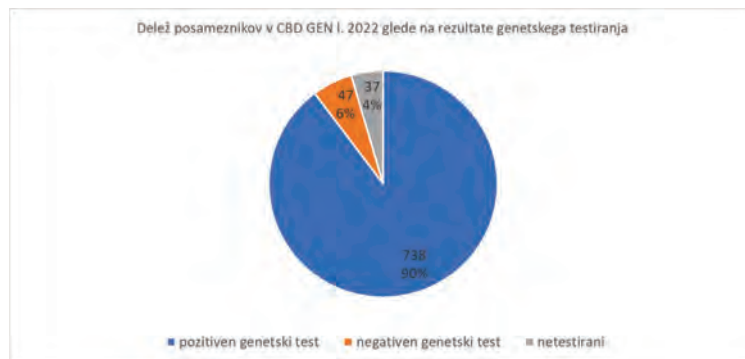
Conclusions: In summary, the type and location of *BRCA1* and *BRCA2* PV provide additional insight into the expected survival outcomes of olaparib MT in PSROC patients.

Center za bolezni dojk za nosilce mutacij „CBD gen“

- Leta 2022,
822 oseb vsaj enkrat na kontroli
(nekateri tudi 2x)
- 128 (16%) moških, 694 (84%) žensk
- Povprečna starost 48 let (22-89)

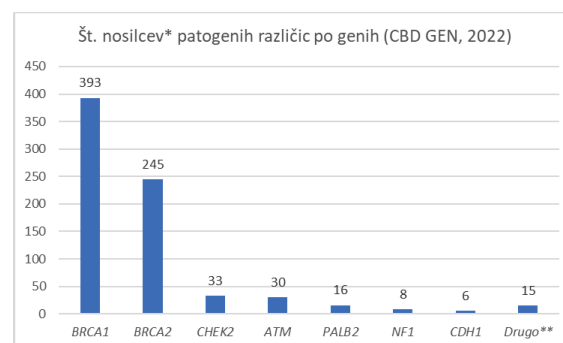
Analysis done by Simona Hotujec and assist. prof. Mateja
Krajc

Deleži potrjenih mutacij, negativnih testiranj in netestiranih



Analysis done by Simona Hotujec and assist. prof. Mateja Krajc

Nosilci patogenih različic po genih



Analysis done by Simona Hotujec and assist. prof. Mateja Krajc

Člani skupine z OI leta 2025

302 - ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

Št.	EVIDENČNA ŠT.	IME IN PRIIMEK	VLOGA	VSTOP	IZSTOP
1.	12023	Marko Hočevar	Raziskovalec	1.1.2018	31.12.2027
2.	28272	Vijoleta Kaluža	Tehnični sodelavec	1.1.2018	31.12.2027
3.	08007	Srdjan Novaković	Raziskovalec	1.1.2018	31.12.2027
4.	26530	Andraž Perhavec	Raziskovalec	1.1.2018	31.12.2027
5.	24299	Barbara Perić	Raziskovalec	1.1.2018	31.12.2027
6.	04399	Maja Primic-Zakelj	Upokojeni raziskovalec	1.1.2018	31.12.2027
7.	23343	Vida Stegel	Raziskovalec	1.1.2018	31.12.2027
8.	51869	Ksenija Strojnik	Raziskovalec	1.1.2022	31.12.2027
9.	28388	Petra Škerl	Raziskovalec	1.1.2018	31.12.2027
10.	12767	Janez Žgajnar	Vodja	1.1.2018	31.12.2027

Znanstveno raziskovalna in pedagoška dejavnost

leto izida: 2009 2025
od: 2009 do: 2025

vrsta gradiva
☐ članek, sestavni del (372)
☒ tiskani članek (278)
☒ e-članek (94)

tipologija dokumentov/del
☒ izvirni znanstveni članek (334)
☒ pregledni znanstveni članek (24)
☒ drugi znanstveni članki (14)

jezik
☒ angleški (372)
☐ slovenski (1)

leto izida: 2009 2025
od: 2009 do: 2025

vrsta vsebine
☐ knjiga (66)
☐ tiskana knjiga (57)
☐ e-knjiga (9)

tipologija dokumentov/del
☒ doktorska disertacija (29)
☒ diplomsko delo (16)
☒ magistrsko delo (15)
☒ specialistično delo (8)

jezik
☒ slovenski (63)
☒ angleški (6)

Prihodnost (1)

1. Nadaljevati z analizo genetskega svetovanja in testiranja za dedni rak dojk, jajčnikov, širokega črevesa, malignega melanoma in želodca z namenom ugotoviti vzorec patoloških različic (mutacij) in različic neznanega kliničnega pomena preiskovanih genov v Sloveniji
2. Z uporabo nove tehnologije (next generation sequencing) testirati vzorce družin, pri katerih kljub visoki verjetnosti za dedne oblike raka v preteklem obdobju s sekvenciranjem po Sangerju nismo dokazali patoloških različic v preiskovanih genih
3. Širjenje testiranja z vključevanjem večjega deleža bolnikov tudi izven dejavnosti Onkološke genetike (t.i. »mainstream genetics«)

Prihodnost (2)

4. Razvoj algoritmov za spoznavo zmerno ogroženih oseb za raka dojk in druge rake ter priprava prilagojenih smernic ukrepov in uvedbo v vsakodnevno delo v Sloveniji
5. Sprotno popolnjevanje in širjenje registra dednih rakov na nivoju države; vzpostavitev baze podatkov s patološkimi različicami (mutacijami) in različicami neznanega kliničnega pomena v Sloveniji.
6. Uvajanje novih metodologij za prepoznavo tarč pomembnih za izbor zdravljenja

[illegible]

O ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelek za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

IZOLACIJA DNA IN/ALI RNA – PRIPRAVA DELOVNE LISTE V LABISu

O ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelka za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

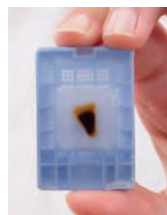
[illegible]

O ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelček za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

-
- The diagram illustrates two methods for nucleic acid purification. The top row shows a standard spin column method: 1. Spin Column (loading), 2. Binding (orange liquid), 3. Washing (orange liquid), 4. Washing (clear liquid), 5. Elution (clear liquid). The bottom row shows a magnetic bead method: 1. Micro-centrifuge tube with magnetic particles (blue dots), 2. Binding (orange liquid), 3. Washing (orange liquid), 4. Washing (clear liquid), 5. Elution (clear liquid) with a callout showing 'Purified Nucleic Acid'.



O ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelka za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

	Ofițului de Informatică diagnostică Căminul nr. 2 Str. 1008 Lădăreanu	Știința Cell Free DNA BCT	
Omăria: SOP-S-CFDNA-01		Asist. dr. Marcela Ungu de med.	Versiune: 1
		Valoarea: 25.03.2024	

- NALEPKA PACIENTA**
(ime in priimek, datum rojstva, popisna št.)



Odvzem za rutinske analize naročeno v WD:

- Laboratorijske preiskave
- »Odvzem krvi«

Dodatni odvzem

1 x 10 ml epruveta **Cell-Free DNA BCT (STRECK)**



Po odvzemu epruveto TAKOJ 10x obrnemo za 180 stopinj, da se vsebina dobro premeša.

Vzorci, ki bodo odvzeti po 14 ur, hranimo v hladilniku na odvzemu D 0 do naslednjega delovnega dne, ko jih prevzame kurirska služba.

Oddelek za molekularno diagnostiko:

Datum odvzema: _____ Datum sprejema: _____
Čas odvzema: _____ Čas sprejema: _____
Odvzem opravila (ime in priimek): _____ Sprejel/a (ime in priimek): _____

O ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelka za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

- [illegible]



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelšek za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

- RT PCR – DPYD, UGT1A1, POLE
- Sekvenciranje po Sangerju
- NGS – genotipizacija dednih ali tumorskih sprememb
- MLPA ali MS MLPA
- MSI – določanje stabilnosti tumorja v primerjavi z netumorskim vzorcem
- KLONALNOST pri limfomih
- TRANSLOKACIJA pri limfomih

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddeljek za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

- porabe reagentov
- faze obdelave vzorca
- obračun vzorca

[illegible]

O ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelek za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

[illegible]

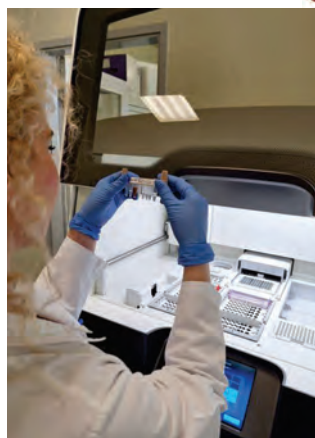
PRIPRAVA DELOVNE LISTE ZA POSAMEZEN POSTOPEK V LABISU NGS dedne knjižnice

- NGS – priprava knjižnic za dedne rake 24 vzorcev na zagon
- Potrebujemo natančno umerjeno DNA
- Postopek izdelave knjižnice traja 3 dni – natančno in zahtevno delo
- Za razlikovanje vzorcev uporabljamo različne indekse - indeksiranje vzorcev za identifikacijo
- Natančna kvantifikacija knjižnic na koncu postopka
- Sekvenciranje traja 26 ur ter analiza na aparatu 6 ur
- Analiza posameznega vzorca



PRIPRAVA DELOVNE LISTE ZA POSAMEZEN POSTOPEK V LABISU NGS za tumorske vzorce

- NGS – priprava knjižnic za tumorske vzorce ali ctDNA
- Potrebujemo natančno umerjeno DNA/RNA v zadostni količini in kvaliteti
- Postopek izdelave knjižnice traja do 3 dni – natančno in zahtevno delo
- Za razlikovanje vzorcev uporabljamo različne indekse - indeksiranje vzorcev za identifikacijo
- Natančna kvantifikacija knjižnic na koncu postopka
- Sekvenciranje na aparatu 28 ur ter analiza na aparatu 12 ur
- Analiza posameznega vzorca



VSAKEMU VZORCU SLEDI IZDELAVA IZVIDA

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelek za molekularno diagnostiko
Department of Molecular Diagnosis

Stran 1 od 2
Datum izvida: 14.03.2025

IZVID MOLEKULARNO GENETSKE PREISKAVE: GENOTIPIZACIJA DEJNIH SPREMENB

Priimek in ime: [redacted] Identifikacijska št. izvida: 110325
Datum izvida: 14.03.2025

Št. posila: 1190775
Spec: [redacted]

Predložil o napotitelj na preiskavo: [redacted]
Datum prejema vzorca: 27.02.2025
Navedite zdravnik: [redacted]

Preiskovalni material: [redacted]
Laboratorijske št. vzorca: 110325
Prejeto št.: [redacted]
Datum obkrožne obkrož.: 27.02.2025
Datum prejema vzorca: 27.02.2025

Diagnoza: [redacted]
Razlog za preiskavo: [redacted]

Rezultati:

Klinična pomenitvena različica je dokazana.
Vključno pomenitvena različica je dokazana, ki je povezana s povečano agresivnostjo za nastanek raka.

Gen	Vključna različica	Referenčna različica	Interpretacija
RAD50C	g.572-104C>T	g.572-104C>T	Referenčna različica

Opombe:

Preiskava je bila izvedena na vzorcu [redacted] v genotipu RAD50C. Rezultati kažejo na prisotnost različice g.572-104C>T, ki je povezana s povečano agresivnostjo za nastanek raka. Rezultati so skladni s podatki iz literature.

Opombe:

Preiskava je bila izvedena na vzorcu [redacted] v genotipu RAD50C. Rezultati kažejo na prisotnost različice g.572-104C>T, ki je povezana s povečano agresivnostjo za nastanek raka. Rezultati so skladni s podatki iz literature.

Opombe:

Preiskava je bila izvedena na vzorcu [redacted] v genotipu RAD50C. Rezultati kažejo na prisotnost različice g.572-104C>T, ki je povezana s povečano agresivnostjo za nastanek raka. Rezultati so skladni s podatki iz literature.

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelek za molekularno diagnostiko
Department of Molecular Diagnosis

Stran 1 od 2
Datum izvida: 05.03.2025

IZVID MOLEKULARNO GENETSKE PREISKAVE: FARMAKOGENETIKA

Priimek in ime: [redacted] Identifikacijska št. izvida: 110325
Datum izvida: 05.03.2025

Št. posila: 1190775
Spec: [redacted]

Predložil o napotitelj na preiskavo: [redacted]
Datum prejema vzorca: 27.02.2025
Navedite zdravnik: [redacted]

Preiskovalni material: [redacted]
Laboratorijske št. vzorca: 110325
Prejeto št.: [redacted]
Datum obkrožne obkrož.: 27.02.2025
Datum prejema vzorca: 27.02.2025

Diagnoza: [redacted]
Razlog za preiskavo: [redacted]

Rezultati:

Klinična pomenitvena različica je dokazana.
Vključno pomenitvena različica je dokazana, ki je povezana s povečano agresivnostjo za nastanek raka.

Gen	Vključna različica	Referenčna različica	Interpretacija
RAD50C	g.572-104C>T	g.572-104C>T	Referenčna različica

Opombe:

Preiskava je bila izvedena na vzorcu [redacted] v genotipu RAD50C. Rezultati kažejo na prisotnost različice g.572-104C>T, ki je povezana s povečano agresivnostjo za nastanek raka. Rezultati so skladni s podatki iz literature.

Opombe:

Preiskava je bila izvedena na vzorcu [redacted] v genotipu RAD50C. Rezultati kažejo na prisotnost različice g.572-104C>T, ki je povezana s povečano agresivnostjo za nastanek raka. Rezultati so skladni s podatki iz literature.

Opombe:

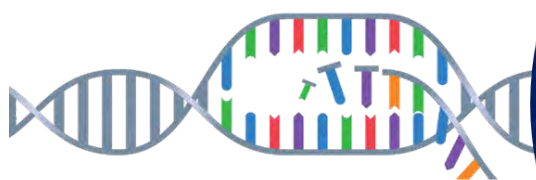
Preiskava je bila izvedena na vzorcu [redacted] v genotipu RAD50C. Rezultati kažejo na prisotnost različice g.572-104C>T, ki je povezana s povečano agresivnostjo za nastanek raka. Rezultati so skladni s podatki iz literature.

HRAMBA VZORCEV – TRAJNA ALI DOLOČEN ČAS



4-8° C - vzorci za izolacijo, izolirana DNA
-20° C - izolirana DNA
-80° C - izolirana RNA in kri za namene testiranja





GENETIKA DEDNIH RAKOV

Genetski sindromi, ki vključujejo dedne rake

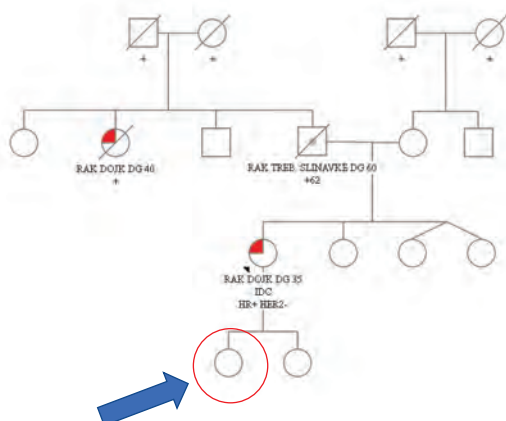
Mateja Krajc

ODDELEK ZA ONKOLOŠKO KLINIČNO GENETIKO

11.4.2025

20 let Oddelka za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana

Primer obremenitve z raki v družini

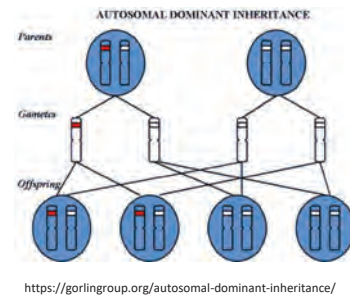
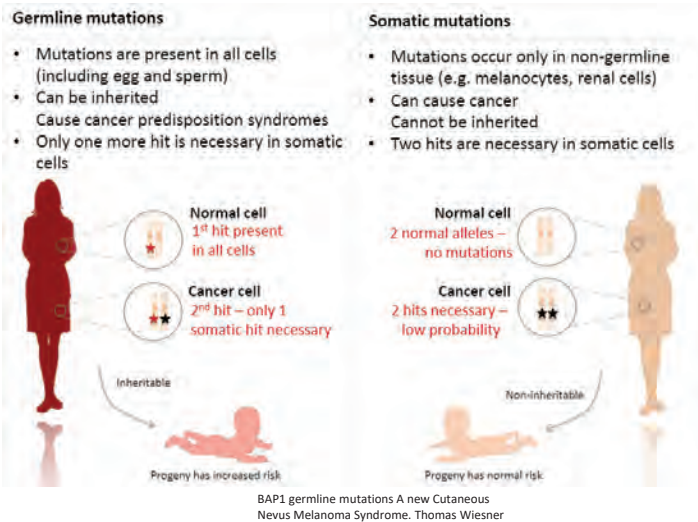


25 let, zdrava, v družini več sorodnikov zbolelo za rakom

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 zboleijo za rakom zaradi kombinacije zarodnih in pridobljenih okvar – gre za t.i. dedne rake

Zarodne in somatske okvare DNA



KDAJ POMISLIMO NA PRISOTNOST DEDNEGA SINDROMA

- 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. modurni rak dojk)
- Molekularne spremembe (npr. MSI, IHC na MMR beljakovine)

KDAJ PA POZABIMO?

www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/Dedni_rak_dojk_jajcnikov_2017.pdf

Koga napotiti na genetski posvet?

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

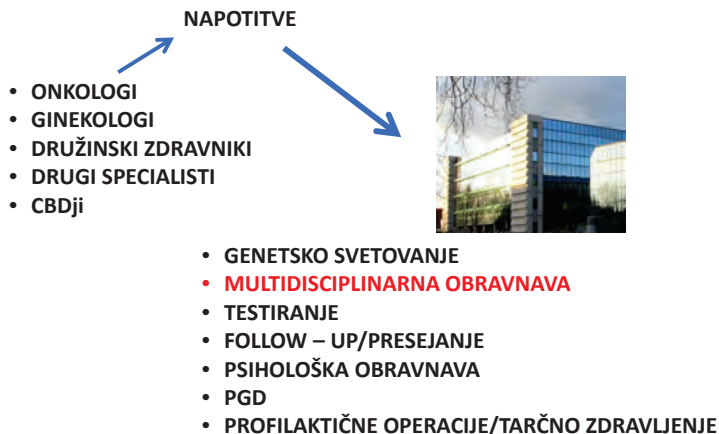
- A. SUM NA DEDNI SINDROM ZARADI OBREMENILNE DRUŽINSKE ANAMNEZE**
- B. SUM NA DEDNI SINDROM PRI BOLNIKI Z DIAGNOZO RAKA**

Domov > Za bolnike > Podporno zdravljenje > Genetsko svetovanje > **A. Sum na dedni sindrom zaradi obremenilne družinske anamneze**

- 1. Dedni sindromi, povezani z rakom dojk, jajčnikov, pankreasa in prostate
- 2. SINDROM LYNCH (včasih poimenovan HNPCC – dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke)
- 3. Dedne polipoze prebavne cevi (različni dedni sindromi)
- 4. Dedni difuzni rak želodca
- 5. Dedni kožni melanom

1. Dedni sindromi, povezani z rakom dojk, jajčnikov, pankreasa in prostate

OIL – proces dela



KLINIČNA POT http://www.onko-i.si/fileadmin/migrated/content_upload/Svetovanje_in_testiranje_ra_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov.pdf

NAMEN GENETSKEGA SVETOVANJA IN TESTIRANJA



www.onko-i.si

KLINIČNA POT – VEČSTOPENJSKI PROCES

1. identifikacija posameznika z večjo ogroženostjo

MDT

2. **genetsko svetovanje pred testiranjem**

3. **Podpis soglasja**

4. testiranje

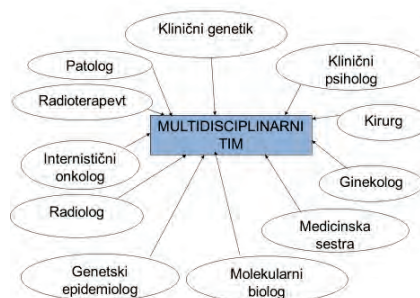
MDT

5. **svetovanje ob posredovanju rezultata**

6. sledenje, presejanje, preventivne operacije, klinični psiholog

Možnostiv SLO:

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



Review

Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool

Mattea Garatti ^{1,*}, Lorenzo Foffano ^{1,2}, Roberta Mazzoni ^{1,2}, Anna Michelotti ^{1,2,3}, Lucia De Ros ¹,
Alessandra Viel ¹, Giannaria Minto ^{1,3}, Alberto Zambelli ^{1,2,3} and Fabio Pagliai ^{1,2,3}

Table 1. A comprehensive list of hereditary cancer syndromes. AD = autosomal dominant; AR = autosomal recessive; M = mixed; U = unknown; X = X-linked. Sources: Pubmed, Web of Science, GeneReview, UpToDate, Omim, EviQ Genetics.

Syndrome	Acronym	Prevalence	Inheritance	Involved Genes
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	HPPS	1–9/1,000,000	AD (SDHA, SDHB, SDHC, TMEM127) Paternal inheritance (SDHD, SDHAF2, MAX)	SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127
Carney Complex	CNC	U	AD	PRKARIA
Neurofibromatosis type 2	NF2	1:50,000	AD	NF2
Schwannomatosis	SCHW	1:70,000	AD	SMARCB1, LZTR1
Multiple endocrine neoplasia type 1	MEN 1	1:10,000	AD	MEN1
Multiple endocrine neoplasia type 2A	MEN2A	1:44,000	AD	RET
Multiple endocrine neoplasia type 2B	MEN2B	1:700,000	AD	RET
Familial medullary thyroid carcinoma	FMTCT	1:233,000	AD	RET
Multiple endocrine neoplasia type 4	MEN4	<1:1,000,000	AD	CDKN1B
Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome	HPT-JT	U	AD	CDC73
Parathyroid carcinoma syndrome	PC	U	AD	CDC73
HOXB13 hereditary cancer syndrome	HOXB13	U	AD	HOXB13 G84E

Syndrome	Acronym	Prevalence	Inheritance	Involved Genes
NRN hereditary cancer syndrome	NRN	U	AD (heterozygous)	NRN
Nijmegen Breakage syndrome	NBS	1:100,000	AR (homozygous)	NBS1
Van Hippel-Lindau syndrome	VHL	1:36,000	AD	VHL
Hereditary papillary renal carcinoma syndrome	HPRC	U	AD	HPRC (MET protooncogene)
Hereditary leiomyomatosis and renal cancer cell syndrome	HLRCC	<1/500	AD	EH
Tuberous Sclerosis Complex	TSC	1:8600	AD	TSC1, TSC2
Birt-Hogg-Dubé syndrome	BHD	1:500,000	AD	FLCN
Li-Fraumeni syndrome	LF	1:3500	AD	TP53
Bloom syndrome	BSyn	U	AR	BLM
Familial GIST	FGST	U	AD	RIT, PDGFRA
BRCA1- and BRCA2-associated hereditary cancer syndrome	BRCA1/2	1/500 (BRCA1) 1/225 (BRCA2)	AD	BRCA1, BRCA2
CHEK2-associated hereditary cancer syndrome	CHEK2	1:937 (CHEK2 R95)	AD	CHEK2
PALB2-associated hereditary cancer syndrome	PALB2	1:1250	AD	PALB2
RAD51C-associated hereditary cancer syndrome	RAD51C	1:1600	AD	RAD51C
RAD51D-associated hereditary cancer syndrome	RAD51D	U	AD	RAD51D
ATM-associated hereditary cancer syndrome	ATM (homozygous)	1:100	AR	ATM
Ataxia telangiectasia	ATM (homozygous)	1:40,000–200,000	AR	ATM
Pevsner-Jeffers syndrome	STK11	1:25,000–260,000	AD	STK11
BAK1-associated hereditary cancer syndrome	BAK1	U	AD	BAK1
BRIP1-associated hereditary cancer syndrome	BRIP1	1:500	AD	BRIP1
Fanconi Anemia	FA	1–9/1,000,000 The carrier frequency of FA is 1/181 in the general population in North America and 1/50 in Israel. Specific populations have a founder effect with increased carrier frequencies (1 per 100 or less)	M (AR, X)	AR: FANCA, FANCC, FANCD1/BRCA1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG (ARX), FANCL, FANCD3/BRIP1, FANCL, FANCM, FANCN/BRIL2, FANCP/SLX4, FANCF/ERCC4, FANCF/RAD51, FANCS/BRCA1, FANCTA/BRIT, FANCTB/ERCC2, FANCV/REX1, FANCW/WRN3, and FANCA/PAIP0 X: a hemizygous pathogenic variant in FANCB

Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool

Mattea Garatti ^{1,*}, Lorenzo Foffano ^{1,2}, Roberta Mazzoni ^{1,2}, Anna Michelotti ^{1,2,3}, Lucia De Ros ¹,
Alessandra Viel ¹, Giannaria Minto ^{1,3}, Alberto Zambelli ^{1,2,3} and Fabio Pagliai ^{1,2,3}

Syndrome	Acronym	Prevalence	Inheritance	Involved Genes
Familial atypical mole-malignant melanoma syndrome	FAMMM	U	AD	CDKN2A, CDK4
Nevoid basal cell carcinoma	NBCC	1:31,000–161,000	AD	PTCH1, SUFU
Xeroderma pigmentosum	XP	1:1,000,000 (EU, USA), 1:22,000 (JAP)	AR	DDX2 (XPD), ERCC1, ERCC2 (XPD), ERCC3 (XPB), ERCC4 (XPG), ERCC5 (XPD), POLH (XPV), XPA, XPC
BAP1 tumor predisposition syndrome	BAP1	U	AD	BAP1
Shelterin complex genes hereditary cancer syndrome	Shelterin	U	AD	POT1, ACD, TERF2IP
TERT hereditary cancer syndrome	TERT	U	AD/AR	TERT
MC1R polymorphism	MC1R	U	AD	MC1R
MITF (E318K) polymorphism	MITF	U	AD	MITF
DICER1 tumor predisposition syndrome	DICER1	U	AD	DICER1
Lynch syndrome	LS	1:279	AD	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
RPS20-associated hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome	RPS20	U	AD	RPS20
Familial adenomatous polyposis	FAP	1:8000	AD	APC
Attenuated familial adenomatous polyposis	AFAP	U	AD	APC
Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach	GAPPS	U	AD	APC
Polymerase proofreading-associated polyposis	PPAP	U	AD	POLE, POLD1
MUTYH-associated polyposis	MAP	1:20,000 (former 1:100)	AR	MUTYH
NTHL1 tumor syndrome	NTHL1	U	AR	NTHL1
MSH3-associated polyposis	MSH3	<1:1,000,000	AR	MSH3
MLH3-associated polyposis	MLH3	U	AR	MLH3
Juvenile polyposis syndrome	JPS	U	AD	RMPRIA, SMAD4
Hereditary mixed polyposis syndrome	HMPs	U	AD	GREM1
Senile serrated polyposis cancer syndrome	RNF43	U	AD	RNF43
Cowden syndrome	CS	1:200,000	AD	PTEN
Hereditary diffuse gastric cancer syndrome	HGGC	U	AD	CDH1

Review

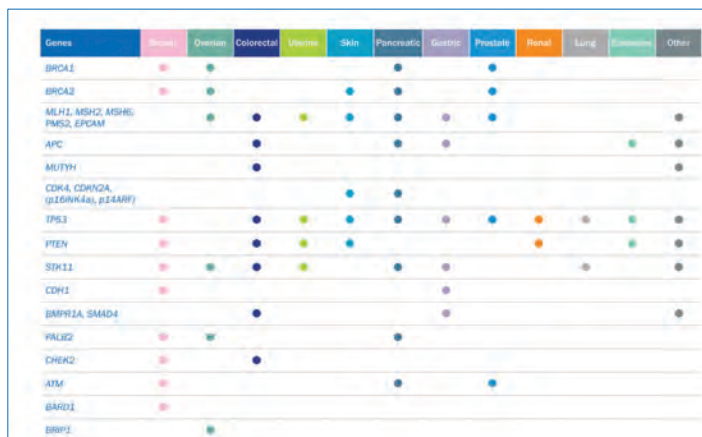
Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool

Mattea Garatti ^{1,*}, Lorenzo Foffano ^{1,2}, Roberta Mazzoni ^{1,2}, Anna Michelotti ^{1,2,3}, Lucia De Ros ¹,
Alessandra Viel ¹, Giannaria Minto ^{1,3}, Alberto Zambelli ^{1,2,3} and Fabio Pagliai ^{1,2,3}

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

Tematski sklop sindromov	Sindrom	Izbran panel genov
1. Nevrofibromatoza	Nevrofibromatoza tipa 1	NF1
	Z NF2 povezana švanomatoza	NF2
	Z NF2 nepovezana švanomatoza	SMARCB1, LZTR1
2. Sindrom Lynch & Polipoze	Sindrom Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
	Družinska adenomatozna polipoza	APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1, MSH3
	Hamartomska polipoza	SMAD4, BMPR1A (juvenilna polipoza), STK11
3. Sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov	Rak dojk	BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, TP53, ATM, PALB2, CHEK2, CDH1
	Rak jajčnikov (epitelijski rak jajčnikov)	BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PALB2, EPCAM
4. Drugi redki dedni sindromi	PTEN hemartomski tumor sindrom (PHTS) – sindrom Cowden	PTEN
	Li-Fraumeni sindrom	TP53
	Birt-Hogg-Dube sindrom	FLCN
	Dedna oblika malignega melanoma	CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, TERT, TERF2IP, ACD, MITF
	CMMRD	Blažena različica v enem izmed MMR genov: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
	Rabdoidni tumorski predispozicijski sindrom	SMARCB1, SMARCA4
	Dedni difuzni rak želodca	CDH1, CTNNA1
	Deni papilarni rak ledvic	MET
	AT Ataxia-Telangiectasia	ATM
	Bloom sindrom	BLM
	Dedna leiomiomatoza in svetločelčni rak ledvic	FH
	Von-Hippel-Lindau sindrom	VHL

GENETSKA HETEROGENOST – PR/VPR RAZLIČNIH GENOV OGROŽAJO ZA ISTO BOLEZEN



<https://myriad.com/genetic-tests/myrisk-hereditary-cancer-risk-test/>

Register testiranih oseb iz družin, obremenjeni z dednim rakom

Podlaga za zbirko podatkov

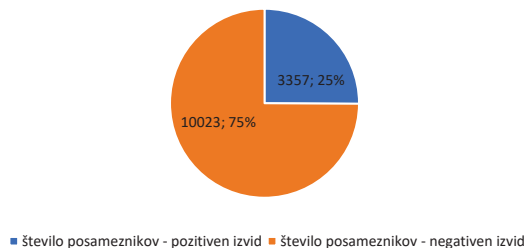
- Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Uradni list RS št. 31/2018), uporabljeni se je začel **1. januarja 2019**.
- **Državni register** testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, **upravljavec je OIL**.



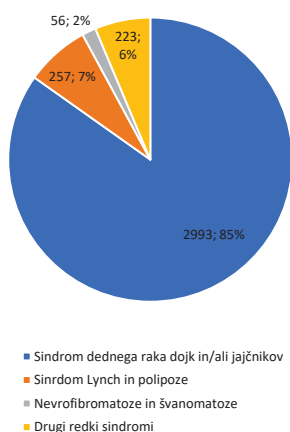
Poročilo Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom 2000 - 2023

	število testiranih posameznikov	pozitiven izvid	negativen izvid
2000 – 2023	13380	3357 posameznikov/1858 družin	10023

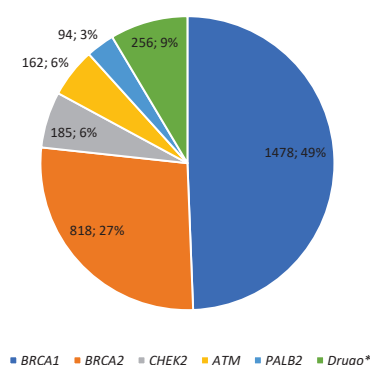
Delež posameznikov glede na rezultat genetskega testiranja
2000 - 2023



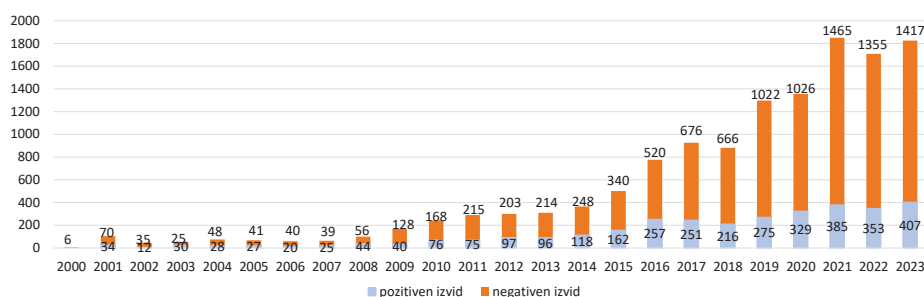
Delež odkritih zarodnih patogenih/verjetno
patogenih različic glede na sindrom z dedno
predispozicijo za razvoj tumorjev (2001 - 2023)



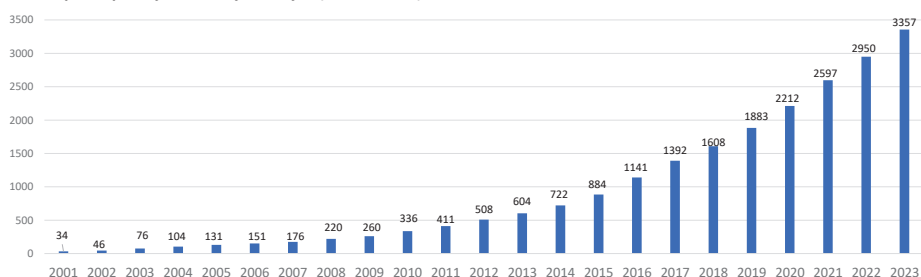
Sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov



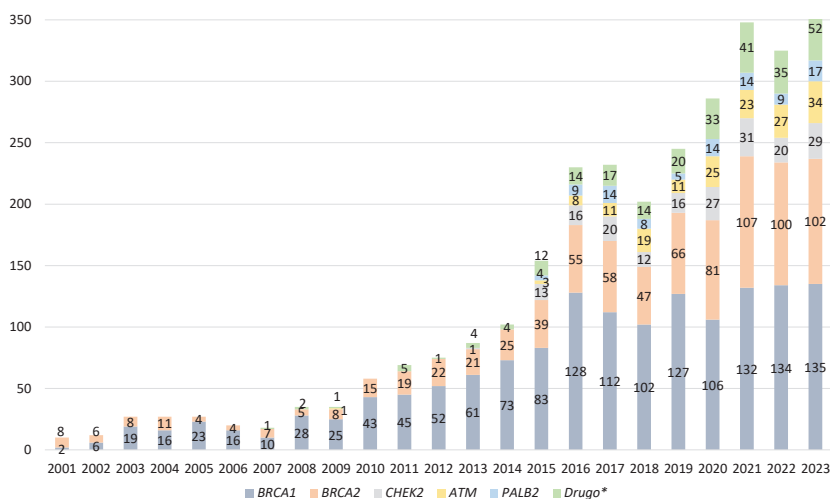
Število testiranih posameznikov glede na rezultat genetskega testiranja (2000 – 2023)



Kumulativno število posameznikov z vsaj eno odkrito zarodno patogeno/verjetno patogeno različico v genu, povezanim z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev (2001 – 2023)



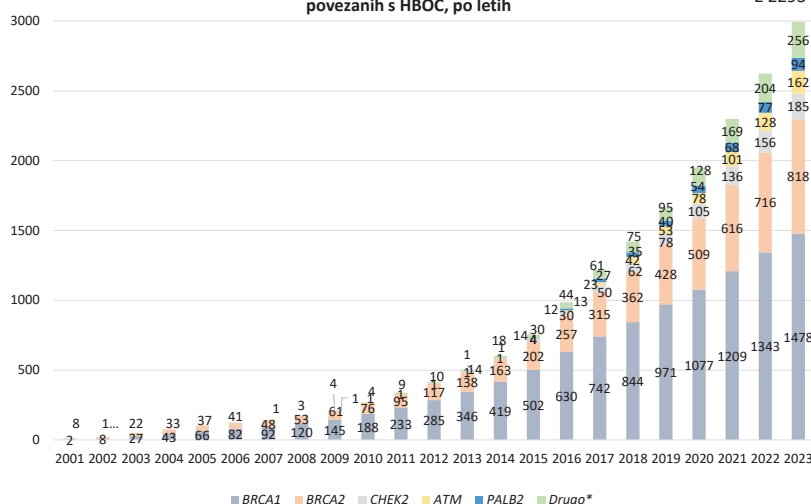
Št. odkritih zarodnih patogenih/verjetno patogenih različic v genih, povezanih s HBOC po letih



*Drugo: MLH1, MSH6, RAD51C, BRIP1, PMS2, CDH1, TP53, STK11, PTEN, EPCAM, RAD51D

Kumulativno št. odkritih zarodnih patogenih/verjetno patogenih različic v genih, povezanih s HBOC, po letih

Σ 2293



*Drugo: MLH1, MSH6, RAD51C, BRIP1, PMS2, CDH1, TP53, STK11, PTEN, EPCAM, RAD51D

Drugi redki dedni sindromi	Gen	Št. odkritih zarodnih patogenih/verjetno patogenih različic (2001 – 2023)
Medularni karcinom ščitnice	RET	67
Dedna oblika malignega melanoma	CDKN2A	43
Dedni difuzni rak želodca	CDH1	24
Sindrom Von-Hippel-Lindau	VHL	11
Z MUTYH povezana polipoza (MAP)	MUTYH - bialelna različica	9
HBOC	BARD1	7
Sindrom Werner	WRN – bialelna različica	6
Birt-Hogg-Dube sindrom	FLCN	6
Hiperparatiroidizem in tumorji čeljusti	CDC73	6
Dedna leiomatoza in rak ledvic	FH	6
DICER1 sindrom	DICER1	5
Z NTHL1 povezana polipoza (NAP)	NTHL1 – bialelna različica	5
Dedni paragangliom/feokromocitom	SDHAF2	5
Predispozicija za razvoj rabdoidnih tumorjev tip 2	SMARCA4	4
Dedni rak prostate	HOXB13	3
Dedni paragangliom/feokromocitom	SDHB	3
Bloom sindrom	BLM – bialelna različica	2
Z BAP1 povezana predispozicija za razvoj tumorjev	BAP1	2
Dedni retinoblastom	RB1	2
Sindrom Gorlin	PTCH1	1
Dedni paragangliom/feokromocitom	SDHA	1
	FANCL	2

SHORT REPORT

BRCA2 founder mutation in Slovenian breast cancer families

Mateja Krajc^{1,2}, Jacques De Grève^{1,3}, Guido Goetin⁴ and Erik Teugels^{1,5}

¹Laboratory of Medical and Molecular Oncology, AZ-VUB (Free University of Brussels), Laarbeeklaan 101, 1080 Brussels, Belgium; ²Institute of Oncology, Catholic 2, 1000 Ljubljana, Slovenia; ³Yonifort Cancer Clinic, 142-VV-B, Laarbeeklaan 101, 1080 Brussels, Belgium

Breast Cancer Research and Treatment (2021) 188:811–820
https://doi.org/10.1007/s10549-021-05228-5

EPIDEMIOLOGY

Genetic testing results in Slovenian male breast cancer cohort indicate the BRCA2 7806-2A>G founder variant could be associated with higher male breast cancer risk

Ksenija Strojnik¹, Mateja Krajc^{1,2}, Vita Setrajic Dragos¹, Vida Stegel³, Srdjan Novakovic⁴, Ana Blatnik^{1,2}

Received: 15 November 2020
© The Author(s) 2021

CASE REPORT

BAP1-deficient breast cancer in a patient with BAP1 cancer syndrome

Ana Blatnik^{1,2}, Dora Milčević¹, Vita Setrajic Dragos¹, Srdjan Novakovic⁴, Vida Stegel³, Biljana Grdic Kuzmanovic⁵, Nina Bunc⁶, Barbara Peris^{1,2}, Petera Blazic⁷, Galina Klančar⁸, Mateja Krajc^{1,2}

Received: 12 November 2021 / Accepted: 12 March 2022
© The Author(s) 2022

Medullary Thyroid Carcinoma and Associated Endocrinopathies in Slovenia from 1995 to 2021

Sara Milčević¹, Mateja Krajc^{1,2}, Ana Blatnik^{1,2} and Barbara Peris^{1,2,3}

BMC Medical Genetics

Research article

Five recurrent BRCA1/2 mutations are responsible for cancer predisposition in the majority of Slovenian breast cancer families
Ksenija Strojnik¹, Erik Teugels^{1,2}, Janez Zgajnar¹, Guido Goetin^{1,3}, Nikola Besic^{1,4}, Srdjan Novakovic¹, Marko Hecovar^{1,5} and Jacques De Grève^{1,6}

¹Department of Oncology, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; ²Department of Oncology, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; ³Department of Oncology, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; ⁴Department of Oncology, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; ⁵Department of Oncology, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; ⁶Department of Oncology, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Published: 12 September 2020

BMC Medical Genetics (2020) 20:1–12 | https://doi.org/10.1186/s12920-020-01048-4

© 2020 Krajc et al. licensee Springer. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Published: 12 September 2020

BMC Medical Genetics (2020) 20:1–12 | https://doi.org/10.1186/s12920-020-01048-4

© 2020 Krajc et al. licensee Springer. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Hereditary Cancer in Clinical Practice

RESEARCH

Analysis of informed consent forms of patients undergoing cancer genetic testing in the era of next-generation sequencing

Tina Grčar¹, Tina Koprivšek¹, Ana Blatnik^{1,2} and Mitja Križ^{1,3}

Ann Surg Oncol
https://doi.org/10.1245/s12453-020-01070-9

ORIGINAL ARTICLE - BREAST ONCOLOGY

Bilateral Disease Common Among Slovenian CHEK2-Positive Breast Cancer Patients

Tina Križ¹, Mitja Križ¹, Mitja Krajc¹, Ana Blatnik¹, Vida Stegel¹, Petera Blazic¹, Srdjan Novakovic¹, Barbara Gočan¹, Mitja Pilič¹ and Nikola Besic¹

¹Department of Surgical Oncology, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia; ²Cancer Genetics Clinic, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia; ³Department of Molecular Diagnostics, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia

RESEARCH

Two recurrent pathogenic/likely pathogenic variants in PALB2 account for half of PALB2 positive families in Slovenia

Vita Andrejčič Menar^{1,2}, Ana Blatnik^{1,2}, Kristina Družina Štanc^{1,2}, Ksenija Strojnik¹, Vida Stegel¹, Simonca Indrašaj¹, Vita Štanc¹, Gregor¹, Petera Štanc¹, Srdjan Novakovic¹ and Mateja Krajc^{1,2}

European Journal of Surgical Oncology
https://doi.org/10.1054/ejsur.2020.10000

Trends and timing of risk-reducing mastectomy uptake in unaffected BRCA1 and BRCA2 carriers in Slovenia

Taja Lodić^{1,2}, Janez Zgajnar^{1,3}, Andrej Portarčec^{1,4}, Ana Blatnik^{1,5}, Srdjan Novakovic¹, Mateja Krajc^{1,2}

¹Department of Oncology, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia; ²Department of Oncology, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia; ³Department of Oncology, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia; ⁴Department of Oncology, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia; ⁵Department of Oncology, Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia



TESTIRANJE ZARODNIH RAZLIČIČ IN NJHOVA KLASIFIKACIJA

asist. razisk. dr. Vita Šetrajčič Dragoš, MSc

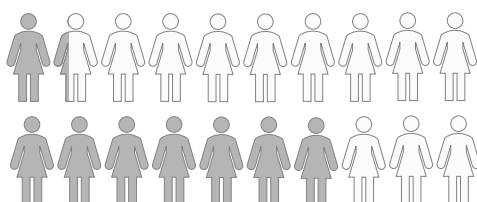
Oddelek za molekularno diagnostiko
Onkološki inštitut Ljubljana



DEDNE OBLIKE RAKA

Primer raka dojk.

Dedni raki → 5-10% vseh malignih obolenj.



Splošna populacija.

12%

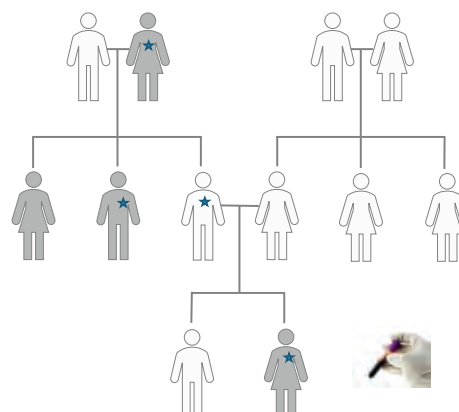
Nosilke dedne okvare v genu *BRCA1*.

70%



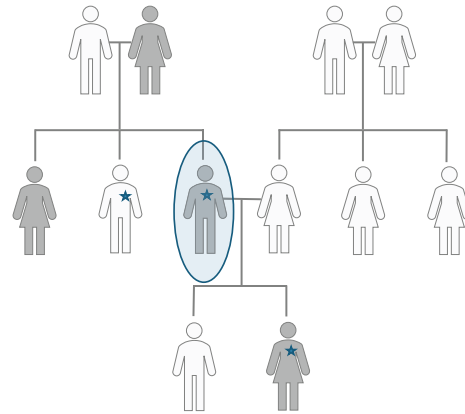
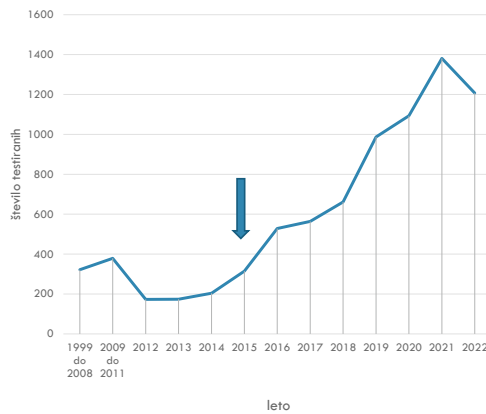
GENETSKO TESTIRANJE ZA DEDNE OBLIKE RAKA

- Visoka obremenjenost z raki v družini.
- Za rakom zboli mlada oseba.
- Oseba zboli za več primarnimi raki.
- Specifični histološki tipi tumorja/molekularni označevalci.

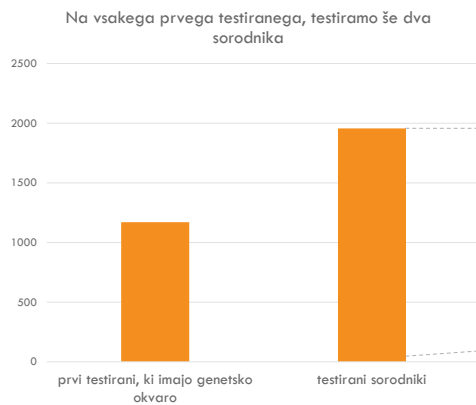


Zgodnje odkrivanje raka oziroma preprečitev njegovega nastanka.

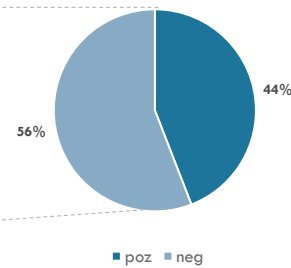
ŠTEVILO TESTIRANIH – PRVI V DRUŽINI



KASKADNO TESTIRANJE SORODNIKOV



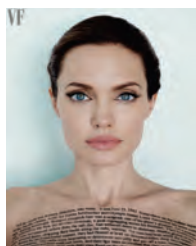
Polovica sorodnikov je nosilec genetske okvare



Sekvenciranje po
Sangerju



SEKVENCIRANJE NASLEDNJE
GENERACIJE(NGS)



700-1000 bp

BRCA1



Human Genome project – 3 milijade \$



3.000.000.000 bp



KLASIFIKACIJA RAZLIČIC TEMELJI NA SMERNICAH:

© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

Genetics
in Medicine

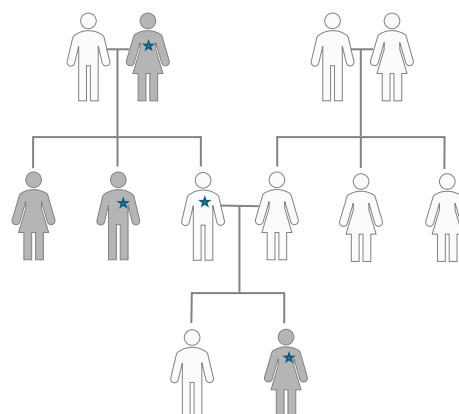
Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

Sue Richards, PhD¹, Nazneen Aziz, PhD^{2,16}, Sherri Bale, PhD³, David Bick, MD⁴, Soma Das, PhD⁵, Julie Gastier-Foster, PhD^{6,7,8}, Wayne W. Grody, MD, PhD^{9,10,11}, Madhuri Hegde, PhD¹², Elaine Lyon, PhD¹³, Elaine Spector, PhD¹⁴, Karl Voelkerding, MD¹⁵ and Heidi L. Rehm, PhD¹⁵, on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee

DEDNE OBLIKE RAKA – KLASIFIKACIJA RAZLIČIC

Otežena klasifikacija različic po smernicah ACMG/AMP:

- Znižana penetrance
- Fenokopije
- Rak je lahko specifičen za določen spol
- Pozen nastop bolezni – patogene različice so prisotne v GnomAD



SPECIFIČNE SMERNICE ZA VSAK GEN POSEBAJ

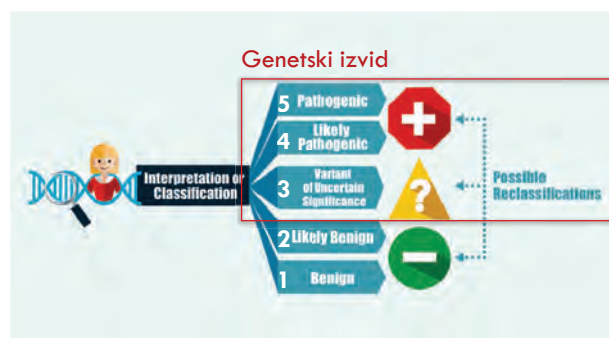


ClinGen	CanVig
/	General hereditary cancer classification guidelines
APC	APC
ATM	ATM
BRCA1/2	BRCA1/2
CDH1	CDH1
/	CHEK2
DICER1	DICER1
MMR genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	MMR genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)
PALB2	PALB2
PTEN	PTEN
RAD51C	RAD51C
/	RAD51D
/	SDHB/SDHD
TP53	TP53
VHL	/



RAZLIČICE PO KLASIFIKACIJI ACMG/AMP

5 razredov patogenosti
Zbiranje dokazov v prid
patogenosti ali benignosti

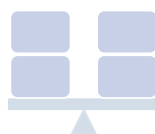


KLASIFIKACIJSKI RAZREDI PO ACMG/AMP



Klinično nepomembne različice:
Benigne in verjetno benigne različice – ne
povišajo ogroženosti za nastanek raka

Različice nejasnega
kliničnega pomena:
Ni dovolj podatkov, da bi jih
uvrstili med klinično
pomembne ali nepomembne
različice.



Klinično pomembne različice:
Patogene in verjetno patogene različice
povzročijo okvaro proteina. Če je
ugotovljena klinično pomembna različica se
pacientu ponudijo:

- preventivni ukrepi in nadaljnje spremljanje
- tarčno zdravljenje (če je okvarjen gen predpogoj za zdravljenje npr. BRCA1 & PARPi)

REKLASIFIKACIJA VUS-OV

Če VUS (različico razreda 3) reklasificiramo višje (v razred 4 ali 5) – pacienta o tem obvestimo.

Sproži se kaskadno testiranje sorodnikov.

Zelo je pomembno zbiranje podatkov o pacientih in vseh različicah, ki smo jih pri pacientih odkrili.

TESTIRANI GENI GLEDE NA DIAGNOZO

Pri vsakem pacientu testiramo 125 genov za prisotnost genetske okvare.

Virtulani paneli genov se lahko s časom spremenijo!

Pomembno je spremljanje najnovejših smernic!

Reanaliza podatkov!!

Rak dojke	Rak jajčnikov	Rak debelega črevesa in danke	Rak prostate	Rak trebušne slinavke	Dedni difuzni rak želodca	Maligni melanom (kožni rak)
BRCA1 BRCA2 TP53 PTEN STK11 CDH1 PALB2 CHEK2 ATM BARD1 NFI	BRCA1 BRCA2 TP53 MLH1 MSH2 EPCAM PMS2 PTEN CHEK2 BAP1 RAD51C RAD51D	MLH1 MSH2 PMS2 EPCAM TP53 PTEN CHEK2 APC MUTYH BAP1 SMAD4 FOLE POLD1 NTHL1 MSH3	BRCA1 BRCA2 ATM MLH1 MSH2 TP53 PTEN PALB2 CHEK2 BARD1 BRIP1 RAD51B POLD1 RAD51C RAD51D FANCL HDXB13	BRCA1 BRCA2 ATM PALB2 MLH1 MSH2 PMS2 PTEN TP53 STK11 CDKN2A SHANK1	CDH1 CTNNA1	CDKN2A CDK4 BRCA2 BAP1 MTF TERT

POVZETEK

Spremljanje nosilcev zarodnih razlik je indicirano le na podlagi klinično pomembnih razlik (razred 4 ali 5).

Na podlagi VUS-a, se ne izvaja preventivnih ukrepov (upoštevata se družinska anamneza).

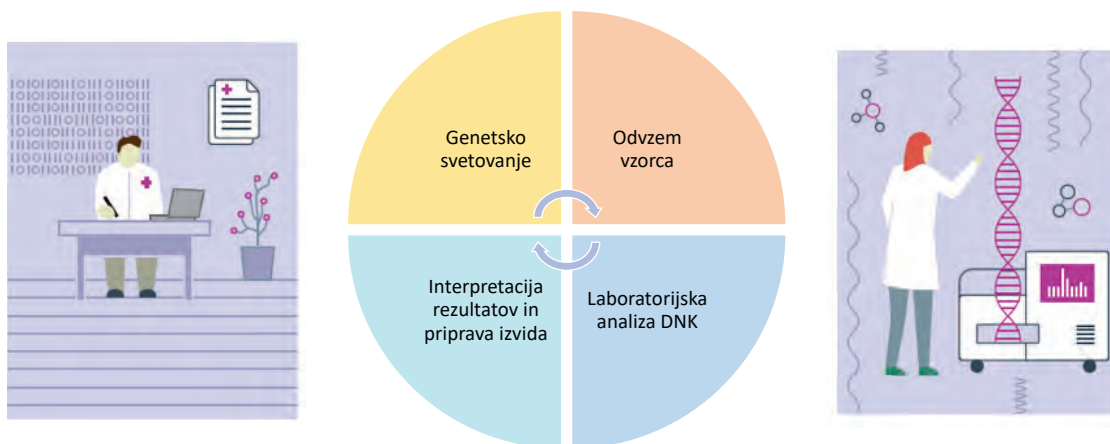
Ne vemo ali je protein okvarjen – **tarčno zdravljenje na osnovi VUS-a ni indicirano** (npr. v BRCA genih).

Med genetskih testom lahko najdemo patogene razlike, ki niso povezane s pacientovo klinično sliko = naključne najdbe.

Priprava in interpretacija izvidov za dedne rake

dr. Nika Rihar, dr.vet.med.

Postopek testiranja na dedne oblike raka



Struktura izvida

- Podatki o preiskovancu, napotitvi in preiskovanem materialu,
- rezultati preiskav in obrazložitev,
- uporabljene metode pri analizi vzorca.

This is a sample of a genetic test report form. It includes sections for:

- Pacijent** (Patient): Name, ID, and other identifying information.
- Preiskava** (Test): Details about the test performed, including the method and the specific genetic markers analyzed.
- Rezultati** (Results): A section for the findings of the test, including any detected mutations and their clinical significance.
- Opombe** (Notes): Additional information or comments from the laboratory.

This is another sample of a genetic test report form, showing a different layout or set of results. It includes sections for:

- Pacijent** (Patient): Patient information.
- Preiskava** (Test): Test details.
- Rezultati** (Results): Test findings.
- Opombe** (Notes): Additional information.

Primer pozitivnega izvida pri preiskovancu brez znane patogene/verjetno patogene različice v družini

Rezultati:

Klinično pomembna različica je dokazana.
»Klinično pomembna različica« je definirana kot genetska sprememba, ki je povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka.

Gen	Patogena različica	Razred	Interpretacija
CDH1 (LRG_301t1)	c.1565+1G>A p.?	5	Visoka ogroženost za nastanek difuznega raka želodca. Visoka ogroženost za nastanek lobularnega raka dojk.

Obrazložitev:
Patogena različica c.1565+1G>A p.? v genu CDH1 povzroča napako pri izrezovanju eksona in posledično nastanek okrnjenega ali spremenjenega proteina. Nosilci patogenih in verjetno patogenih različic v genu CDH1 so bolj ogroženi, da zbolijo za difuznim rakom želodca in/ali lobularnim rakom dojk, kot splošna populacija (NCCN 2022, 2023).

Rezultat je veljaven, ko je potrjen z analizo ponovno odvzetega vzorca.

Opomba:
Svetujemo vam, da se o rezultatu molekularne genetske preiskave in nadaljnjih priporočilih posvetujete s specialistom klinične genetike, ki bo podal dokončno oceno ogroženosti za nastanek raka. Rezultat testa je lahko pomemben tudi za vaše sorodnike. Vsi sorodniki preiskovanca/ke v prvem kolenu imajo 50 % verjetnost, da so nosilci enake zgoraj navedene patogene različice. Svetujemo jim posvet s specialistom klinične genetike. Obrazložitev različic po razredih je podana na hrbtni strani izvida.

Primer pozitivnega izvida pri preiskovancu brez znane patogene/verjetno patogene različice v družini

IZVID MOLEKULARNO GENETIŠKE PREISKAVE: GENOTIPIZACIJA DEJAVNIH SPREMENB

NGS sekvenciranje^a s kompletom TruSight Hereditary, TSO500-DNA^b (MiSeqDx, Illumina, NextSeq 550, Illumina): vseh eksonov in ob-eksonskih regij (+/- 25 nt stran od eksona); uporabljen referenčni genom hg19. Pri ≥ 95% analiziranih regij genov je zagotovljena ≥ 40-kratna pokritost posameznih baz. Laboratorijska občutljivost in specifičnost metode glede na sekvenciranje po Sangerju za patogene različice v genih BRCA1 in BRCA2 je 100%. Prisotnost večjih delecij/duplikacij smo analizirali s programskim orodjem SeqPilot_modul SeqNext^c (Illumina Medical Systems).

Usmerjeno smo analizirali in interpretirali različice v sledečih genih: **CDH1 (LRG_301t1), CTNNA1(NM_001903.2).**

Rezultati:

Klinično pomembna različica ni dokazana.
»Klinično pomembna različica« je definirana kot genetska sprememba, ki je povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka.

Obrazložitev:
V preiskovanih genih so lahko prisotne genske spremembe, ki jih zaradi omejitve uporabljenih metod ni možno zaznati. Klinično pomembne različice so lahko prisotne tudi v drugih genih, ki niso bili preiskovani.

Opomba:
Svetujemo vam, da se o rezultatu molekularne genetske preiskave in nadaljnjih priporočilih posvetujete s specialistom klinične genetike, ki bo podal dokončno oceno ogroženosti za nastanek raka. Rezultat testa je lahko pomemben tudi za vaše sorodnike. Obrazložitev različic po razredih je podana na hrbtni strani izvida.

Primer negativnega izvida pri preiskovancu brez znane patogene/verjetno patogene različice v družini

Rezultati:

Klinično pomembna različica ni dokazana.
»Klinično pomembna različica« je definirana kot genetska sprememba, ki je povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka.

Obrazložitev:
V preiskovanih genih so lahko prisotne genske spremembe, ki jih zaradi omejitve uporabljenih metod ni možno zaznati. Klinično pomembne različice so lahko prisotne tudi v drugih genih, ki niso bili preiskovani.

Opomba:
Svetujemo vam, da se o rezultatu molekularne genetske preiskave in nadaljnjih priporočilih posvetujete s specialistom klinične genetike, ki bo podal dokončno oceno ogroženosti za nastanek raka. Rezultat testa je lahko pomemben tudi za vaše sorodnike. Obrazložitev različic po razredih je podana na hrbtni strani izvida.

Primer izvida za naključno najdbo pri preiskovancu brez znane patogene/verjetno patogene različice v družini

Rezultati:

Klinično pomembna različica je dokazana.				
»Klinično pomembna različica« je definirana kot genetska sprememba, ki je povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka.				
Naključna najdba				
Gen	Patogena različica	Razred	Interpretacija	
BRCA1 (LRG_2921)	c.843_846delCTCA p.(Ser282Tyrfs*15)	heterozigot	5	Povečana ogroženost za nastanek rakov, povezanih s sindromom dednega raka dojke in jajčnikov. Različica je lahko pomembna za načrtovanje zdravljenja.
Obrazložitev: Patogena različica c.843_846delCTCA p.(Ser282Tyrfs*15) v genu BRCA1 povzroči premik bralnega okvira in nastanek prezgodnjega stop kodona ter posledično nastanek okrnjenega ali spremenjenega proteina. Nosilci patogenih in verjetno patogenih različic (PR/VPR) v genu BRCA1 so bolj ogroženi, da zbolijo za raki, povezanimi s sindromom dednega raka dojke in/ali jajčnikov, kot splošna populacija (NCCN, 2023). Po smernicah NCCN in ESMO so bolniki z rakom jajčnikov, prostate, dojke ali trebušne slinavke ter dokazano PR/VPR v genih BRCA1 ali BRCA2 lahko primerni za zdravljenje z zaviralci PARP proteinov (NCCN, 2022, 2023, 2023a, 2023b, 2023c; ESMO, 2020; Mosele et al., 2020). Dokazane PR/VPR v zgoraj navedenih genih so lahko vzrok za okvaro homologne rekombinacije. Svetujemo posvet s specialistom klinične genetike in lečečim onkologom, ki opredeli pomen različice za načrtovanje zdravljenja. Različica c.843_846delCTCA p.(Ser282Tyrfs*15) v genu BRCA1 je bila predhodno dokazana v vzorcu tumorja 1146/23-1. Različice ni potrebno potrjevati s ponovnim odvzemom krvi. *Patogena ali verjetno patogene različice v genu, ki ni neposredno povezan z razlogom napotitve za testiranje in je bila odkrita med analizo rezultatov testiranja. Rezultat je veljaven, ko je potrjen z analizo ponovno odvzetega vzorca.				

Različice z nejasnim kliničnim pomenom - VUS

Dodatne ugotovitve:				
Gen	Različica	Razred	Interpretacija	
MLH1 (LRG_21081)	c.468T>C p.(Phe156=)	heterozigot	3	Neznan vpliv na ogroženost za nastanek raka.
PALB2 (LRG_3081)	c.1622G>C p.(Arg541Thr)	heterozigot	3	Neznan vpliv na ogroženost za nastanek raka.

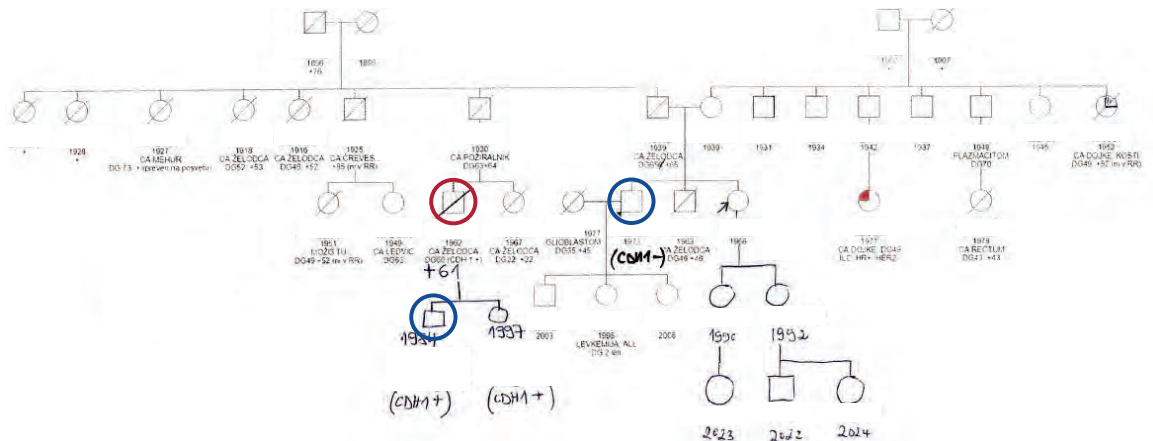
Primer izvida pri preiskovancih z znano patogeno/verjetno patogeno različico v družini

- Uporabljene metode – sekvenciranje po Sangerju, MLPA



Primer izvida pri preiskovancih z znano patogeno/verjetno patogeno različico v družini

Družina s patogeno različico v genu *CDH1*



Primer pozitivnega izvida pri preiskovancih z znano patogeno/verjetno patogeno različico v družini

Rezultati:

Klinično pomembna različica je dokazana.

«Klinično pomembna različica» je definirana kot genetska sprememba, ki je povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka.

Gen	Patogena različica	Razred	Interpretacija
<i>CDH1</i> (LRG_30111)	c.1565+1G>A p.?	heterozigot	5

Obrazložitev:
Patogena različica c.1565+1G>A v genu *CDH1* povzroči napačno izrezovanje eksona in posledično nastanek okrnjenega ali spremenjenega proteina. Nosilci patogenih in verjetno patogenih različic v genu *CDH1* so bolj ogroženi, da zbolijo za difuznim rakom želodca in/ali lobularnim rakom dojk, kot splošna populacija (NCCN, 2023, 2023a).

Rezultat je veljaven, ko je potrjen z analizo ponovno odvzetega vzorca.

Opomba:
Svetujemo vam, da se o rezultatu molekularne genetske preiskave in nadaljnjih priporočilih posvetujete s specialistom klinične genetike, ki bo podal dokončno oceno ogroženosti za nastanek raka. Rezultat testa je lahko pomemben tudi za vaše sorodnike. Vsi sorodniki preiskovanca-ke v prvem kolenu imajo 50 % verjetnost, da so nosilci enake zgoraj navedene patogene različice. Svetujemo jim posvet s specialistom klinične genetike. Obrazložitev različic po razredih je podana na hrbtni strani izvida.

Primer negativnega izvida pri preiskovancih z znano patogeno/verjetno patogeno različico v družini

Rezultati:

Klinično pomembna različica ni dokazana.

«Klinično pomembna različica» je definirana kot genetska sprememba, ki je povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka.

Gen	Patogena različica c.1565+1G>A p.?
<i>CDH1</i> (LRG_30111)	Patogena različica c.1565+1G>A p.?

Obrazložitev:
V družini znana patogena različica c.1565+1G>A p. v genu *CDH1*, povezana s povečano ogroženostjo za nastanek difuznega raka želodca in/ali lobularnega raka dojk, ni dokazana. Preiskovanec-ka zato ni povečano ogrožen/-a za nastanek difuznega raka želodca in lobularnega raka dojk, ki sta posledica preiskovane različice (NCCN, 2023a, 2023b). Rahlo povišana ogroženost za nastanek rakov glede na splošno populacijo ni izključena. Dokončno oceno ogroženosti poda specialist klinične genetike.

Rezultat je veljaven, ko je potrjen z analizo ponovno odvzetega vzorca.

Opomba:
Svetujemo vam, da se o rezultatu molekularne genetske preiskave in nadaljnjih priporočilih posvetujete s specialistom klinične genetike, ki bo podal dokončno oceno ogroženosti za nastanek raka. Rezultat testa je lahko pomemben tudi za vaše sorodnike. Obrazložitev različic po razredih je podana na hrbtni strani izvida.

Primer izvida pri preiskovancih z znano patogeno/verjetno patogeno različico v družini

Sekvenciranje po Sangerju^{a,c} (ABI3500; (Sanger *et al.*, 1977)): ekson 10 (c.1321-(1565+1)) v genu **CDH1** (CDH1-e10 SG VTM)

Predaja izvida v okviru genetskega svetovanja

- Oddelek za onkološko klinično genetiko
- Predaja in interpretacija izvidov bolniku



Opredeljevanje redkih dednih sindromov, ki vključujejo nagnjenost za razvoj raka

Ana Blatnik, Oddelek za onkološko klinično genetiko

» Molekularna diagnostika v onkologiji: 20. letnica ustanovitve
Oddelka za molekularno diagnostiko«, 11.04. 2025

Redke bolezni

- zelo **raznolika skupina bolezni**, kjer se simptomi in znaki lahko tudi pri bolnikih z isto diagnozo močno razlikujejo
- podatkov in strokovnjakov zelo malo, omejene tudi možnosti zdravstvene oskrbe – **bolezni sirote**
- težave kronične, progresivne, degenerativne, **življenje ogrožajoče**
- za te bolezni pogosto **ni zdravil** in zaradi pomanjkanja raziskav je manjša možnost, da jih v prihodnosti razvijejo
- prizadenejo tako posameznika kot družino in širšo družbo

PRIZADENEJO 4 % POPULACIJE (OCENE 3,5 – 5,9 %)

72 % TEH BOLEZNI
JE GENETSKIH

VEČ KOT 7000 RAZLIČNIH
REDKIH BOLEZNI

POJAVNOST MANJ
KOT 1 NA 2000
PREBIVALCEV

7 OD 10 BOLNIKOV OZ. NJIHOVIM
SKRBNIKOV JE POKLICNO MANJ
AKTIVNIH ALI NE-AKTIVNIH
ZARADI LASTNE DIAGNOZE ALI
DIAGNOZE PRI SVOJCU

VEČ KOT 85 % REDKIH BOLEZNI
POJAVNOST MANJ KOT 1/1000000

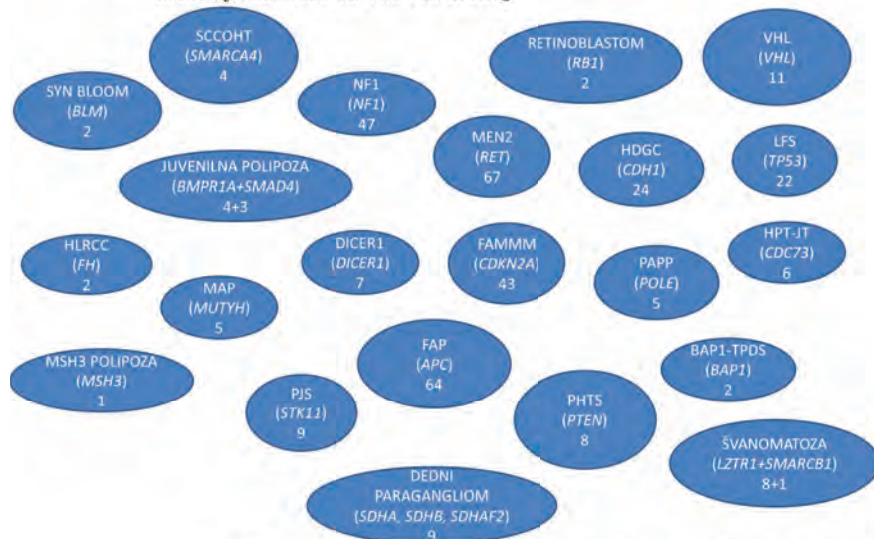
V POVPREČJU 5 LET DO
POSTAVLJENE
DIAGNOZE – 70%
PACIENTOV NA
DIAGNOZO ČAKA VEČ
KOT ENO LETO

75 % TEH BOLEZNI
SE IZRAZI V OTROŠKI
DOBI

3X VEČ BOLNIKOV Z
REDKO BOLEZNIJO
POROČA O DEPRESIJI,
KOT TO VELJA ZA
SPLOŠNO POPULACIJO



Število posameznikov z redko dedno predispozicijo za razvoj raka v obravnavi na OIL do 2023



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

Število posameznikov z redko dedno predispozicijo za razvoj raka v obravnavi na OIL do 2023



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

neurofibromatoza tipa 1

- pojavnost 1/3500-1/2000
- multisistemsko obolenje s polno penetranco, a variabilno ekspresijo
- posledica zarodnih patogenih različic v genu *NF1*
- značilni številni neurofibromi, café-au-lait madeži, aksilarna in ingvinalna pegavost, hamartomi šaranice (Lischevi noduli), kostne nepravilnosti, kognitivne motnje, pogostejše pojavljanje raka dojke in še nekaterih drugih tumorjev (glioma, GIST, feokromocitomi, NET...)
- pričakovana življenjska doba 8-15 let krajša kot v splošni populaciji, predvsem na račun malignomov in vaskulopatij
- v tujini spremljanje praviloma v okviru t.i. "NF1 oddelkov/ambulant"

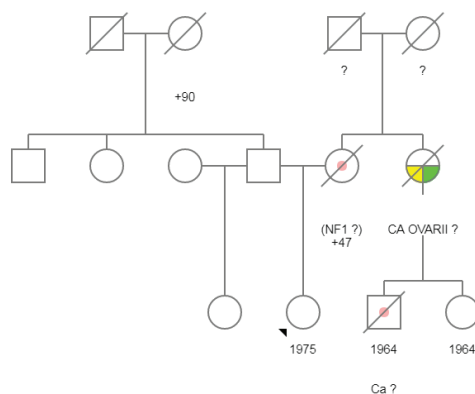
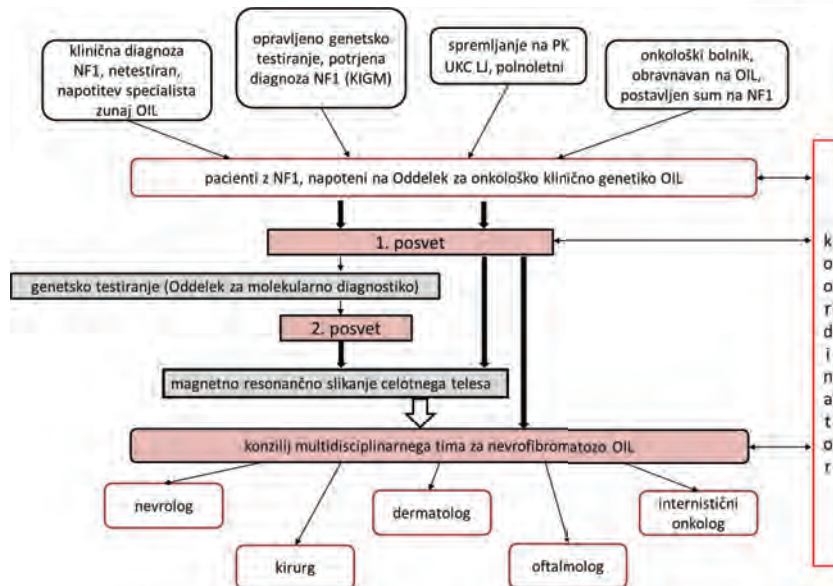
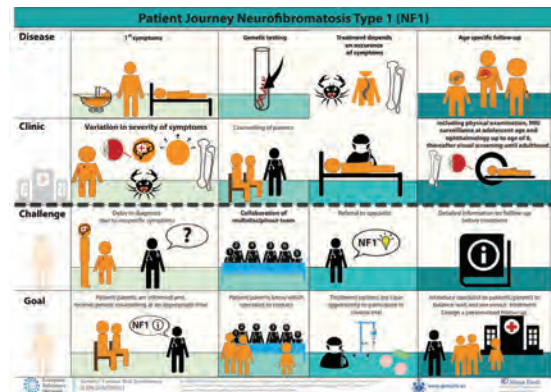
Protokol spremljanja z namenom zgodnjega odkrivanja tumorjev pri posameznikih z NF1

[illegible]

Priporočila za spremljanje

ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1

Charlotte Gordon^{1,2,3}, D. Gareth Rutter^{1,2,3}, Jessica Bianco^{1,2,3}, Pauline F. Broadbent^{1,2,3},
Houlika E. Fearn^{1,2,3}, Srid Erenbruch^{1,2,3}, Hector Salazar^{1,2,3}, Amanda A. Aziz^{1,2,3},
Victor Mosquera^{1,2,3}, Clara Reid^{1,2,3}, Nikkita Peltner^{1,2,3}, Steven Shrivastava^{1,2,3}, Aris Lenzini^{1,2,3},
Esmine Ouedraogo^{1,2,3} 吳 田



 ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelek za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

Two Novel *NF1* Pathogenic Variants Causing the Creation of a New Splice Site in Patients With Neurofibromatosis Type I

Vita Sotnjak-Dragos¹, Ana Blatnik², Gasper Klancar¹, Vida Stegel³, Mateja Krajc⁴,
Olga Blatnik⁵ and Srdjan Novakovic^{1*}

OPEN ACCESS

Edited by

Abdul Fatah Elmaghrabi
Saud University, Saudi Arabia

Reviewed by
 Anonymous Referee
 Anonymous Referee

Department of Microbiology and Immunology, University of California, San Francisco, California 94143-0480

Zhigang University, China

International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, New Delhi, India

Stressmanagement

Journal of Management Education 32(10)

Specialty section

The article was submitted to
Gordon Davidson
on November 14, 2003.

Journal of the American Academy of Nursing

Received: 10 April 2011
Accepted: 17 July 2011
Published: 20 August 2011

Citation
Economic Observer 14, 2000

Journal of Management Inquiry 17(4)
 Copyright © 2008 Sage Publications
 10.1177/1056492608315555
 jmi.sagepub.com

Two Novel MPT Pathogens May Cause the Onset of

1. *Spina 2000* (Petersen 1999)
 2. *Neuroscience* (Petersen 1999)
 3. *Brain* (Petersen 1999)

© 2010 Blackwell Publishing Ltd
Journal of Internal Medicine 267: 103–112

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most common autosomal dominant disorders, according to the estimated prevalence of 1 in 3,500-4,000. In this study, we present 2 cases of NF1 in NF1 patients. Patient 1, carrying NF1 c.1224T>C, which introduces an in-frame 5' donor splice site, was diagnosed with hormone-positive, HER-2-negative breast cancer at the age of 47. She had an atypical presentation of NF1, with few café-au-lait spots and no Lisch nodules. Patient 2, carrying NF1 c.2385T>G, which introduces a premature stop codon, had a typical clinical presentation of NF1: freckles on her tongue in the region of her left metacarpal bones and on her left foot, plexiform neurofibroma in her pelvis, several café-au-lait spots, and 2 Lisch nodules. These 2 cases suggest that the presence of a premature stop codon is presenting two novel variants which were successfully classified based on NGS and mRNA analysis. Based on results of mRNA analysis, both variants were classified as likely pathogenic according to ACMG guidelines, applying evidence categories P3, PM2, and PM4. According to this study, the presence of a premature stop codon in NF1, as well as other genes, is a potential pathogenic variant. This phenomenon has two implications.

INTRODUCTION

Neurofibromatosis type 1 (NF1) (OMIM# 162200) is a disease caused by loss-of-function mutations in the NF1 gene. NF1 is inherited in an autosomal dominant manner with complete penetrance in adulthood. Patients with neurofibromatosis type 1 are at higher risk of developing malignancies, such as breast cancer, gastrointestinal stromal tumors, and malignant peripheral nerve sheath tumors (Trindade 1993). A study based in Finland showed an estimated lifetime cancer risk of 36% in patients who harbor NF1 gene mutation (Ossala et al., 2009). Recent advances in sequencing and screening of NF1 gene have increased the number of detected variants, leading to the increased yield of NF1 diagnosis. As of September 2015, 1,796 NF1 variants were submitted to ClinVar (Landrum et al., 2016), of which 1,394 (4%) were classified as variants of uncertain clinical significance (VUS). Therefore, a big association of NF1 variants

- NF1: c.7395-17T>G
- podedovana po mami!
- RNA analiza – sprememba povzroči insercijo 16 nukleotidov in posledično premik bralnega okvira – p.(Arg2465Serfs*21)
- VUS -> verjetno patogena različica

sindrom Li Fraumeni

- leta 1969 ga opiseta Frederick Li in Joseph Fraumeni
- posledica zarodnih patogenih različic v genu *TP53*
- najpogostejši raki: premenopavzalni rak dojk, osteosarkom, mehkotkivni sarkomi, možganski tumor, adrenokortikalni karcinom (ACC)
- 1/10000-1/3000
- AD dedovanje, a veliko *de novo* različic z negativno družinsko anamnezo!
- večja dovzetnost za škodljive učinke **sevanja** in citotoksičnih snovi
- nekatere različice bolj ogrožajoče od drugih
- v južni Braziliji 90% otrok z ACC nosilcev različice p.Arg337His v genu *TP53*! V tej populaciji - 1/375 nosilec

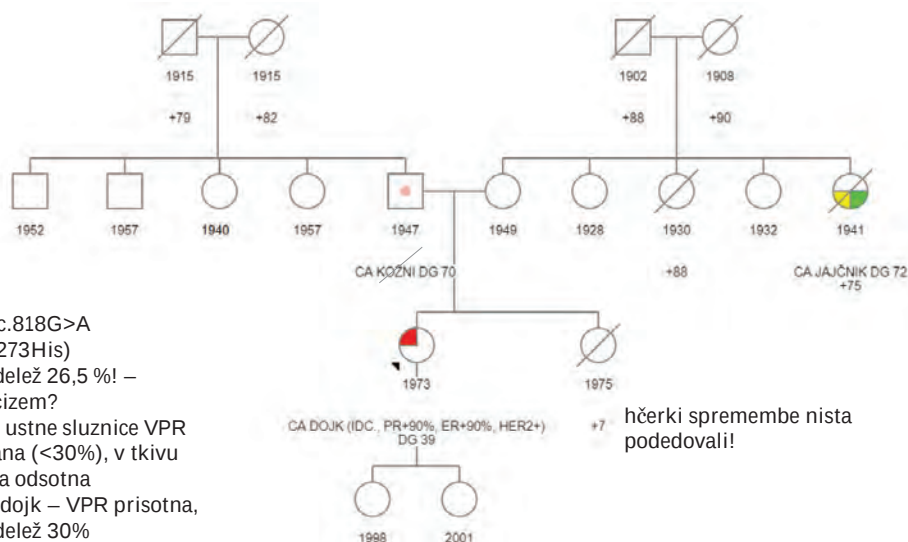
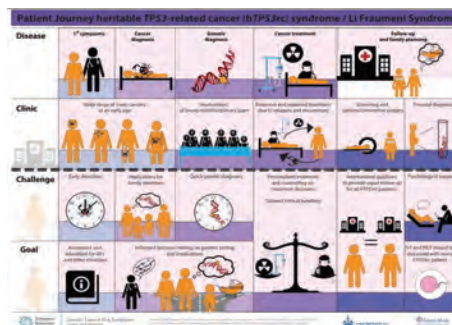
PROTOKOL SPREMLJANJA ZA NOSILCE ZARODNIH PATOGENIH/VERJETNO PATOGENIH RAZLIČIC V GENU *TP53*

Preiskava	Interval	Starost ob začetku spremljanja	Starost ob zaključku spremljanja	Pogoji	Dokazi
Reguliranih spremljanj (klinični pregledi, MRI, CT, PET, ultrazvok, biopsije, citologije, histologije, imunohistokemija, molekularna diagnostika, genotipiranje, itd.)	Vsakih 6 mesecev	Rojstvo	17 let		Zmerno
Magnetnoresonančno slikanje (MRI) celotnega telesa brez kontrasta (gadolovij)	Letno	Rojstvo	18 let		Zmerno
MRI dojk	Letno	Rojstvo	18 let		Moder
MRI močgalnic	Letno	Rojstvo	18 let		Zmerno
Ultrazvočni pregled testisov	Vsakih 6 mesecev	Rojstvo	18 let		Moder
Stetoskopi v ušesu	Vsakih 6 mesecev	Rojstvo	18 let		Sibilo
Kolonoskopija	Vsakih 5 let	18 let			Sibilo

Priporočila za spremljanje

Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes

Thierry Fathoung¹, Svetlana Rajkovic Lagerstedt², Carla Oliveira³, Bita Magerholm⁴, D. Gareth Evans⁵
The European Reference Network GENIUS



- *TP53*: c.818G>A p.(Arg273His)
- alelni delež 26,5 %! – mozaicizem?
- v brisu ustne sluznice VPR dokazana (<30%), v tkivu jajčnika odsotna
- v raku dojk – VPR prisotna, alelni delež 30%

Prikaz primera dednega raka v sklopu sindroma

Asist. dr. Ksenija Strojnik, dr.med.

Oddelek za onkološko klinično genetiko

Onkološki inštitut Ljubljana

Molekularna diagnostika v onkologiji: 20. obletnica ustanovitve Oddelka za molekularno diagnostiko na OIL, 11.4.2025

Predavanje vsebuje še neobjavljene rezultate,
zato predstavitev ni na voljo.

FARMAKOGENETIKA

Petra Škerl

Oddelka za molekularno diagnostiko

Farmakogenetika



- Področje genetike, ki preučuje vpliv dednih (zarodnih) genetskih različic v DNK oziroma **genotipa** na **odziv posameznika na zdravila**, vključno s kemoterapevtiki, z namenom optimizacije učinkovitosti zdravljenja in zmanjšanja tveganja za neželene toksične učinke
- Na podlagi **genotipa** napovemo, kako bo bolnik presnavljal zdravilo in **ocenimo tveganje za toksične učinke** zdravljenja
 - prilagoditev začetnega odmerka zdravila za bolnika
 - bolnik ni primeren za zdravljenje

Farmakogenetske preiskave:

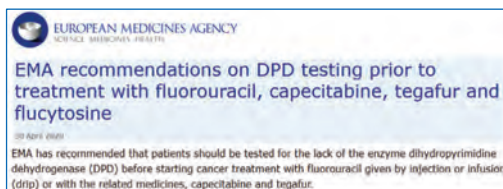
- Določanje genotipa DPYD
- Določanje genotipa UGT1A1

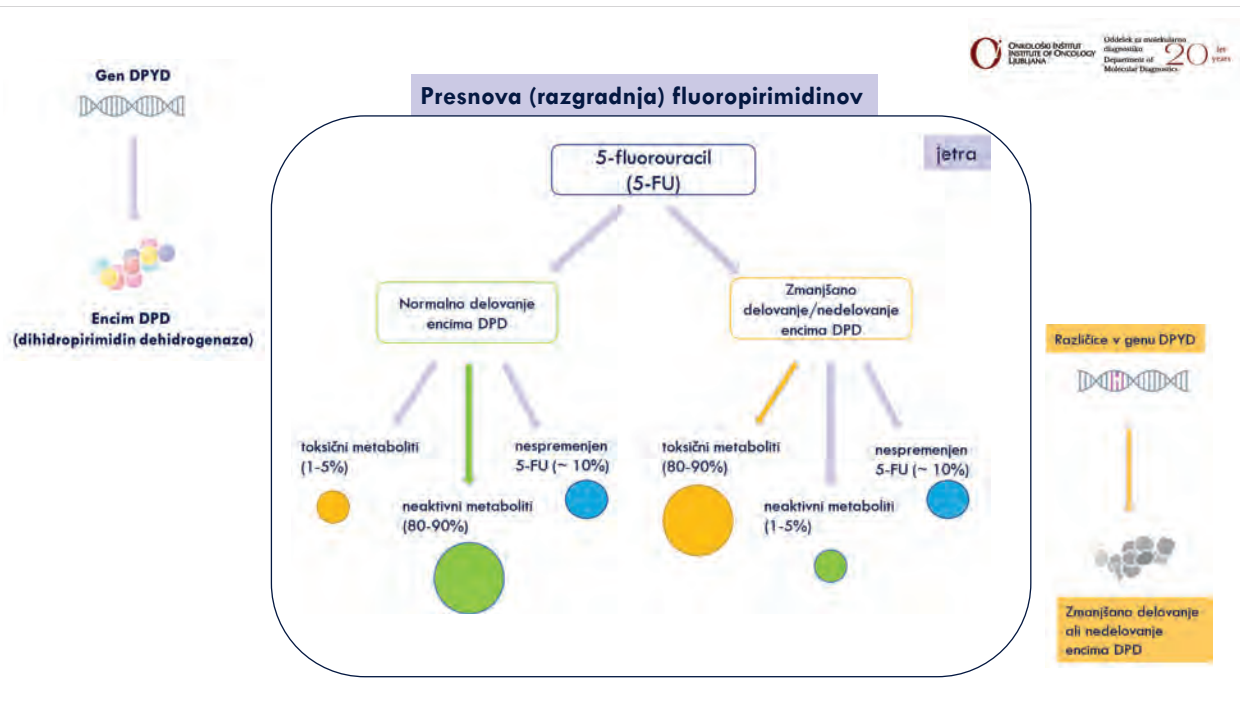


Določanje genotipa DPYD

- Pred uvedbo zdravljenja s **fluoropirimidini** (5-fluorouracil, kapecitabin, tegafur) pri bolnikih z različnimi solidnimi tumorji, kot so rak debelega črevesa in danke, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak požiralnika, rak dojke, rak glave in vratu ter kožni rak.
 - >2.000.000 bolnikov po svetu je zdravljenih s fluoropirimidini
 - 30% bolnikov ima hude toksične učinke (driska, bruhanje, nevtropenija, sindrom roka-noga, mukozitis, mielosupresija)
 - za 1% bolnikov so toksični učinki usodni

Začetek izvajanja preiskave na Oddelku za molekularno diagnostiko:





Priporočila za genetsko testiranje gena DPYD

SPECIAL ARTICLE

DPYD Genotyping Recommendations

A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American College of Medical Genetics and Genomics, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, Pharmacogenomics Knowledgebase, and Pharmacogenetics Variation Consortium

Victory A. Pratt,¹ Larisa H. Cavaliari,² Rakesh L. Edrington,³ Andrea Gaidzik,⁴ Hoda Hachad,⁵ Yuen Z. Li,⁶ Lisa V. Kohn,⁷ Raymond E. Li,⁸ Ann M. Meyer,⁹ Joseph A. Sparano,¹⁰ Amy S. Tarnen,¹¹ Ron H.N. van Schaik,¹² Michele Wittl-Corrao,¹³ and Karen E. Weck¹⁴

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update

Ursula Amstutz,¹ Linda M. Henricks,² Steven M. Offer,³ Julia Barbarino,⁴ Jan H.M. Schellens,^{5,6} Jesse J. Swen,⁷ Teri E. Klein,⁸ Howard L. McLeod,⁹ Kelly E. Caudle,¹⁰ Robert B. Diasio,¹¹ and Matthias Schwab^{10,11,12}

European Journal of Human Genetics (2020) 28:508–517

ARTICLE

Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines

Carin A. T. C. Lunenburg¹, Cathelijne H. van der Wouden², Marga Nijenhuis³, Mandy H. Crommentuijn-van Rhenen⁴, Nienke J. de Boer-Veger⁴, Anne Marie Buunk⁵, Elisa J. F. Houwink⁶, Hans Mulder⁷, Gerard A. Rongen^{8,9}, Ron H. N. van Schaik¹⁰, Jan van der Weide¹¹, Bob Wilffert^{12,13}, Vera H. M. Deneer¹⁴, Jesse J. Swen⁵, Henk-Jan Guchelaar²

All You Need to Know About DPYD Genetic Testing for Patients Treated With Fluorouracil and Capecitabine: A Practitioner-Friendly Guide

Federico Innocenti, MD, PhD¹; Sarah C. Mills, BS¹; Hanna Sanoff, MD, MPH²; Joseph Ciccolini PharmD, PhD³; Heine-Josef Lenz, MD⁴; and Gerard Milano, MD⁵

JCO Oncol Pract 16:793-798. © 2020 by American Society of Clinical Oncology **ASCO**

Določanje genotipa DPYD

- Testiranje zajema določanje štirih klinično pomembnih različic: DPYD*13, *2A, D949V, IVS10

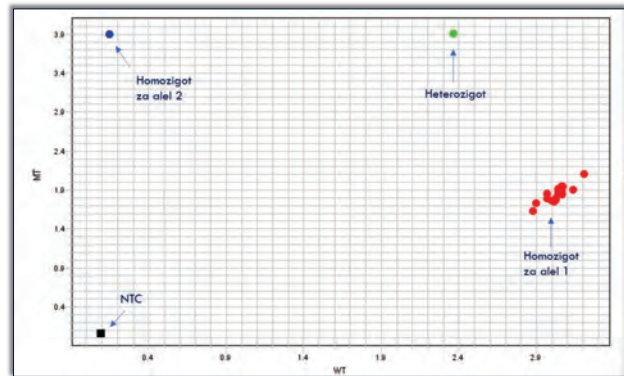
Različica	Funkcionalnost encima DPD	DPYD točke na alel za odštevanje od 2	Končne DPYD točke	
			heterozigot	homozigot
DPYD*2A	c.1905+1G>A p.?	encim ni funkcionalen	1	0
DPYD*13	c.1679T>G p.(Ile560Ser)	encim ni funkcionalen	1	0
DPYD D949V	c.2846A>T p.(Asp949Val)	zmanjšana funkcija encima	0.5	1
DPYD IVS10	c.1129-5923C>G p.?	zmanjšana funkcija encima	0.5	1
WT	normalen genotip	normalna funkcija	0	2

- Ocena primernosti zdravljenja s 5-FU glede na prisotnost klinično pomembnih različic v genu DPYD

Aktivnost presnavljanja 5-fluorouracila (5-FU)	DPYD točke	Priporočilo za doziranje 5-FU
slaba	0	ni primeren za zdravljenje s 5-FU
	0.5	ni primeren za zdravljenje s 5-FU
srednja	1	50% doza 5-FU
	1.5	50% doza 5-FU
dobra	2	100% doza 5-FU

Zmanjšanje začetnega odmerka 5-FU ali zdravljenje s 5-FU ni ustrezno za bolnika

Potek genetskega testiranja gena DPYD



Primer alelna diskriminacije za različico DPYD*2A na aparatu QuantStudio 5 Dx (ThermoFisher Scientific).

Določanje genotipa UGT1A1

- Pred uvedbo zdravljenja z **irinotekanom** pri bolnikih z različnimi solidnimi tumorji, kot so **napreduvali/metastatski rak debelega črevesa in danke, metastatski rak trebušne slinavke, rak pljuč in Ewingov sarkom**
 - 20-50 % bolnikov ima hude toksične učinke (zgodnja in pozna oblika driske, dehidracija in nevtropenija)

NCCN Guidelines Version 1.2025 Colon Cancer

Irinotecan should be used with caution in patients with Gilbert syndrome or elevated serum bilirubin. There is a commercially available test for UGT1A1. Guidelines for use in clinical practice have not been established.

Začetek izvajanja preiskave na Oddelku za molekularno diagnostiko:



Annotation of EMA Label for irinotecan and UGT1A1

Summary

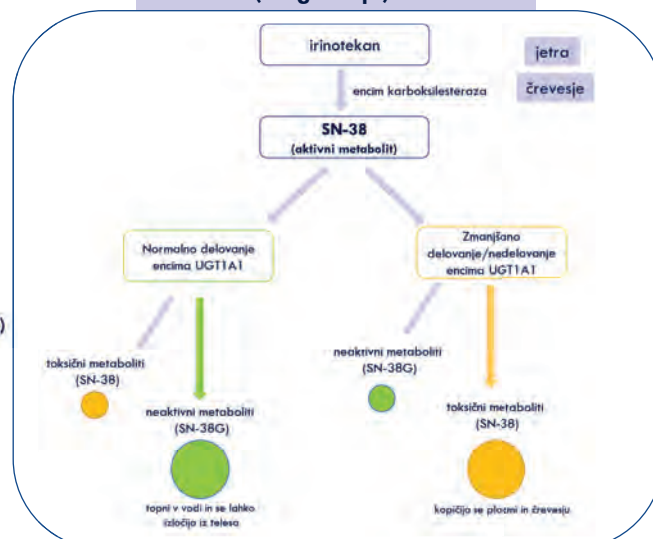
The EMA European Public Assessment Report (EPAR) for irinotecan (ONIVYDE) states that a reduced starting dose of 50 mg/m² should be considered for patients with the UGT1A1*28/*28 genotype, with a dose increase to 70 mg/m² if tolerated in subsequent cycles. Individuals with the UGT1A1*28/*28 genotype are at increased risk for neutropenia.

Prescribing

"A reduced starting dose of ONIVYDE (liposomal irinotecan) of 50 mg/m² should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1*28 allele. A dose increase of ONIVYDE to 70 mg/m² should be considered if tolerated in subsequent cycles."



Presnova (razgradnja) irinotekana



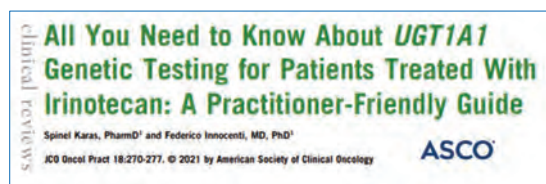
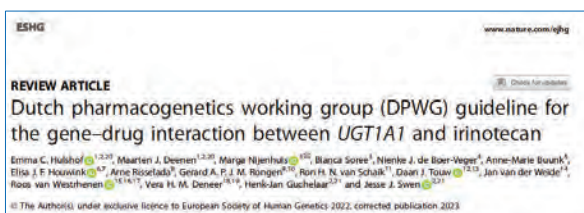
Različice UGT1A1*28, *37, *6



Zmanjšano delovanje encima UGT1A1

- presnova bilirubina - Gilbert sindrom:
 - osebe z UGT1A1*28, UGT1A1*6 in UGT1A1*37 različicami imajo povečano raven nekonjugiranega bilirubina v krvi, kar povzroča blago zlatenico

Priporočila za genetsko testiranje gena UGT1A1



CPIC priporočila trenutno niso na voljo

Določanje genotipa UGT1A1

- Testiranje zajema določanje treh klinično pomembnih različic: UGT1A1*28, *37 in *6

Različica	Funkcionalnost encima UGT1A1	Opombe
UGT1A1*28 (7TA) NM_000463.3:c.-53_-40TA[8]	zmanjšana funkcija encima	najbolj pogosta v evropski populaciji 40% heterozigoti (genotip *1/*28) 10-15% homozigoti (genotip *28/*28)
UGT1A1*37 (8TA) NM_000463.3:c.-53_-40TA[9]	zmanjšana funkcija encima	redka v evropski populaciji (<1%), bolj pogosta v afriški populaciji (5-7%)
UGT1A1*6 # NM_000463.3:c.211G>A p.(Gly71Arg)	zmanjšana funkcija encima	redka v evropski populaciji (<1%), bolj pogosta v azijski populaciji (15-30%)
UGT1A1*36 (5TA) NM_000463.3:c.-53_-40TA[6]	povečana funkcija encima	klinično nepomembna različica
UGT1A1*1 (6TA) NM_000463.3:c.-53_-40TA[7]	normalna funkcija	WT – divji/normalen tip

testiramo po dogovoru z napotnim zdravnikom

Določanje genotipa UGT1A1

- Ocena primernosti zdravljenja z irinotekanom glede na prisotnost klinično pomembnih različic v genu UGT1A1

Aktivnost presnavljanja irinotekana	Genotip UGT1A1	Priporočilo za doziranje irinotekana
Slaba	*28/*28	70% doza irinotekana
	*28/*37	70% doza irinotekana
	*37/*37	70% doza irinotekana
Srednja	*1/*28	100% doza irinotekana
	*28/*36	100% doza irinotekana
	*1/*37	100% doza irinotekana
	*36/*37	100% doza irinotekana
Dobra	*1/*1	100% doza irinotekana
	*1/*36	100% doza irinotekana
	*36/*36	100% doza irinotekana

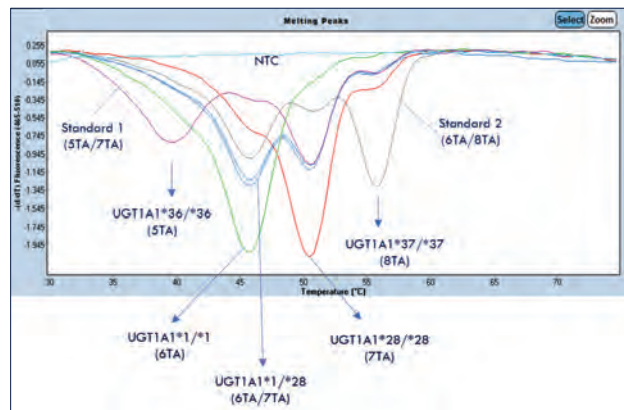
Zmanjšanje začetnega odmerka irinotekana

- homozigoti in sestavljeni heterozigoti

O ONKOLOŠKI INSTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelček za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years



Izvid farmakogenetskih preiskav

[illegible][illegible]

O ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelček za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

[illegible]

EMQN

Certificate of Participation

2024

This is to certify that

Institute of Oncology Ljubljana (Dept. for Molecular Diagnostics)

Participated in 2024 in the following EMQN OC external quality assessment scheme:

Scheme	Genotyping	Interpretation	Clinical	Result
EMQN-02T1A1 (PNA-BLOCKING)	2.00	1.75	2.00	Satisfactory

The laboratory participated in 4 schemes and passed 4 of them. The achieved performance data are given in individual Laboratory Report (LR). When viewing the certificate, you should ensure that 4 schemes are filled.

Key:

- 2.00 (Satisfactory)
- 1.75 (Good)
- Poor performance

NR (No Result Submitted) **NR** (No Result From Scheme)

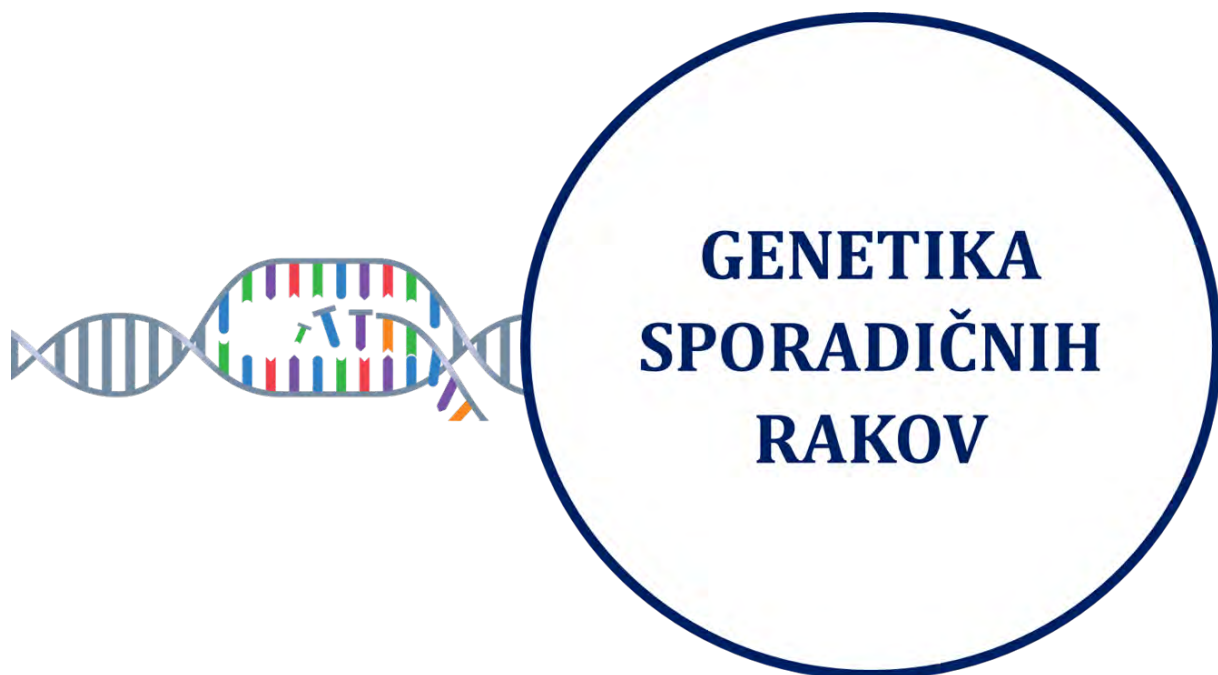
Signed by:  

Prof. David Eglton
Chair of EMB

Dr. Simon Eglton
Managing Director

<https://www.emqn.org/en/external-quality-assessment-schemes-for-genomic-diagnoses/testing-approach/>

- Namen farmakogenetskih preiskav je prepoznati bolnike, pri katerih genetski profil (genotip) kaže povečano tveganje za toksične učinke zdravljenja. Na podlagi rezultatov genetskega testiranja se lahko prilagodi začetni odmerek zdravila ali se oceni, da je določeno zdravljenje za posameznika neustrezno.
- Genetsko testiranje genov *DPYD* in *UGT1A1* izvajamo v skladu z veljavnimi mednarodnimi in nacionalnimi smernicami za farmakogenetsko obravnavo onkoloških bolnikov.
- Vsem slovenskim onkološkim bolnikom, pri katerih je predvideno zdravljenje s fluoropirimidini in/ali irinotekanom, je pred uvedbo zdravljenja zagotovljena sodobna molekularna diagnostika, ki vključuje farmakogenetsko testiranje klinično pomembnih različic v genih *DPYD* in *UGT1A1*.



Vloga molekularne diagnostike pri limfomih

B. Jezeršek Novaković, B. Grčar Kuzmanov, G. Gašljević

Molekularna diagnostika v onkologiji

OIL 11.4.2025

Hematopathology has always been at the forefront in using molecular studies as tools for scientific progress and diagnostic advances. From the very beginning, molecular findings such as the identification of recurrent translocations or detection of clonality have shaped both our understanding of lymphoma and their classification.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008; 112:4384–4399.

Uvod

Limfoidne neoplazme so zelo heterogena skupina novotvorb, ki glede na klasifikacijo WHO (WHO HAEM5) iz leta 2022 vključuje 79 entitet novotvorb celic B in 35 entitet novotvorb celic T in NK, poleg tega pa še 4 entitete klasičnega Hodgkinovega limfoma in 6 entitet potransplantacijskih limfoproliferativnih bolezni.

Naštete entitete niso dokončno genetsko opredeljene, pri nekaterih pa že poznamo določene alteracije, ki so vključene v njihov nastanek in določajo njihov potek ter vplivajo na odgovor na zdravljenje.

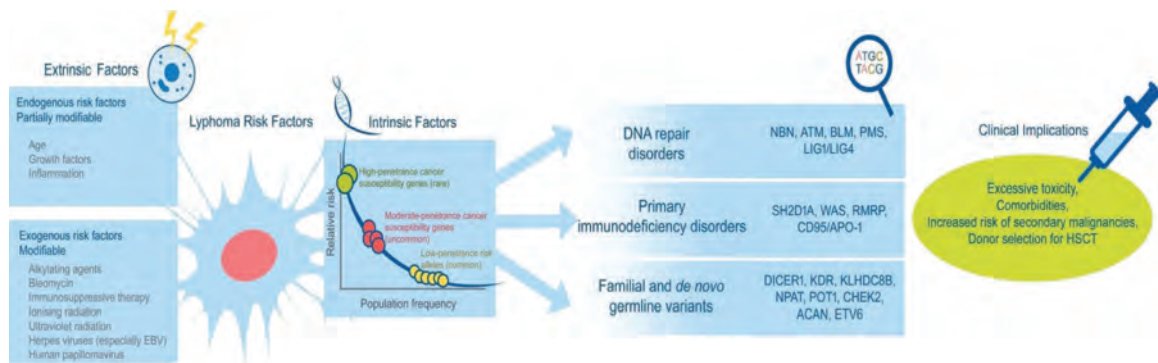
Uvod

Molekularna diagnostika v onkologiji večinoma pomeni uporabo metod za določanje sprememb v DNK in/ali RNK.

Genetske spremembe, ki jih opredeljujemo z metodami molekularne diagnostike, nam lahko služijo za različne namene:

1. oceno tveganja, da oseba zboli za rakom,
2. natančnejšo opredelitev tumorjev,
3. oceno prognoze bolezni,
4. napoved odgovora na zdravljenje,
5. napoved presnavljanja zdravil,
6. spremljanje odgovora na zdravljenje,
7. zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni.

Ocena tveganja, da oseba zboli za rakom



Povzeto po Bartosz Szmyd Mutation Research/Reviews in Mutation Research 2021

Natančnejša opredelitev tumorjev

Disease entity	Genetic alterations	Diagnostic and clinical relevance
Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma	IGHV mutational status Del(11q), +12, del(13q), del(17p) TP53 mutation NOTCH1, SF3B1, BIRC, ATM, RGS19-21 ^{del} , FBXW7, XPO1 BTK, PLCG2, BCL2 MYD88 ^{C268Y, L265P} CXCR4 mutation	required, prognostic prognostic required, before therapy initiation prognostic recommended for targeted therapy Required, diagnostic Required, predictive
Lymphoplasmacytic lymphoma		
Marginal zone lymphoma		
- Extranodal	MAF3, BCL10, FOXO1 rearrangements, mutations in TNFAIP3 (nodal MZL) and FAS (cutaneous MZL-PL)	Diagnostic, support diagnosis
- Splenic	del(7q) KLF2, NOTCH2, TNFAIP3, TP53	Diagnostic, in difficult cases
- Nodal	KLF2, NOTCH2, TP53, BCL2, KMT2D	Diagnostic, in difficult cases
Follicular lymphoma	t(14;18)(q32;q21), IGH-BCL2 CREBBP, KMT2D, EZH2, MEK2B, BRAC, TNFRSF14, EP300	Diagnostic Diagnostic, predictive (Tasemetostat)
- BCL2-R neg. CD23+ FCL	STAT6, CREBBP, SOCS1, TNFRSF14	Diagnostic, in difficult cases
- Pediatric-type FL	No t(14;18) TNFRSF14, MAP2K1, BCL6	Diagnostic, in difficult cases
Mantle cell lymphoma	t(11;14)(q13;q32), CCND1-IGH TP53, ATM, BIRC2, KMT2D, NOTCH1/2 CCND2-R, CCND3-R	Diagnostic diagnostic by FISH or qRT-PCR
- cyclinD1-MCL	BRAP ^{mut}	Diagnostic, for confirmation in difficult cases
Hairy cell leukemia	MAP2K1 mutations (subset)	Diagnostic, separation from HCL
HCL with RMRB-34 and HCL	CCND family translocations: - t(12;14) CCND1-IGH - t(12;14) CCND2-IGH - t(12;14) CCND3-IGH MAP family translocations: - t(14;16) IGH-MAF - t(14;20) IGH-MAF NSD2 translocation - t(14;14) NSD2-IGH Hyperdiploidy t(4;11)(p12;p11), RAS, TP53 mutations, del(13), del(17p)	Diagnostic, required for subtyping, prognosis and risk stratification prognostic

FCL, follicle center lymphoma; FL, follicular lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; HCL, hairy cell leukemia; HCL-34, hairy cell leukemia variant; qRT-PCR, quantitative reverse transcription PCR

Povzeto po Falko Fend Virchows Archiv 2024

Natančnejša opredelitev tumorjev

Table 2 Genetic findings and biomarkers with potential relevance in aggressive / large B-cell lymphomas

Disease entity	Genetic alterations and biomarkers	Diagnostic and clinical relevance
DLBCL, NOS - germinal center B-cell type (GCB) - activated B-cell type (ABC)	"Cell of origin" by immunohistochemistry or GEP, no "double hit" by FISH Molecular subtypes by mutation profiling	Diagnostic, required for subtyping and separation from HGBL Panel sequencing, LymphGen algorithm (87, 114) or similar; prognostic and in part predictive EBER1 ISH, diagnostic
EBV+ DLBCL, NOS High-grade BCL - with <i>MYC</i> and <i>BCL2-R</i> - with <i>MYC</i> and <i>BCL6-R</i> - NOS Burkitt lymphoma	EBV association <i>MYC-R</i> and <i>BCL2-R</i> - <i>CREBBP</i> , <i>BCL2</i> , <i>KMT2D</i> , <i>EZH2</i> mutations <i>MYC-R</i> and <i>BCL6-R</i> - Heterogeneous mutations <i>MYC-R</i> in subset <i>MYC-R</i> with <i>IGH</i> , <i>IGK</i> or <i>IGL</i> genes - <i>ID1</i> , <i>TCP1</i> , <i>DUX4</i> , <i>CCND3</i> , <i>GNA13</i> , <i>TP53</i> - EBV association +/- <i>14q23.2-q23.3</i> pair 11qter loss (including <i>ETS1</i> and <i>FLT1</i>) <i>GNA13</i> , <i>DUX4</i> , <i>BTG2</i> mutations <i>IRF4-R</i> and/or <i>IRF4</i> mutations	Diagnostic, required (FISH) Diagnostic, required (FISH) Diagnosis of exclusion Diagnostic Optional, for difficult cases; <i>TP53</i> mutations prognostic Desirable Diagnostic, required (FISH, array CGH or similar) Diagnostic, required; <i>IRF4</i> mutations in cases with cryptic translocation

HGBL, high-grade B-cell lymphoma; ISH, in situ hybridization; FISH, fluorescence in situ hybridization

*not considered an aggressive lymphoma by ICC

Povzeto po Falko Fend Virchows Archiv 2024

Natančnejša opredelitev tumorjev

Table 3 Genetic findings and biomarkers with potential relevance in nodal T-cell lymphomas

Disease entity	Genetic alterations and biomarkers	Diagnostic and clinical relevance
ALCL, ALK positive	<i>ALK-R</i> (FISH) ALIS (IHC) CD30 (IHC) <i>NOTCH1</i> mutations	Diagnostic, not required, prognosis better than ALCL ALK-negative Required for diagnosis, therapeutic target Required for diagnosis, therapeutic target Potential therapeutic target
ALCL, ALK negative	CD30 (IHC) <i>DUSP22-R</i> (FISH) <i>TP63-R</i> (FISH) <i>JAK1</i> , <i>JAK3</i> , <i>STAT3</i> and <i>MSC</i> mutations Rearrangements in <i>JAK2</i> , <i>TYK2</i> , <i>ROS1</i> , <i>ERK</i> <i>TP53</i> and <i>PRDM1</i> deletions Truncating <i>ERBB4</i>	Diagnostic, required Diagnostic, recommended, prognosis mostly favorable prognosis Prognostically relevant, poor outcome, not required for diagnosis JAK-STAT pathway alterations, potential therapeutic target JAK2-R associated with anaplastic morphology Associated with poor prognosis Potential therapeutic target
TFH lymphoma	TFH markers (IHC): CD279PD1, ICOS, CXCL13, CD10, BCL6 Mutations in <i>RHOA</i> ^{G17V} and <i>IDH2</i> ^{R172} Mutations in <i>TET2</i> and <i>DNMT3A</i> ICOS: CD28, <i>ITK-SYK</i> , <i>VAV1</i> fusion	Diagnostic, required Support diagnosis, recommended in difficult cases Indicate underlying clonal hematopoiesis, important for pathogenesis Support diagnosis, <i>ITK-SYK</i> mostly in follicular type
PTCL, NOS	GEP: two subgroups: PTCL-TBX21, low genomic complexity PTCL-GATA3, high genomic complexity	Not incorporated into clinical practice TBX21 and/or CXCR3 positive (IHC) <i>TET2</i> , <i>TET2</i> and <i>DNMT3A</i> mutations, favorable outcome. Cytotoxic T-cell lymphoma cluster in this group GATA3 and/or CCR4 positive (IHC) <i>TP53</i> , <i>PRDM1</i> , <i>STAT3</i> and <i>MYC</i> alterations, poor outcome
Primary nodal EBV+ T- and NK-cell lymphoma	Low genomic instability PD-L1 upregulation Downregulation of EBV mRNAs <i>TET2</i> , <i>PBX1</i> , <i>DUX4</i> and <i>STAT3</i> mutations <i>14q11.2</i> loss	New provisional entity; affects mainly elderly and immunocompromised patients. Dismal prognosis

ALCL, anaplastic large T-cell lymphoma; TFH, follicular helper T-cell; PTCL, NOS, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; IHC, immunohistochemistry; FISH, fluorescence in situ hybridization; R, rearrangement; GEP, gene expression profiling

Povzeto po Falko Fend Virchows Archiv 2024

Natančnejša opredelitev tumorjev

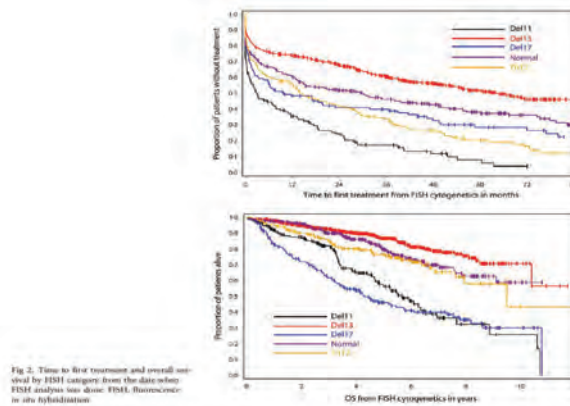
Table 4 Genetic findings and biomarkers with potential relevance in extranodal and leukemia/disseminated T- and NK-cell lymphomas

Disease entity	Genetic alterations and biomarkers	Clinical relevance
Extranodal associated T-cell lymphoma (EATL)	<i>JAK1</i> , <i>STAT3</i> , <i>TNFAIP3</i> , <i>KMT2D</i> , <i>TET2</i> mutations	Mutational pattern supports diagnosis over MBTL These genetic alterations are shared with BCD-IL, considered a precursor lesion to EATL <i>SETD2</i> alterations co-occurred often with <i>STAT3B</i> and <i>JAK3</i> . Mutational pattern supports diagnosis over EATL Absence of expression good surrogate marker of <i>SETD2</i> inactivation
Monoepithelial epithelioid intestinal T-cell lymphoma (MBITL)	<i>SETD2</i> alterations, <i>STAT3B</i> , <i>JAK3</i> , <i>GNA12</i> , <i>TP53</i> and <i>MYC</i> mutations H3K36me3 (IHC)	<i>SETD2</i> alterations co-occurred with mutations in other chromatin modifier genes Mutational pattern supports diagnosis over T-ALL
Hepatoplastic T-cell lymphoma	<i>14q11.2</i> loss, <i>STAT3B</i> , <i>STAT3</i> (rare), <i>SETD2</i> , <i>PDN3</i> , <i>TET2</i> , <i>SMARCA2</i> mutations	<i>SETD2</i> alterations co-occurred with mutations in other chromatin modifier genes Mutational pattern supports diagnosis over T-ALL
T-cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGL)	<i>STAT3</i> and <i>STAT3B</i> (rare) mutations <i>STAT3</i> ^{Y340} <i>STAT3</i> ^{Y340} <i>STAT3</i> mutations co-occur with <i>KMT2D</i> and <i>SETD2</i>	<i>STAT3B</i> mutations mainly associated with indolent CD4+ T-LGL and a subgroup of CD8+ aggressive T-LGL Associated with lower ANC values Associated with lower HGB values Important for pathogenesis
T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL)	<i>TCL1</i> alterations (FISH) <i>14q11.2</i> loss (14q11.2) (14q11.2) (14q11.2) <i>MYC</i> (14q11.2) (14q11.2) (14q11.2) <i>STAT3B</i> , <i>JAK3</i> , and <i>JAK3</i> mutations	Diagnostic, in most cases not required <i>TCL1</i> (IHC) diagnostic, required IAK-STAT pathway activation, important for pathogenesis
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	<i>HAIK2</i> germline mutation <i>HAIK2</i> ^{Y340} <i>HAIK2</i> ^{Y340}	Younger patients (<30 years), often associated with HLH and worse prognosis East Asia, Polynesian ancestry European population
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	<i>Debbp</i> , <i>STAT3</i> , <i>TP53</i> , <i>DUX4</i> , <i>BCOR</i> , <i>TET2</i> mutations	IAK-STAT pathway activation, important for pathogenesis
Aggressive NK-cell leukemia	<i>EBER1</i> ISH <i>Debbp</i> , <i>STAT3</i> , <i>TP53</i> , <i>DUX4</i> , <i>BCOR</i> , <i>TET2</i> mutations <i>EBER1</i> ISH	Diagnostic, required IAK-STAT pathway activation, important for pathogenesis Diagnostic, required

BCD-IL, refractory cutaneous disease type II; FISH, fluorescence in situ hybridization; IHC, immunohistochemistry; ANC, absolute neutrophil count; HGB, hemoglobin; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; EBER, Epstein-Barr virus encoded small RNA; ISH, in situ hybridization

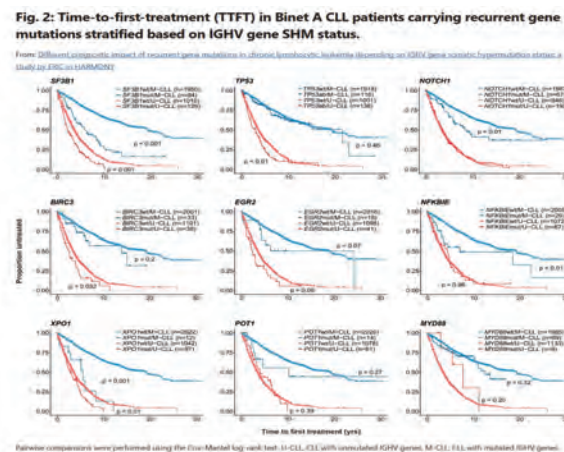
Povzeto po Falko Fend Virchows Archiv 2024

Ocena prognoze bolezni in napoved odgovora



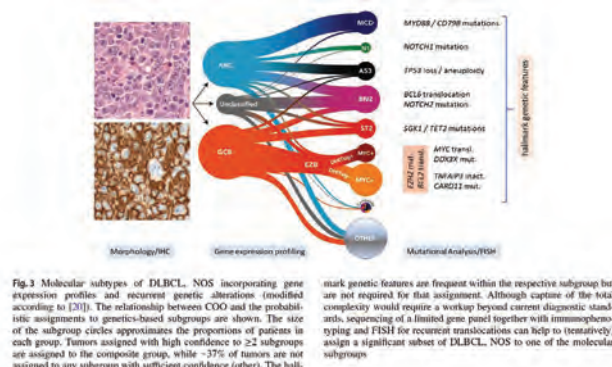
Povzeto po Daniel L VanDyke British Journal of Haematology 2015

Ocena prognoze bolezni in napoved odgovora



Povzeto po Larry Mansouri Leukemia 2023

Ocena prognoze bolezni in napoved odgovora



Povzeto po Falko Fend Virchows Archiv 2024

Ocena prognoze bolezni in napoved odgovora

Molecular classification				
Wright	Schmitz	Lacy	Chapuy	Genetic alteration (% prevalence ^a)
BN2	BN2	NOTCH2	C1	<i>BCL6</i> (72.8%), <i>NOTCH2</i> (41.8%), <i>TNFAIP3</i> (51.6%), <i>DTX1</i> (50.0%), <i>CD70</i> (41.3%), <i>BCL10</i> (39.6%), <i>UBE2A</i> (30.4%), <i>TMEM30A</i> (26.7%), <i>KLF2</i> (21.7%), <i>SPEN</i> (21.7%)
A53	—	—	C2	<i>TP53</i> (86.8%), <i>B2M</i> (34.2), <i>TP53BP1</i> (27.0%), <i>CNNY3</i> (23.7%), <i>ING1</i> (15.8%), <i>NFKBIZ</i> (15.8%), <i>TP73</i> (13.2%)
EZB-MYC+ EZB-MYC-	EZB	BCL2	C3	<i>BCL2</i> (68.4%), <i>EZH2</i> (44.7%), <i>TNFRSF14</i> (66.2%), <i>KMT2D</i> (53.9%), <i>CREBBP</i> (52.7%), <i>REL</i> (34.3%), <i>FAS</i> (30.1%), <i>IRF8</i> (28.9%), <i>EP300</i> (27.8%), <i>MEF2B</i> (26.3%), <i>CHITA</i> (25.0%), <i>ARID1A</i> (22.9%), <i>GNAI3</i> (22.5%), <i>STAT6</i> (21.1%), <i>PTEN</i> (20.0%)
ST2	—	TET2/SGK1 SOCS1/SGK1	C4	<i>TET2</i> (48.1%), <i>DUSP2</i> (44.4%), <i>ZFP36L1</i> (40.7%), <i>ACTG1</i> (37.0%), <i>SGK1</i> (37.0%), <i>ITPKB</i> (33.3%), <i>NFKBIA</i> (33.3%), <i>EIF4A2</i> (29.6%), <i>JUNB</i> (29.6%), <i>STAT3</i> (29.6%), <i>BCL2L1</i> (25.9%), <i>CD83</i> (25.9%), <i>DDX3X</i> (25.9%), <i>SOCS1</i> (25.9%), <i>CD83</i> (25.9%), <i>P2RY8</i> (22.2%), <i>RFTN1</i> (22.2%)
MCD	MCD	MYD88	C5	<i>MYD88</i> (66.2%), <i>CD79B</i> (50.0%), <i>PIM1</i> (92.5%), <i>HLA-B</i> (73.8%), <i>BTG1</i> (70.0%), <i>CDKN2A</i> (62.0%), <i>ETV6</i> (55.0%), <i>SPIB</i> (51.9%), <i>OSBPL10</i> (51.2%), <i>TOX</i> (48.1%), <i>BCL2</i> (48.1%), <i>BTG2</i> (43.8%), <i>MPEG1</i> (43.8%), <i>HLA-A</i> (43.0%), <i>HLA-C</i> (42.5%), <i>SETD1B</i> (41.8%), <i>KLHL14</i> (41.2%), <i>TBL1XR1</i> (35.0%), <i>GRHRP</i> (33.8%), <i>PRDM1</i> (32.5%), <i>CD58</i> (31.6%), <i>TAP1</i> (26.6%), <i>PIM2</i> (25.0%), <i>FOXC1</i> (21.2%), <i>IRF4</i> (20.0%)
NI	NI	—	—	<i>NOTCH1</i> (100%), <i>IRF2BP2</i> (43.8%), <i>ID3</i> (25.0%), <i>BCOR</i> (25.0%), <i>EPB41</i> (18.8%), <i>IKBKB</i> (18.8%), <i>ALDH1A1</i> (18.8%)

Povzeto po Gaelen Shimkus Frontiers in Molecular Biosciences 2023

Ocena prognoze bolezni in napoved odgovora

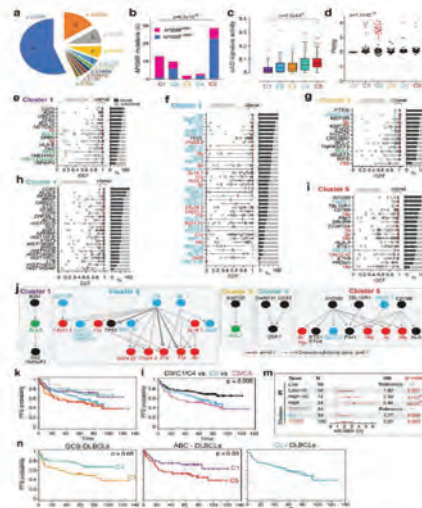


Figure 6. Type and incidence of *MYD88* mutations, cAID mutational signature activity, inferred timing of genetic drivers and outcome association of DLBCL clusters.

Povzeto po Björn Chapuy Nature Medicine 2018

Napoved presnavljanja zdravil

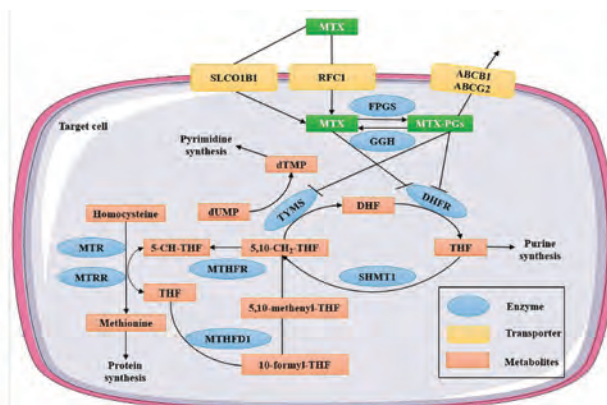


FIGURE 1
MTX intracellular folate metabolic pathway. MTX enters the cell through active transport mediated by RFC1 or SLC01B1. After entering the cell, MTX is transformed into MTX-PCs under the action of FPGS. MTX-PCs is the sequential addition of multiple glutamate residues to the γ-carboxyl group of folate and MTX to ensure effective intracellular retention. At the same time, GGH converts MTX-PCs back to MTX. Subsequently, glutamate-free MTX was exported from the cell with the participation of members of the ATP-binding cassette superfamily (ABCB1 and ABCG2). The main targets of MTX and MTX-PCs are DHFR, TYMS and several other enzymes involved in purine synthesis. MTX—methotrexate; MTX-PCs—MTX polyglutamates; RFC1—reduced folate carrier 1; SLC01B1—soluble carrier organic anion transporter family member 1B1; ABCB1—ATP-binding cassette subfamily B member 1; ABCG2—ATP-binding cassette subfamily G member 2; FPGS—folylpolyglutamate synthetase; GGH—gamma-glutamyl hydrolase; DHFR—dihydrofolate reductase; TYMS—thymidylate synthetase; MTHFR—methylenetetrahydrofolate reductase; MTHFDL—methylenetetrahydrofolate dehydrogenase; MTHS—methylenetetrahydrofolate homocysteine methyltransferase; MTHFD1—5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase; SHMT1—serine hydroxymethyltransferase 1; THF—tetrahydrofolate; dUMP—deoxyuridine monophosphate; and dTMP—deoxythymidine monophosphate.

Povzeto po Meng Xu Frontiers in Oncology 2022

Napoved presnavljanja zdravil

TABLE 1. Gene polymorphisms and their correlation with MTX plasma levels and MTX-induced toxicities.

SNP	Variant (genotype)	Toxicity	MTX plasma concentration	MTX clearance	References
<i>RFC1</i> rs101266	G>A	—	—	—	Chen et al., (2012); Rossi-Yoshi et al., (2016)
	AA	↑ Bone marrow toxicity			Grigori et al., (2010)
	GG	↑ Liver toxicity			Grigori et al., (2010)
<i>RFC1</i> rs238959	TT	↑ Mucositis			Kozak et al., (2017)
<i>SLCO1B1</i> rs1045079	CC	↑	↑	↓	Lopez-Lopez et al., (2011); Li et al., (2013)
<i>SLCO1B1</i> rs4149081	AA	↑	↑	↓	Lopez-Lopez et al., (2011); Li et al., (2013)
<i>SLCO1B1</i> rs414908	T>C	—	—	↓	Ramsey et al., 2013; Ramsey et al., 2015
<i>SLCO1B1</i> rs238263	A>G	—	—	↑	Schulte et al., (2013)
<i>ABCG2</i> rs123503	T>C	↓ Myelosuppression			Zatsepin-Tarant et al., (2015); Wojnackiewicz et al., (2015)
<i>ABCG2</i> rs194042	C>T	—	↑/—		Imanelli et al., (2020); Witkowska et al., (2015)
	CT	—			Imanelli et al., (2020)
	TT	—			Imanelli et al., (2020)
<i>ABCG2</i> rs2231142	C>A	—	↑/—		Imanelli et al., (2020); El Moudhary et al., (2014)
<i>PCGS</i> rs154405	G>A	—			Lin et al., (2013)
	AA	—	↑		Huang et al., (2014)
	GG	—	↓		Wang et al., (2014)
<i>GRI1</i> rs750140	CC	—	↑		Wang et al., (2014)
<i>AT101R</i> rs101133	C>T	↑ Hepatic and gastrointestinal toxicity			Zhao et al., (2016); Savij et al., (2012); Campbell et al., (2014)
	TT	↑ Hematopoietic toxicity			Imanelli et al., (2020); Han et al., (2021)
<i>AT101R</i> rs101133	A>C	↓ Skin toxicity			Campbell et al., (2014)
	AC	↓ Hematopoietic toxicity			Chen et al., (2012); Campbell et al., (2014)
	CC	↓ Hepatotoxicity			Chen et al., (2012); Chen et al., (2014)
<i>AT101R</i> rs226225	G>A	↓ Hepatotoxicity			Chen et al., (2012); Chen et al., (2014)
<i>AB101R</i> rs404002	C>T	↑ Hepatotoxicity			Chen et al., (2014); Wang et al., (2010)

↑, increase; ↓, decrease; —, no correlation.

Povzeto po Meng Xu Frontiers of Oncology 2022

Spremljanje odgovora na zdravljenje in zgodnje odkrivanje ponovitve

Uporaba tekočinskih biopsij in vzorcev kostnega mozga

Table 2. Non-invasive molecular methods for NHLs.

Method	Possible Clinical Implications	Disadvantages
Circulating-tumor-DNA-based		
1. CAPF sequencing;		1. Not commercially available;
2. Ig-HTS;		2. Only suitable for MRD;
3. Whole-genome sequencing;		3. Low cost and time effectiveness, not suitable for MRD;
4. Digital PCR;		4. Low throughput, depends on hotspots;
5. SNV and CNV.		5. Lower sensitivity.
Circulating-tumor-cells-based	Diagnosis, risk stratification, follow-up (MRD and response to treatment) and directing therapy	Limited sensitivity for non-leukemic NHLs
Micro-RNA	Diagnosis, risk stratification, follow-up (MRD and response to treatment) and directing therapy, possibly as a therapeutic approach	Not yet clinically established
Exosomes	Diagnosis, follow-up, directing therapy and possibly as a therapeutic approach	Limitations of technique: difficulties in isolating exosomes. Not yet clinically established
Detection of viral cell-free DNA	Follow up (MRD and response to treatment)	Available for a limited number of NHLs

CAPF—Cancer Personalized Profiling; Ig-HTS—immunoglobulin high-throughput sequencing; PCR—polymerase chain reaction; SNV—single-nucleotide variation; CNV—copy number variation; MRD—minimal residual disease; and NHL—non-Hodgkin lymphoma.

Povzeto po Igor Age Kos Diagnostics 2021

Prikaz primera, kjer so izvidi histološke preiskave
nujni za morfološko opredelitev bolezni ter
izvidi molekularne diagnostike nujni za
opredelitev prognostičnih in prediktivnih
dejavnikov

Moški, rojen 1966

- 2016 zbolel za KLL s prizadetostjo bezgavk v trebuhu
- Opazovanje do maja 2019, ko se je pojavila povišana temperatura do 39°C
- Reaktivacija EBV okužbe, respiracijska insuficienca, traheotomija – 1 cikel EPOCH (UKC LJ)
- CT – povečane bezgavke v prsnem košu in trebuhu, infiltrati v jetrih in pljučih
- Citološke preiskave (periferne bezgavke in ascitesa) – KLL
- Histologija DIB jeter- transformacija KLL v klasični Hodgkinov limfom – R-ABVD (OIL)

- Molekularna preiskava periferne krvi –
 - nemutiran status IGHV (prognostično slabši napovednik oz. krajše preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnikih zdravljenih s kemoimunoterapijo),
 - ni mutacij v eksonih 2-11 TP53,
 - FISH KLL ne pokaže del11q, del13q, del17p ali trisomije12
- Zdravljen ob progresu KLL z Ibrutinibom (Imbruvica)
- Zaradi ↑št. limfocitov po dveh letih zamenjava z Akalabrutinibom, po prehodnem izboljšanju, ponovno progres, dodan še Venetoklaks
- Na zadnji kontroli regres bolezni
- Ponovna molekularna preiskava iz tkiva bezgavke retroperitonealno, ki morfološko in imunofenotipsko pokaže infiltracijo s KLL, sedaj pokaže mutacije genov BTK (zaradi česar je prisotna zmanjšana občutljivost na zaviralce BTK), SF3B1 ter TP53 (pridobljena mutacija med terapijo – biomarker, ki napoveduje rezistenco na kemoimunoterapijo)

Zaključek

Napredek v molekularni diagnostiki ni omogočil samo ekspanzije znanja o nastanku posameznih tipov limfomov, temveč ponuja tudi nova orodja za vsakodnevno klinično prakso na področju diagnostike, ocene prognoze in napovedi odgovora na zdravljenje, opredelitve tarč, neodzivnosti na zdravljenje in spremljanja odgovora na zdravljenje oziroma dinamike bolezni.

Številne molekularne metode so sicer še vedno omejene na raziskovalni nivo, vendar lahko z zniževanjem cene in izboljšanjem dostopnosti pričakujemo, da bodo nove metode pomembno vplivale na klinično obravnavo bolnikov z limfomi.

Testiranje molekularno-genetskih označevalcev pri limfomih

Ira Koković

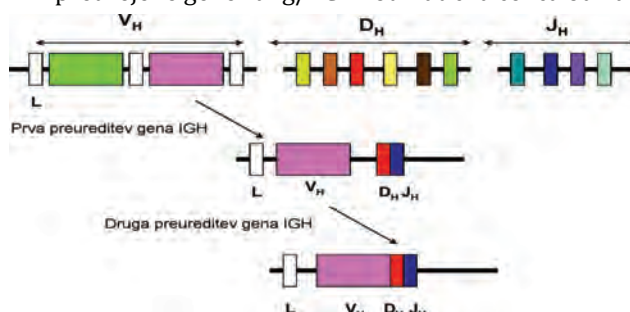
Oddelek za molekularno diagnostiko

Uvod

- Testiranje molekularno-genetskih označevalcev pri limfomih je sestavni del sodobne diagnostike limfoproliferativnih bolezni.
- Molekularno-genetske označevalce pri limfomih lahko razdelimo v 3 skupine:
 - I) *Klonalnost limfoidnih proliferacij* – klonalna teorija nastanka rakastih celic: vse rakaste celice v tumorju so potomke ene maligno spremenjene celice → **monoklonsko ~ neoplazija** (v večini primerov), **poliklonsko ~ reaktivno (benigno)**
 - II) *Kromosomske translokacije* značilne za posamezne limfome – dodatne diagnostične informacije
 - III) *Mutacije, fuzije in/ali spremenjeno izražanje* genov vključenih v limfomogenezo

I) Določanje klonalnosti limfoidnih proliferacij (LP)

- Temelji na analizi oz. pomnoževanju genov za antigenske receptorje (PCR)
 - Geni za B-celične receptorje oz. Ig (težka in kapa lahka veriga – IGH, IGK)
 - Geni za T-celične receptorje – TCR (beta in gama verigi – TCRB, TCRG)
- Med diferenciacijo limfocitov iz limfoidnih prekurzorjev poteka preureditev genov za antigenske receptorje v končni genski zapis - naključno združevanje eksonov V, D in J.
- **Monoklonska** populacija limfocitov – vse celice potomke imajo identične preurejene gene za Ig/TCR kot matična celica od katere so nastale.



V – variable
D – diversity
J – joining

Potek preiskave za določanje klonalnosti

Izolacija genomske DNA iz različnih vzorcev

- Aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI)
- Punktat kostnega mozga
- Tkivo vklopljeno v parafin (FFPE)
- Zmrznjeno / sveže tkivo
- Kri

Določanje klonalnosti LP tipa B in T po metodi IdentiClone

Analiza fluorescenčno označenih
pomnoženih produktov na
genskem analizatorju ABI3500 –
t.i. fragmentna analiza



Molekularne metode za določanje klonalnosti LP

- V našem laboratoriju uporabljamo **Metodo IdentiClone** (InVivoScribe Technologies) – validirana in registrirana za diagnostične potrebe (IVD, CE)
- Rezultat BIOMED-2 študije (47 inštitutov iz 7 evropskih držav)
- Validirana na 400 B-NHL, 200 T-NHL in >100 R vzorcih
- Uporaba večjega števila oligonukletidnih začetnikov, ki se vežejo na različne ohranjene regije V-D-J za odkrivanje večine klonalnih preureditev
- Metoda je opisana v JJM van Dongen *et al.* Leukemia 2003; 17: 2257-2317, rezultati validacije pa v van Krieken JHJM *et al.* Leukemia 2007; 21: 201-206.

▪ Občutljivost metode:

IdentiClone IGH: 93% monoklonskih IGH preureditev

IdentiClone IGK: 90% monoklonskih IGK preureditev

IdentiClone TCRB + TCRG: 90% monoklonskih TCR preureditev

- Meja detekcije: 1% limfomske (klonalne) populacije v ozadju normalnih (poliklonskih) limfocitov

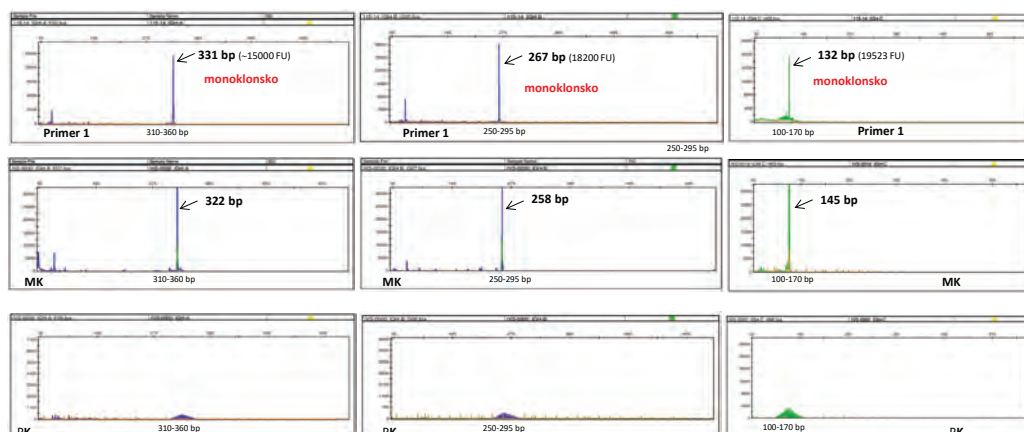
- **Specifičnost metode:** > 90% reaktivnih vzorcev je poliklonskih (IGH + TCR)

Primer: B-celični limfom (FL) vs folikularna hiperplazija

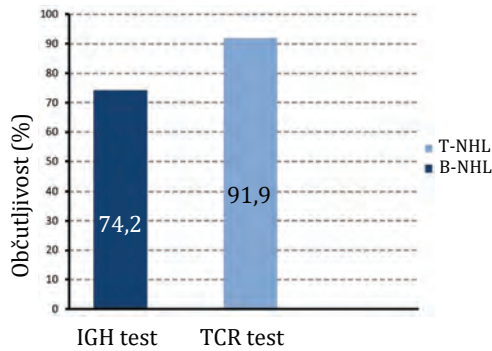
IGH-A (310-360 bp)

IGH-B (250-295 bp)

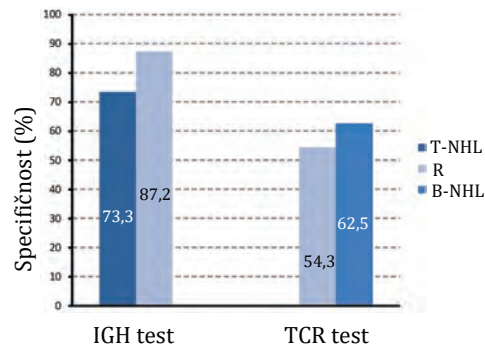
IGH-C (100-170 bp)



Občutljivost in specifičnost metode IdentiClone IGH in TCR – naši rezultati (32 B-NHL, 38 T-NHL, 51 reaktivnih vzorcev)



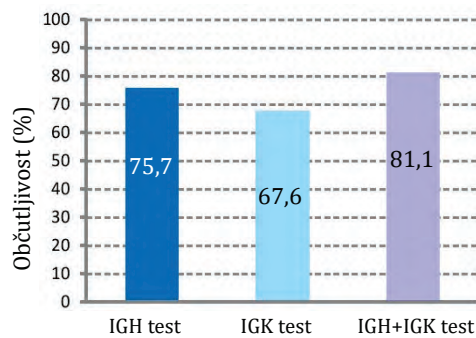
A. Občutljivost



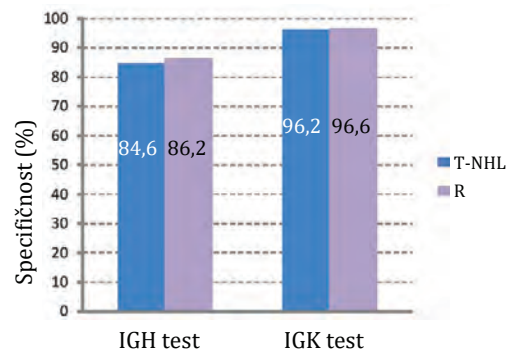
B. Specifičnost

Koković I, Jezeršek Novaković B, Cerkovnik P,
Novaković S. Radiol Oncol 2014; 48(2): 155-162.

Dodana vrednost testa IGK (37 B-NHL, 26 T-NHL, 29 reaktivnih vzorcev) - večja občutljivost metode IGH+IGK



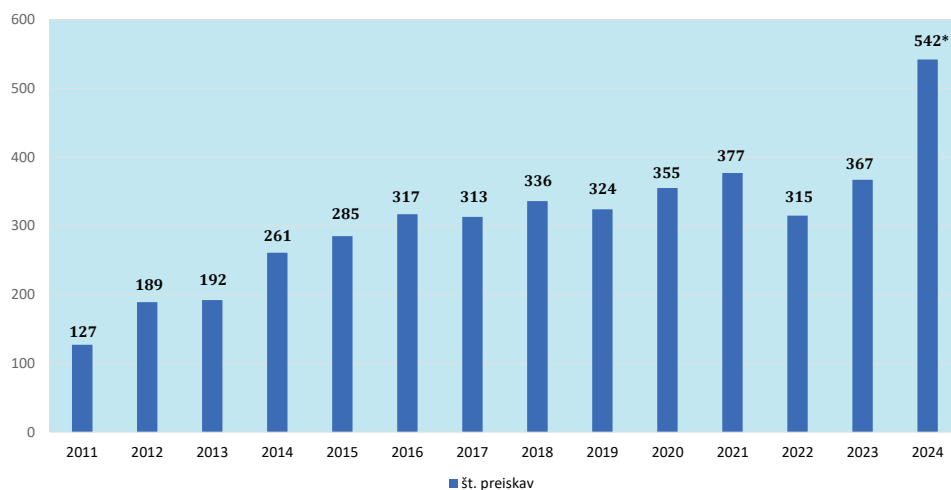
A. Občutljivost



B. Specifičnost

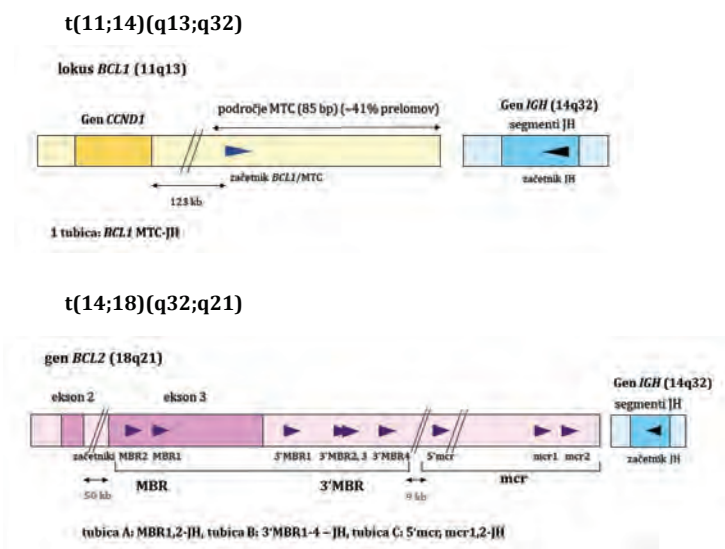
Koković I, Jezeršek Novaković B, Novaković S.
Int J Oncol 2015; 46: 953-962.

Število opravljenih preiskav za določitev klonalnosti od 2011-2024: skupaj 4300 (* l. 2024 za tretjino večje št. preiskav v primerjavi z l. 2023)

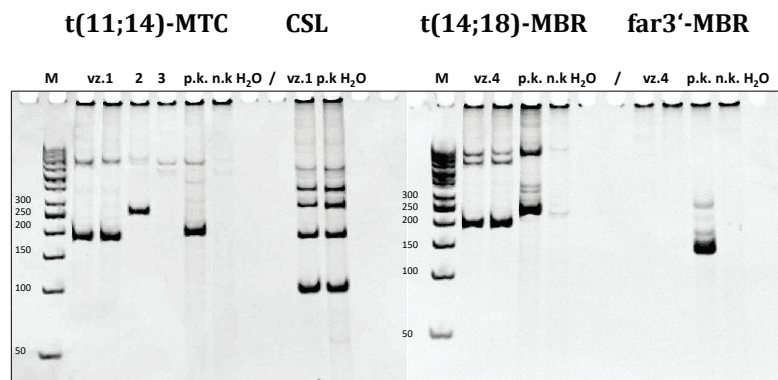


II) Kromosomske translokacije pri limfomih

- FISH, PCR
- 2 najbolj pogosti: **t(11;14)-BCL1/IGH** pri limfomu plaščnih celic (LPC) in **t(14;18)-IGH/BCL2** pri folikularnem limfomu (FL)
- Vzorci: punktati KM (izhodni, MRD - spremljanje bolnika), kri
- Metoda PCR: „hišne“ metode (1999-2013), **BIOMED-2 BCL1/JH** in **BCL2/JH Translocation Assays** (InVivoScribe) (od 2013 dalje)
- Detekcija: elektroforeza v poliakrilamidnem gelu (PAGE)
- Lahko detektiramo:
 - **t(11;14)** v 40-50% primerov **LPC** s prelomi v področju **MTC** (angl. major translocation cluster) gena **BCL1**
 - **t(14;18)** v 88% primerov **FL** s prelomi v področju **MBR** (angl. major breakpoint region) ali **far3'-MBR** (60-70%) in v področju **mcr** (angl. minor cluster region, 20-25%) gena **BCL2**



Povzeto po JJM van Dongen *et al.* Leukemia 2003; 17: 2257-2317.



Vzorci 1, 2 in 3: LPC; vzorec 4: FL

Dokazovanje kromosomskih translokacij od 2013-2024

- Skupaj prejeto 821 vzorcev za dokazovanje t(11;14) in t(14;18)
- **t(11;14): 198 vzorcev;** 49 pozitivnih (24,75%), 148 negativnih (74,75%), pri enem vzorcu genotipizacija ni bila mogoča (0,5%).
- **t(14;18): 623 vzorcev;** 256 pozitivnih (41,1%), 366 negativnih (58,74%), pri enem vzorcu genotipizacija ni bila mogoča (0,16%)
 - prelomi pri pozitivnih vzorcih: 192 v področju MBR (75%), 17 v področju 3'MBR (6,64%) in 47 v področju mcr (18,36%).
- Objave:

Koković I, Jezeršek Novaković B, Frković Grazio S in Novaković S. Int J Mol Med 2009; 23: 9-15.

Panjan M, Boltežar L, Novaković S, Koković I, Jezeršek Novaković B. Radiol Oncol 2023; 57(4): 487-493.

III) Mutacije, fuzije in/ali spremenjeno izražanje genov vključenih v limfomogenezo

- **Sekvenciranje druge generacije (NGS)** – poglobljeno razumevanje mehanizmov limfomogeneze pri različnih tipih in podtipih limfomov;
- Novi **molekularno-genetski označevalci** – klinično pomembne razlike, fuzijski transkripti in vzorec izražanja genov:
 - pomembni za diagnozo in načrtovanje zdravljenja bolnikov z limfomi;
 - vključeni v sodobno klasifikacijo limfomov (WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms, 5th ed.).
- **Metode NGS v diagnostiki limfomov** na našem oddelku:

diferencialna diagnoza in/ali natančnejša opredelitev neopredeljenih.

Metode NGS v diagnostiki limfomov

- Na Oddelku za MD uporabljamo komplete:
 - **FusionPlex Lymphoma (Archer)** – nabor 125 genov (detekcija klinično pomembnih točkovnih mutacij (angl. hot spot), fuzijskih transkriptov in vzorca izražanja genov; določitev podtipa DVCBL);
 - **TruSight Tumor 170 – DNA in RNA (Illumina)** – nabor 170 genov (tarčno sekvenciranje DNA oz. cDNA, s kompletom TST170 RNA tudi detekcija fuzijskih transkriptov);
 - **TruSight Oncology 500 – DNA (Illumina)** – nabor 500 genov (tarčno sekvenciranje DNA).
- Na izvidih so podane tabele analiziranih genov in literatura, ki je uporabljena pri interpretaciji podatkov.

Pregled opravljenih preiskav od 2022-2024: skupaj 35 vzorcev

Metoda	Št. vseh vzorcev	Št. vzorcev z dokazano klin. pomembna različico	Št. vzorcev brez dokazane klin. pomembne različice	Podtip GCB/ABC
Archer Lymphoma	6	1 (fuzija <i>TBL1::TP63</i>)	5 (pri 1 določen podtip DVCBL)	2 (oba GCB)
Archer + TSO500 DNA	8	2 (MYD88 L265P, EZH2+TNFRSF14)	6	1 (EZB2*)
TSO500 DNA	7	4 (STAT5B, SET2, TET2)**	3	/
TSO500 DNA + TST170 RNA	1	1 (RHOA + 2 različici v TET2)	/	/
TST170 DNA	13	7 (vsi MYD88 L265P)	6	/

*EZB2 - molekularni podtip po Schmitz *et al.* 2018;

** vz. 1 – STAT5B, vz. 2 – 2 različici v TET2, vz. 3 - TET2, vz. 4 – STAT5B + SETD2

Zaključek

- Na Oddelku za MD že od ustanovitve izvajamo preiskave za določanje klonalnosti LP in dokazovanje kromosomskih translokacij značilnih za posamezne tipe limfomov.
- Z leti se je večalo število preiskav, pridobili smo dragocene izkušnje in objavili nekaj člankov.
- Skupaj s sodelavci iz Oddelkov za citopatologijo, patologijo in klinično onkologijo smo ustanovili **hematopatološki konzilij** - obravnava bolnikov, pri katerih diagnoze niso skladne, predstavitev zanimivih primerov.
- Pričakujemo, da bodo „klasične“ metode za določanje klonalnosti (IdentiClone) še nekaj časa veljale za „zlati standard“ v molekularni diagnostiki limfomov.
- Metode NGS za testiranje novih molekularno-genetskih označevalcev pri limfomih imajo čedalje večji pomen v diagnostiki limfomov.
- Nekaj izkušenj smo pridobili v zadnjih treh letih, pričakujemo pa, da bo v prihodnjih letih vse več napotitev na te preiskave.

Genotipizacija tumorjev

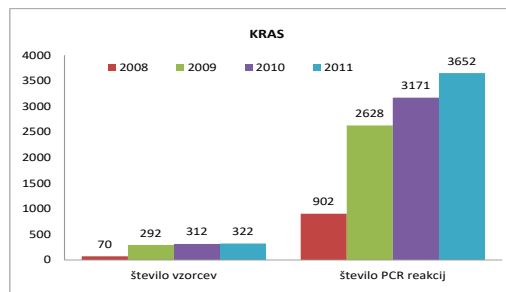
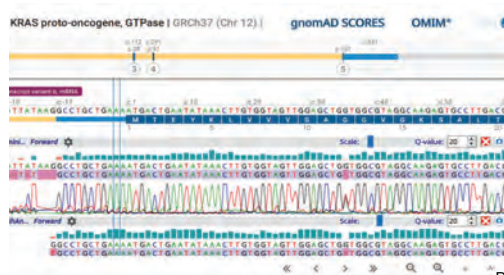
Vida Stegel

Oddelek za molekularno diagnostiko

Prvi začetki genotipizacija tumorjev debelega črevesa in danke ter melanoma

Leto	Vrsta raka	Namen testiranja	Metoda
2008-2009	RDČD	začetek testiranja mutacij v genu KRAS na kodonih 12 in 13	sekvenciranje po Sangerju – meja detekcije 20-25%
2009	RDČD	testiranje mutacij v genu KRAS na kodonih 12 in 13	Cold PCR, ki mu je sledilo sekvenciranje po Sangerju – meja detekcije 12%
2010	RDČD	testiranja "hot spot" mutacij v genu KRAS	RT-PCR s kitom TheraScreen – meja detekcije 1-2%
2011	RDČD, MM	začetek testiranja mutacije BRAF V600E	RT PCR - alelna diskriminacija

RDČD – rak debelega črevesa in danke, MM – melanom



Primerjava števila vzorcev in števila opravljenih PCR reakcij genotipa KRAS v letih 2008 do 2011.

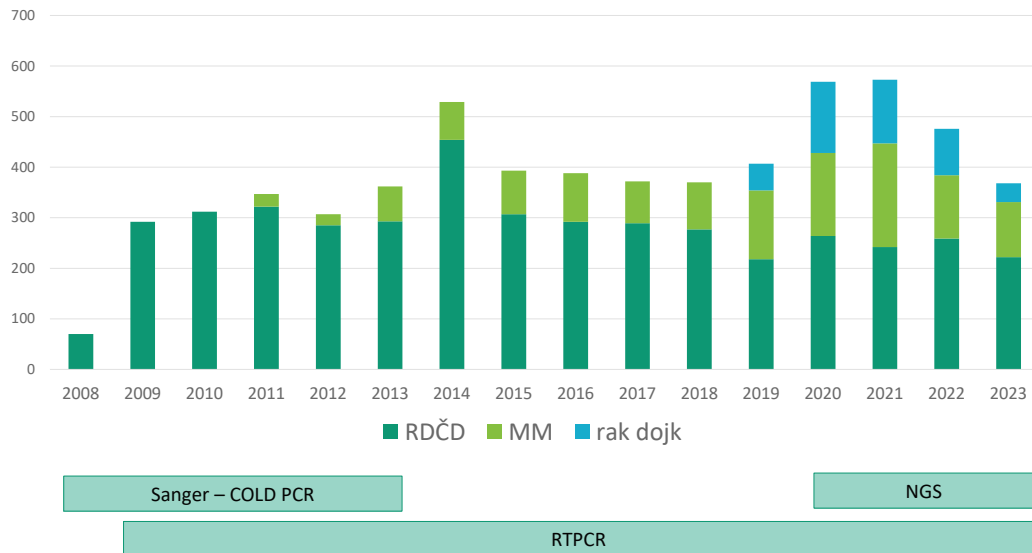
Nadaljevanje dodajanje novih genov in večanje števila testiranih različic

Leto	Vrsta raka	Namen testiranja	Metoda
2013	RDČD	testiranje hot spot mutacij v genu KRAS na kodonih 12, 13, 61, 117, 146	RT-PCR Entrogen KRAS Mutation Analysis Kit (kodoni 12, 13, 61, 117, 146)
2013	RDČD, MM	testiranje mutacij BRAF V600E, V600D, V600K	RT PCR - alelna diskriminacija
2013	RDČD	začetek testiranja "hot spot" mutacij v genu NRAS mutacije na kodonih 12, 13, 61	sekvenciranje po Sangerju – meja detekcije 20-25%
2013	GIST	prve genotipizacije genov KIT in PDGFRA pri tumorjih GIST	sekvenciranje po Sangerju – meja detekcije 20-25%
2014	RDČD	testiranje dodatnih mutacij v KRAS in NRAS	Piroskvenciranje
2014	RDČD	testiranja "hot spot" mutacij v genu NRAS	Entrogen NRAS Mutation Kit – meja detekcije 1-2%
2015-2017	RDČD	testiranje večjega nabora mutacij v genih KRAS, NRAS, BRAF	RT-PCR proizvajalca Entrogen in pirosekvenciranje
2017-2019	RDČD	genotipizacije KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA	RT-PCR Entrogen

Leto	Vrsta raka	Namen testiranja	Metoda
2022	karcinom endometrija	Določanje 6 najpogostejših hot spot mutacij v genu POLE	Alelni specifičen PCR

Uvajanje novih metod, ki omogočajo detekcijo različic pri nižjih alelnih frekvencah.

Genotipizacija tumorjev RDČD, MM in HR+HER- rak dojk



Prehod na NGS – manjši in večji paneli

Leto	Vrsta raka	Namen testiranja	Metoda
2018	RDČD, MM, rak ščitnice	genotipizacija KRAS, NRAS, BRAF, RET in drugih genov..	NGS - "hot spot" TruSightTumor 15 (Illumina)
2019	RDČD, MM, rak ščitnice, GIST,...	genotipizacija KRAS, NRAS, BRAF, RET, KIT, PDGFRA APC, TP53 ... in drugih genov. Detekcija NTRK1/2/3, RET fuzij	NGS - genotipizacija vseh eksonov 170 genskega panela, Genotipizacija RNA NGS - genotipizacija vseh eksonov 500 genskega panela TMB ArcherFusionPlex Sarcoma

Napredovali rak debelega črevesa in danke, melanom, rak ščitnice, GIST ...
Določanje večinoma znanih "hot spot" različic pomembnih za zdravljenje.

Določanje mikrosatelitne nestabilnosti in izključevanje sindroma Lynch

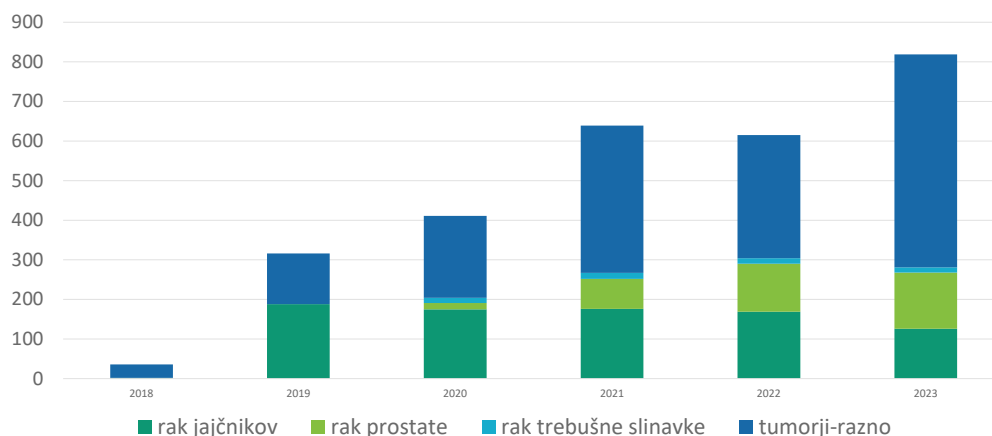
Leto	Vrsta raka	Namen testiranja	Metoda
2018	solidni tumorji	testiranje mikrosatelitne nestabilnosti –MSI	testiranje 6 mikrosatelitnih markerjev PCR, ki mu sledi fragmentna analiza
2019	RDČD, karcinom endometrija	uvedba določanja metilacijskega statusa promotora MLH1	MS-MLPA

NGS – večji panel omogoči tudi detekcijo neznanih različic

Določanje mutacij v genih BRCA1 in BRCA2 ter drugih genih homologne rekombinacije (HRR)

Leto	Vrsta raka	Namen testiranja	Metoda
2019	epitelni rak jajčnikov, rak prostate In drugih rakov	genotipizacija genov BRCA1 in BRCA2	NGS - genotipizacija vseh eksonov širšega 170 genskega panela TruSightTumor 170 DNA
2019	Solidni tumorji -razno	genotipizacija različnih genov	NGS - genotipizacija vseh eksonov širšega 500 genskega panela TruSightOncology 500 DNA
2021	epitelni rak jajčnikov	genotipizacija genov BRCA1 in BRCA2 in drugih genov homologne rekombinacije	NGS - genotipizacija vseh eksonov širšega 500 genskega panela TruSightOncology 500 DNA
2023	epitelni rak jajčnikov	določanje metilacije promotorjev BRCA1 in BRCA2	MS-MLPA

Genotipizacija tumorjev raka jajčnikov, raka prostate, raka trebušne slinavke in drugih rakov z NGS



RDČD, MM in HR+HER- rak dojke – niso zajeti

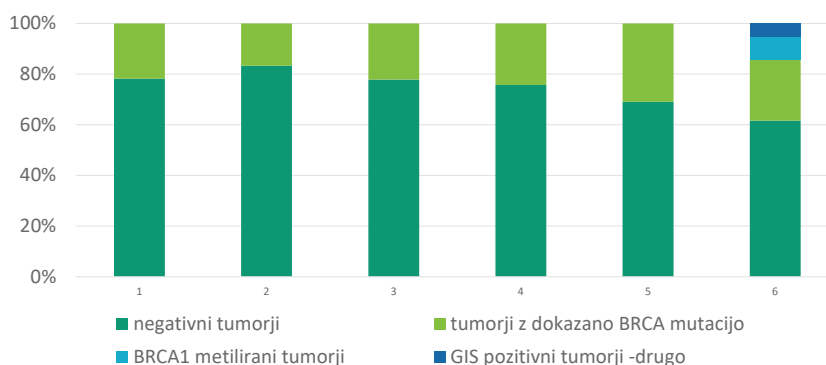
Drugi raki: urotelni rak, holangiokarcinom, sarkom, karcinom endometrija

Genotipizacija tumorjev epiteljskega raka jajčnikov

Določanje „značilnih vzorcev“ mutacij v tumorjih – Za okvaro homogene rekombinacije (HRD) značilne „brazgotine“ na DNA

Leto	Vrsta raka	Namen testiranja	Metoda
2024	epitelni rak jajčnikov	določanje za HRD značilne genomske nestabilnosti	Sophia Genetics, TruSight 500 HRD (GIS)

Genotipizacija tumorjev epitelnega raka jajčnikov



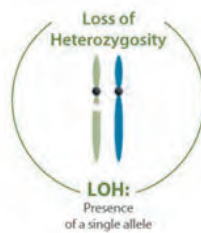
Potek HRD testiranja na MD OIL

- Genotipizacija genov *BRCA1/2* in drugih genov homologne rekombinacije (HRR)
- Določanje metilacije promotorjev *BRCA1* in *BRCA2*

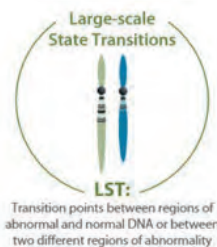
Patogene razlike v neBRCA HRR genih
ali
VUS v *BRCA1/2* genu

- Določanje za HRD značilne genomske nestabilnosti – določanje GIS točk (TSO500 HRD)

GIS=LOH+TAI+LST

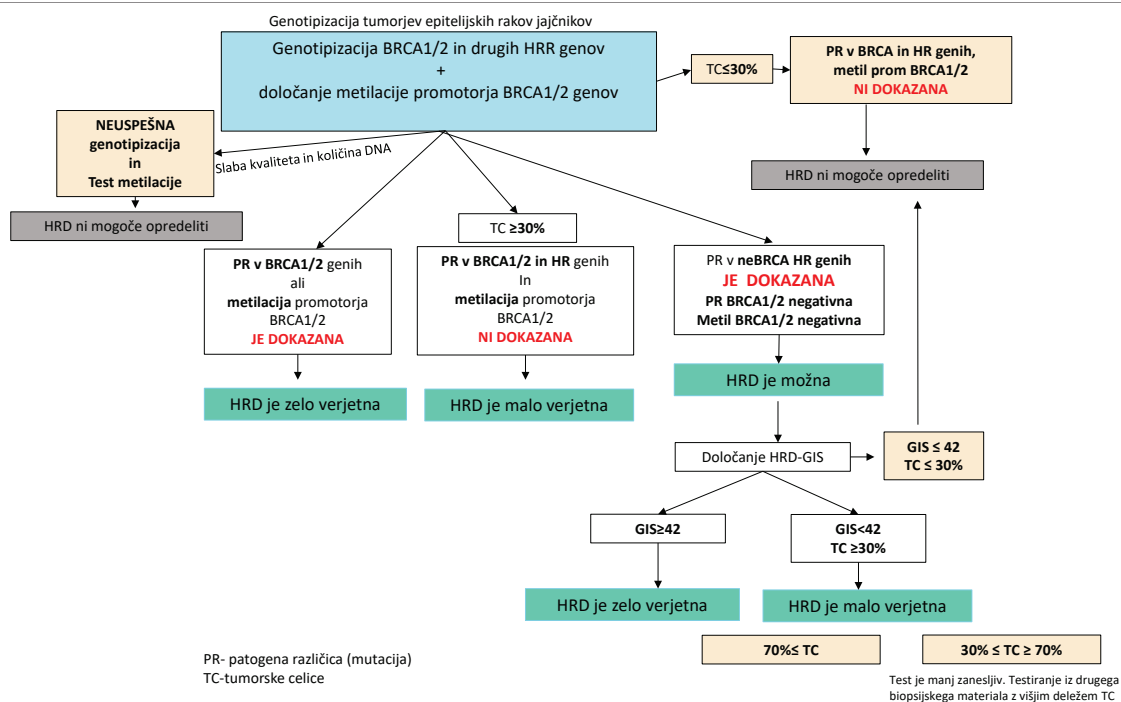


myChoice CDx

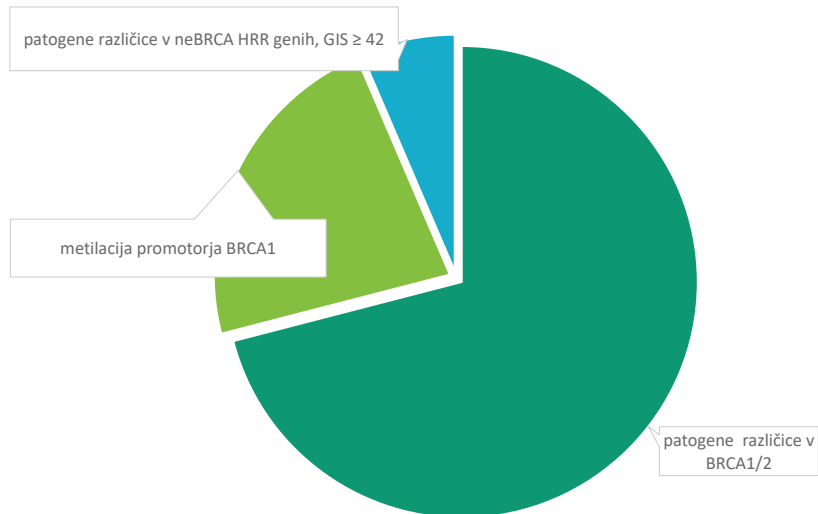


TSO500 (Illumina)

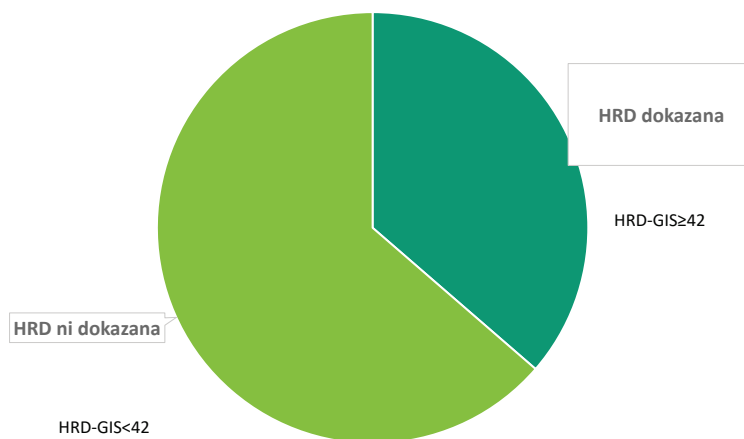
HRD status	
No. probes	~25K
Cross ethnicity coverage	EAS, EUR, AFR, AMR, SAS*
<i>BRCA1/BRCA2</i> coverage	Small variants and large rearrangement variants
Genomic scars assessed	LOH, TAI, LST
GIS	Numerical score out of 100
GIS algorithm	Powered by Myriad Genetics
Analysis software	DRAGEN TruSight Oncology 500 v2.5.2
GIS algorithm components-beta features* included with DRAGEN TruSight Oncology 500 v2.5.2+	
Tumor fraction	
Tumor ploidy	
Absolute copy number	
LOH	



Tumorji raka jajčnikov z dokazano HRD



HRD v tumorjih s patogenimi različicami v neBRCA HRR genih (rak jajčnikov)



Zaključek

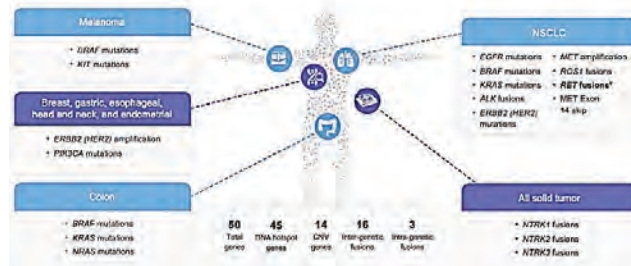
- Stalno spremljanje novosti na področju metodologije
- Spremljanje mednarodno priznanih smernic
- Klasifikacija različic/biomarkerjev:
 - napovedni dejavniki – jasna pravila klasifikacije
 - diagnostični dejavniki so manj natančno opredeljeni
- cfDNA – pomen pri določenih vrstah tumorjev



Genexus System, ThermoFisher Scientific

OncoPrint Precision Assay GX

- **Pan-cancer panel**
 - **50 genov** (EGFR, BRAF, KRAS, ALK, ROS1, NTRK, RET,...)
 - **OPA DNA**
 - **2138 različic**
 - **OPA RNA**
 - **981 fuzij**
- tarčno sekvenciranje samo hot-spot mutacij
• avtomatiziran „sample-to-result workflow“
• rezultati v 24 urah



Seznam klinično pomembnih različic tipa SNV, INDEL in CNV vključenih v OncoPrint™ Precision Assay GX (OPA) panel se nahaja na spletni strani oddelka za molekularno diagnostiko OIL: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Oddelok_za_molekularno_diagnostiko/Seznam_genov/OncoPrint_TM_Precision_Assay_GX_OPA_v3.2.xlsx



NextSeq550, Illumina

TruSight Tumor 170 DNA in RNA

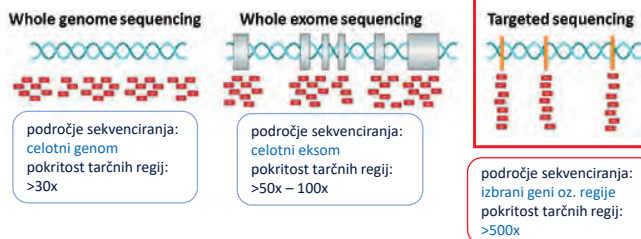
- 170 genov
- 55 genov za fuzije

TruSight Oncology 500 DNA

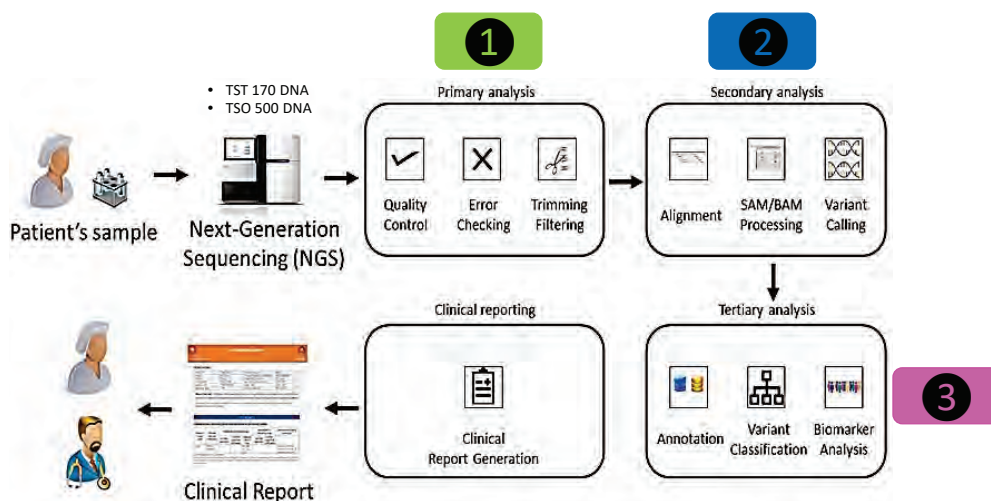
- 523 genov

- ročna priprava knjižnic in analiza podatkov
- tarčno sekvenciranje izbranih genov oz. regij
- rezultati v 36 urah

- paralelno sekvenciranje – določamo nukleotidno zaporedje več milijonov fragmentov DNA hkrati, paralelno
- v eni analizi je vključenih več bolnikov hkrati (12-15)
- presejanje celih genov/eksonov
 - iskanje neznanih različic/mutacij
- različni genski paneli, ki vključujejo >500 genov
 - določanje SNVs, manjših delecij/insercij v DNA
 - določanje števila kopij genov (CNV)
 - določanje fuzij
 - določanje splice različic
 - določanje TMB
 - določanje MSI



Analiza različic v tumorju



TruSight Tumor 170 v2.0.2
Illumina, Inc.

Home Runs Biosamples Projects Analyses Apps Demo Data

Onco-Institut
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelek za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

Input Data

Please select your preferred method for input data to launch the analysis.

- Biosamples - Launch with FASTQs across multiple sequencing runs
- Samples - Launch with FASTQs from a single sequencing run

Configuration

Analysis Name
TruSight Tumor 170 03/27/2025 12:25:13

Save Results To:

Select Project:

Sample Policy ID:

Select Pairs

Sample	Pair
DNA Samples	RNA Samples

DNA Intermediate Files

- Keep aligned and realigned BAM files.
- Keep aligned BAM files only.
- Keep realigned BAM files only.
- Do not keep any BAM files.

[Launch Application](#)

TruSight Tumor 170
Illumina, Inc.

Bookmarked Help

The TruSight Tumor 170 BaseSpace app analyzes reads from DNA and RNA libraries prepared using the TruSight Tumor 170 panel.

From the DNA libraries, the app outputs variant call files for small variants and copy number variants, and from the RNA libraries the app outputs fusions and splice variant call files, including user friendly outputs for high confidence fusions and splice variants and recurrent fusion results. The analysis run supports up to 8 DNA & RNA sample pairs, or 16 total libraries.

Upload Sequencing Data to the Cloud

Use Apps in the BaseSpace App Store to interact with your uploaded or shared data

Ročni zagon analize TST 170 DNA in RNA v programu BaseSpace (generiranje datotek BAM in VCF).

Upload Sequencing Data to the Cloud

Use Apps in the BaseSpace App Store to interact with your uploaded or shared data

Onco-Institut
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelek za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

DNA Sample Metrics Report

Genome.vcf

Copy number Variants.vcf

RNA Sample Metrics Report

Fusions.csv

Splice Variants.vcf

Sequence Hub

Biosamples Projects Analyses Apps Demo Data
Onco-I

Analyses

1 - 25 of 579

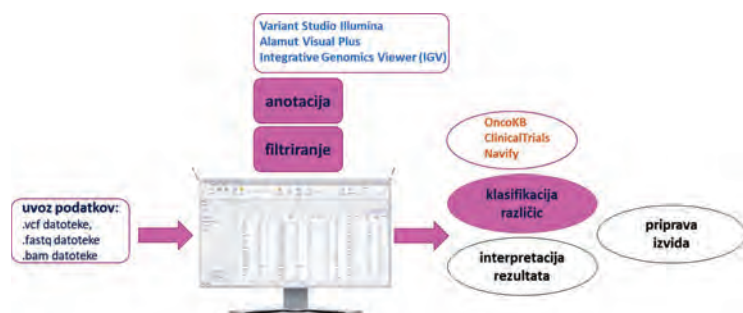
Show 25

Status	Analysis Name	Application	Project	Last M
Complete	20250321-TST170-DX	TruSight Tumor 170 v	20250321-TST170-TSO500-Dx	2025-
Complete	20250321-TSO500-ENR-DX	Enrichment v3.1.0	20250321-TST170-TSO500-Dx	2025-
Complete	FASTQ Generation 2025-03-22 19:43:55Z	FASTQ Generation ...	2 Projects ...	2025-
Complete	20250319-TST170-DX	TruSight Tumor 170 v	20250319-TST170-TSO500-Arche	2025-

3 Terciarna analiza

obdelava podatkov s pomočjo različnih programskih orodij in podatkovnih baz

- Alamut Visual Plus (Sophia Genetics)
- In silico orodja
- prisotnost razlike v splošni populaciji (gnomAD)
- prisotnost razlike v bazah zarodnih mutacij (HGMD, ClinVar, LOVD)
- prisotnost razlike v bazah somatskih mutacij (COSMIC)
- opis funkcionalnega pomena različic (oncoKB, CIVIC, različni članki)



3 Terciarna analiza

obdelava podatkov s pomočjo različnih programskih orodij in podatkovnih baz

Anotacija

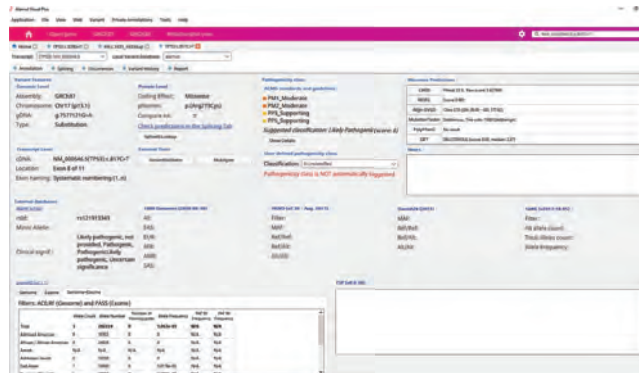
- Illumina Variant Studio, Alamut Visual Plus
- HGVS nomenklatura
- določitev tipa/vrste različij v genih
- preveri se ali je najdena različica v znanih podatkovnih zbirkah
 - gnomAD, ClinVar, oncoKB

Filtriranje podatkov

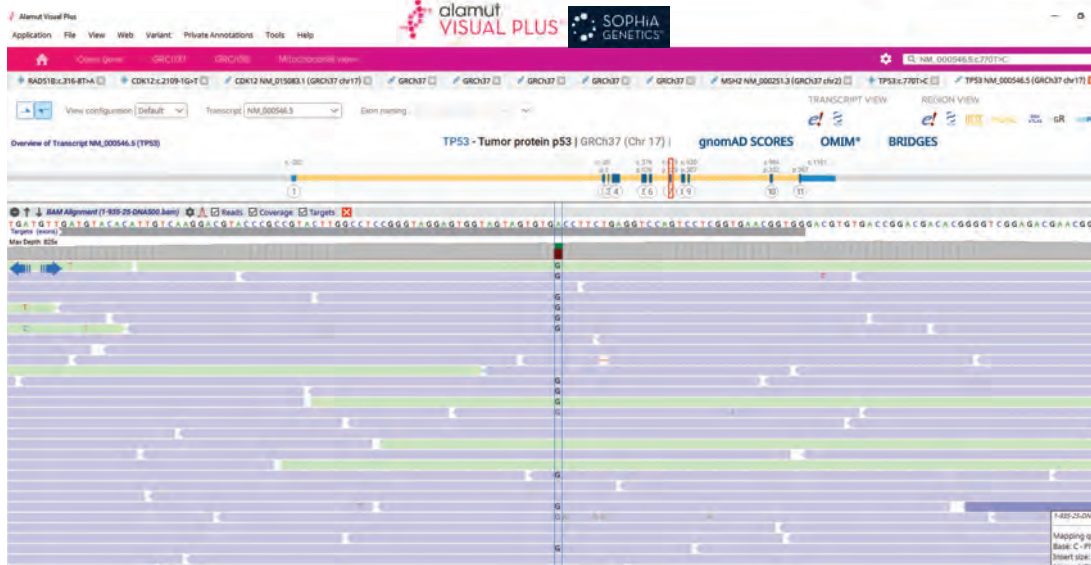
- ožanje na izbrani panel glede na napolitve/vrsto tumorja
 - pregled smernic: NCCN, ESMO
- odstranitev artefaktov glede na postavljene filtre
 - minimalna pokritost, VAF, strand-bias, q-score, median insert size

Klasifikacija

- ocena vpliva različice na funkcijo proteina
- določanje kliničnega pomena različij glede na vrsto raka
 - smernice za klasifikacijo različij v tumorju AMP/ASCO/CAP
 - pregled podatkovnih baz in strokovne literature
 - oncoKB, ClinicalTrials, Navify



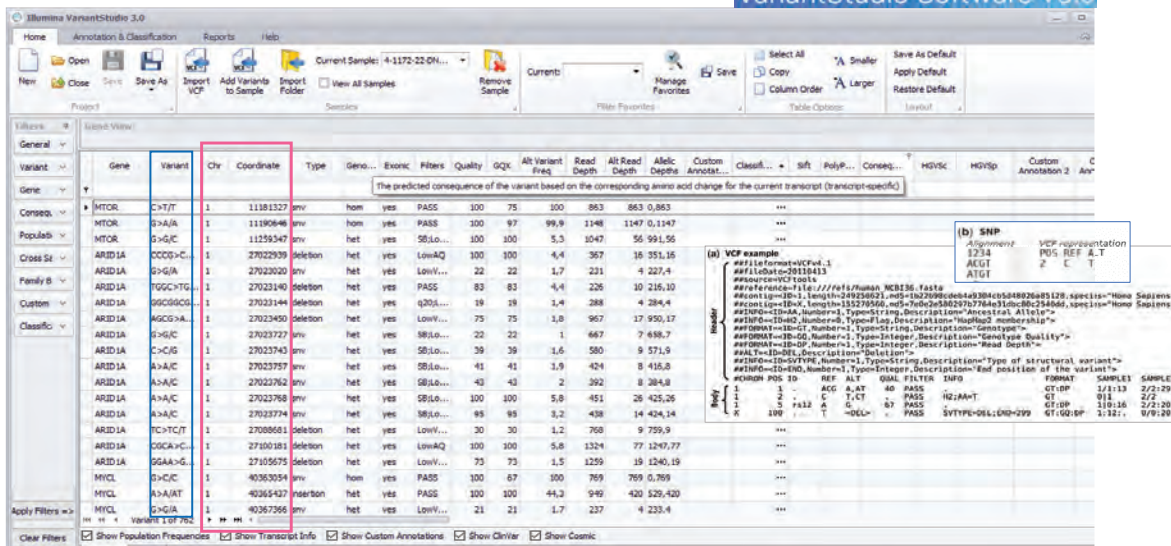
Vizualizacija BAM datoteke



Vizualizacija in zapis različij v VCF datoteki

- zapisano je mesto (koordinate) na posameznem kromosomu
- zapis spremembe nukleotidnega zaporedja (npr.: C>T)

VariantStudio Software v3.0



O ONKOLOGSKI INSTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelek za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

- VariantStudio Software v3.0

Brinkmann VariantStudio 3.0.0

Home

Annotation & Classification

Reports

Help

Annotate

Custom Annotation

Custom Gene Annotation

Annotation Options

Set Default Transcripts

Apply Classifications from Database

View Classification Database

Classification Settings

Annotations

Classification

Filters: #

General

Variant

Gene

Conseq

Populat

Cross St

Family B

Custom

Classif

Gene

Variant

Chr

Coordinates

Type

Genes...

Exonic

Filters

Quality

CQX

Alt Variant Freq

Read Depth

Alt Read Depth

Allele Depth

Caus... Anv...

Cl... A

Sift

PolyP...

Consequ...

HGVS

HGSp

MTOR

C>T/T

1

1181327

snv

hom

yes

PASS

100

75

100

863

863

0,863

...

...

...

...

synonymo...

NM_004958.3:c.6909G>A

NP_004958.3:c.6909G>A

MTOR

G>A/A

1

1189646

snv

hom

yes

PASS

100

97

99,9

1148

1147

0,1147

...

...

...

...

synonymo...

NM_004958.3:c.5553C>T

NP_004958.3:c.5553C>T

MTOR

G>C/C

1

11259347

snv

het

yes

SELo...

100

100

5,3

1047

56

99,156

...

...

...

...

synonymo...

NM_004958.3:c.4212C>G

NP_004958.3:c.4212C>G

ARID1A

CCCG>C...

1

2702269

deletion

het

yes

LowAlQ

100

100

4,4

367

16

251,16

...

...

...

...

inframe_d...

NM_006015.4:c.60_62del...

NP_006006.3:p.Pro21del

ARID1A

G>G/A

1

2702320

snv

het

yes

LowW...

22

22

1,7

231

4

227,4

...

...

...

...

synonymo...

NM_006015.4:c.126G>A

NP_006015.4:c.126G>A

ARID1A

TGGC>TG...

1

27023140

deletion

het

yes

PASS

83

83

4,4

226

10

216,10

...

...

...

...

inframe_s...

NM_006015.4:c.258_260del...

NP_006006.3:p.Gly87del

ARID1A

GGCGCGC...

1

27023144

deletion

het

yes

G20L...

19

19

1,4

288

4

284,4

...

...

...

...

inframe_d...

NM_006015.4:c.261_278del...

NP_006006.3:p.Ala88...

ARID1A

AGCG>A...

1

27023450

deletion

het

yes

LowW...

75

75

1,8

967

17

950,17

...

...

...

...

inframe_s...

NM_006015.4:c.667_669del...

NP_006006.3:p.Gly91del

ARID1A

G>C/C

1

27023727

snv

het

yes

SELo...

22

22

1

667

7

658,7

...

...

...

...

benig...

NM_006015.4:c.833C>C

NP_006006.3:p.Gly28A

ARID1A

C>C/C

1

27023743

snv

het

yes

SELo...

39

39

1,6

580

9

571,9

...

...

...

...

synonymo...

NM_006015.4:c.849C>C

NP_006015.4:c.849C>C

ARID1A

A>A/C

1

27023757

snv

het

yes

SELo...

41

41

1,9

424

8

416,8

...

...

...

...

benig...

NM_006015.4:c.863A>C

NP_006006.3:p.Gln288...

ARID1A

A>A/C

1

27023762

snv

het

yes

SELo...

43

43

2

392

8

384,8

...

...

...

...

benig...

NM_006015.4:c.868A>C

NP_006006.3:p.Thr290...

ARID1A

A>A/C

1

27023768

snv

het

yes

SELo...

100

100

5,8

451

26

425,26

...

...

...

...

benig...

NM_006015.4:c.874A>C

NP_006006.3:p.Thr292...

ARID1A

A>A/C

1

27023774

snv

het

yes

SELo...

95

95

2,2

438

14

424,14

...

...

...

...

benig...

NM_006015.4:c.880A>C

NP_006006.3:p.Thr294...

ARID1A

TC>T/C/T

1

27028861

deletion

het

yes

LowV...

30

30

1,2

768

9

759,9

...

...

...

...

inframe_s...

NM_006015.4:c.2296delC

NP_006006.3:p.Gln766...

ARID1A

GGAA>G...

1

27105675

deletion

het

yes

LowV...

73

73

1,5

1259

19

1240,19

...

...

...

...

inframe_d...

NM_006015.4:c.5299_530del...

NP_006006.3:p.Gln176...

MYCL

S>C/C

1

40363054

snv

hom

yes

PASS

100

67

100

769

769

0,769

...

...

...

...

toler...

benig...

NM_001030801.1:c.1005C>T

NP_001030801.1:p.Thr...

MYCL

A>A/AT

1

40365437

insertion

het

yes

PASS

100

100

44,3

949

430

529,430

...

...

...

...

intron_ya...

NM_001030801.1:c.496A>A

NP_001030801.1:p.Thr...

MYCL

G>G/A

1

40367366

snv

het

yes

LowV...

21

21

1,7

237

3

235,4

...

...

...

...

S_prime...

NM_001030801.1:c.260C>T

NP_001030801.1:p.Thr...

SLIT1

C>C/T

1

45800156

snv

het

yes

PASS

100

100

48,1

1369

658

711,658

...

...

...

...

toler...

benig...

NM_001128425.1:c.64G>A

NP_00112897.1:c.Val...

Apply Filters =>

Variant 1 of 752

Clear Filters

☒ Show Population Frequencies

☒ Show Transcript Info

☒ Show Custom Annotations

☒ Show ClinVar

☒ Show Cosmic

O ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelek za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

- | | Gene | Variant | Ch | Coordi | Ty | Ge | Ex | Fi | Ql | GC | Al | Re | Al | Allelic | 1.pregl | 2.pregl | Sift | PolyPh | Conseq | HGVSc | HGVSp | ExAC F | |
|-----|--------|----------|----|-------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|------|------|-----|----------|------------|-----------|-----------|----------|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|---|
| | AR | T>T/TGCA | X | 6765158 | ins | het | yes | PASS | 100 | 100 | 33.8 | 195 | 66 | 129,66 | 1-8 germ | 1-8 germ | | | inframe | 1 NM_000044.3:c.234 | 239dup | NP_000035.2:p.Gln79_Gln80dup | 0 |
| III | BRAF | C>T | | 7,14E+08 | snv | het | yes | PASS | 100 | 100 | 12.6 | 1194 | 151 | 1043,151 | 5-P TMB | 5-P TMB | deleterio | probably | (missense, NM_004333.4:c.1406>A | p.(Gly469Glu) G469E | | 0 | |
| | CND101 | T>T/G | | 11,6946287 | snv | het | yes | PASS | 100 | 100 | 15.4 | 499 | 77 | 422,77 | 3-VUS TMB | 3-VUS TMB | deleterio | probably | (missense, NM_030506.2:c.7107G>C | NP_444284.1:p.Ile237Ser | | 0 | |
| | ERG | C>C/T | | 21,3975561 | snv | het | yes | PASS | 100 | 100 | 13.7 | 1484 | 203 | 1281,203 | 3-VUS TMB | 3-VUS TM | deleterio | probably | (missense, NM_001243428.1:c.1175G>C | NP_001230357.1:p.Arg392His | | 0 | |
| I | FGF14 | G>G/A | | 1,103E+08 | snv | het | yes | PASS | 100 | 100 | 38.1 | 1413 | 539 | 784,539 | 2-LB g | 2-LB g | | | synonymc | NM_004115.3:c.123C>T | NP_004115.3:c.123C>T(p=) | 0,04 | |
| | IAK3 | G>G/C | | 19,17953950 | snv | het | yes | PASS | 100 | 100 | 43.4 | 601 | 261 | 340,261 | 2-LB g | 2-LB g | tolerated | benign | (0,missense, NM_000215.3:c.452C>G | NP_000215.3:p.Pro151Arg | 0,88 | | |
| | KRAS | C>C/T | | 12,25398284 | snv | het | yes | PASS | 100 | 100 | 12.4 | 1245 | 154 | 1089,154 | 5-P TMB | 5-P TMB | deleterio | benign | (0,missense, NM_004985.3:c.35G>A | p.(Gly12Asp) G12D | | 0 | |
| II | NOTCH2 | C>G/A | | 1,12E+08 | snv | het | yes | PASS | 100 | 100 | 15 | 1260 | 189 | 107,189 | 2-LB g | 2-LB g | | | synonymc | NM_024408.3:c.4121C>T | NP_024408.3:c.4121C>T(p=) | 0 | |
| | PIK3CB | C>G/T | | 3,138E+08 | snv | het | yes | PASS | 100 | 100 | 56.8 | 500 | 284 | 216,284 | 2-LB/3-VUS | 2-LB/3-VU | tolerated | benign | (0,missense, NM_006219.2:c.625G>A | NP_006210.1:p.Val209Met | | 0 | |
| | RET | C>C/T | | 10,43606732 | snv | het | yes | PASS | 100 | 100 | 16.1 | 821 | 132 | 689,132 | 3-VUS TMB | 3-VUS TMB | | | synonymc | NM_020975.4:c.1341C>T | NP_020975.4:c.1341C>T(p=) | 0 | |
| II | ROS1 | C>C/A | | 6,118E+08 | snv | het | yes | PASS | 100 | 100 | 11.6 | 826 | 96 | 728,96 | 4-LP TMB | 4-LP TMB | | | splice_do | NM_020944.2:c.334A>T | NP_020944.2:c.334A>T | 0 | |
| | TP53 | C>G/G | | 17,7577099 | snv | het | yes | PASS | 100 | 100 | 17 | 189 | 152 | 737,152 | 4-LP TMB | 4-LP TMB | deleterio | probably | (missense, NM_000546.5:c.899G>C | NP_000537.3:p.Arg280Thr | | 0 | |

- [illegible]

O ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelek za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20 let
years

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

-

OncoKB | Levels of Evidence | Actionable Genes | Oncology Therapies | CDE | Cancer Genes | API / Licenses | About | News | FAQ | Account Help

- Welcome to OncoKB™**
MSK's Precision Oncology Knowledge Base
An FDA-Recognized Human Genetic Variant Database*



Določanje kliničnega pomena različic glede na vrsto tumorja

ocena vpliva različice na funkcijo proteina

- onkogen: Gain Of Function različice
- tumor supresorski gen: Loss Of Function različice

preverjanje kliničnega pomena različic v bazah podatkov

- OncoKB (standardizirana in odobrena s strani FDA)
- NAVIFY Mutation Profiler (CE-IVD) – terciarna analiza
- ClinicalTrials
- strokovna literatura, članki



prisotnost različic v znanih podatkovnih zbirkah

- splošna populacija (gnomAD)
- zarodnih različic (HGMD, ClinVar, LOVD)
- somatskih različic
 - OncoKB, COSMIC, Cancer Hotspots, cBioPortal, CIVIC, TumorFusions



Smernice za klasifikacijo različic glede na njihov klinični pomen in vrsto tumorja

AMP/ASCO/CAP smernice

The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 19, No. 1, January 2017



SPECIAL ARTICLE

Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer



A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists

Marilyn M. Li,¹ Michael Datto,² Eric J. Duncavage,³ Shashikant Kulkarni,⁴ Neal I. Lindeman,⁵ Somak Roy,⁶ P. Apostolia M. Tsimberidou,⁷ Cindy L. Vnencak-Jones,⁸ Dayna J. Wolff,⁹ Anas Younes,¹⁰ and Marina N. Nikiforova¹¹

Različice, ki imajo vpliv na izbiro zdravljenja, prognostični ali diagnostični pomen.



ESCAT smernice

Različice, ki imajo vpliv na izbiro zdravljenja (odziv/rezistenca).

Annals of Oncology 30:1401-1414 (2019)

A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

J. Mateo¹, D. Chakravarty², R. Dienstmann³, S. Jazdic⁴, A. Gonzalez-Perez⁵, N. Lopez-Bigas^{6,7}, C. K. Y. Ng⁸, P. L. Bedard⁹, G. Tortora¹⁰, J.-Y. Douillard¹¹, E. M. Van Allen¹², N. Schultz¹³, C. Swanton¹⁴, F. Andre¹² & L. Pusztai¹³



Priprava in interpretacija izvidov

Gašper Klančar
Oddelek za molekularno diagnostiko

Klinični pomen različic glede na vrsto raka

Uporabna vrednost različic za obravnavo bolnika (vrste kliničnih obnačevalcev oz. dejavnikov):

- **Napovedni (prediktivni) dejavnik** – napoved odziva (odgovora) na zdravljenje z določenimi zdravili
- **Prognostični dejavnik** – napoved poteka oz. hitrost napredovanja bolezni → *ne poročamo*
- **Diagnostični dejavnik** – boljša opredelitev tumorjev (postavitev diagnoze oz. diferencialna diagnostika)
- **Prisotnost potencialno zarodnih različic**:
 - ocena verjetnosti, da je tumor pri bolniku posledica **dedne nagnjenosti k razvoju raka**
 - zgodnje odkrivanje raka

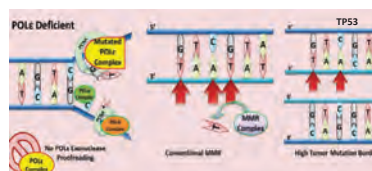
Določanje kliničnega pomena različic glede na vrsto raka

Poznavanje vloge različic v procesu nastanka raka:

- **Gonilne patogene različice (driver)** → neposredno odgovorne za začetek malignega spreminjanja celice (prva faza v procesu nastanka raka)
- **Spremljajoče patogene različice (passanger)** → niso neposredno odgovorne za maligno spreminjanje celice, ampak so nastale kot posledica destabilizacije celičnega genoma in lahko celici dajejo določene prednosti pri njenem preživetju

PRIMER:

- Rak endometrija
 - POLE: c.857C>G p.(Pro286Arg) P286R (30% VAF) (katalitična enota polimeraze epsilon – podvojevanje in popravljanje DNA) →
 - hipermutiran tumor (TMB: 445 različic/Mb)
 - TP53:c.742C>T p.(Arg248Trp) (5% VAF) posledica in ne gonilna sprememba za nastanek raka



Klasifikacija različic glede na njihov klinični pomen

NAMEN

Omogočiti razlikovanje med različicami:

- z znanim kliničnim pomenom
- z možnim kliničnim pomenom
- z nejasnim kliničnim pomenom
- brez znanega kliničnega pomena

The American Journal of Human Genetics



SPECIAL ARTICLE

Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer

A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists

Joint Consensus Recommendation by
AMP, ASCO and CAP



SPECIAL ARTICLE

A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

J. Mateo¹, D. Chakravarty², B. Diermeier³, S. Jentoft⁴, A. Gonzalez-Perez⁵, N. Lopez-Bigas^{6,7}, C. K. Y. Ng⁸, P. L. Beaudry⁹, G. Tortolero-Luna¹⁰, J. F. Deslauriers¹¹, E. M. Van Allen¹², M. Schatz¹³, C. Swanton¹⁴, E. Andrzejewski¹⁵, B. L. Ponder¹⁶

¹Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ²Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA; ³Translational Science for Medical Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ⁴Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ⁵Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ⁶Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ⁷Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ⁸Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ⁹Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ¹⁰Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ¹¹Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ¹²Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ¹³Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ¹⁴Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ¹⁵Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain; ¹⁶Unit of Molecular Oncology, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain

*Correspondence to: Prof. Javier Mateo, MD PhD, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet del Llobregat, Spain. E-mail: javier.mateo@icat.es

ESMO Scale of Clinical Actionability for
molecular Targets (ESCAT)

Uporaba različnih klasifikacij različic

Joint Consensus Recommendation by
AMP, ASCO and CAP

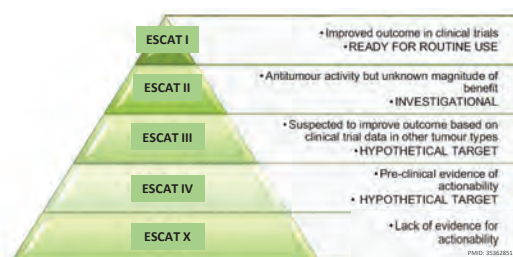
Različice, ki imajo vpliv na izbiro zdravljenja
(odziv in rezistenca), **prognostični ali**
diagnostični pomen



diagnostični/prognostični in rezistenčni biomarkerji **SO** zajeti

ESMO Scale of Clinical Actionability for
molecular Targets (ESCAT)

Različice, ki imajo vpliv na izbiro zdravljenja
(napoved odziva na zdravljenje)



diagnostični/prognostični in rezistenčni biomarkerji **NISO** direktno zajeti

Različice z znanim kliničnim pomenom

Joint Consensus Recommendation by AMP,
ASCO and CAP

AMP/ASCO Različice razreda I (Tier I)

- **A – nivo**
 - Različica (biomarker), ki **napove odziv ali rezistenco** na EMA/FDA ali v strokovnih smernicah **odobreno zdravilo pri preiskovanem tipu raka**
 - diagnostično/prognostično pomemben biomarker **opisan v strokovnih smernicah pri preiskovanem tipu raka**
- **B – nivo**
 - Različica (biomarker), ki **napove odziv ali rezistenco** na zdravilo podkrepljeno z **več kliničnimi študijami** s strokovnim soglasjem (expert consensus) **pri preiskovanem tipu raka**
 - diagnostično/prognostično pomemben biomarker **podkrepljen z večimi študijami** s strokovnim soglasjem (expert consensus) **pri preiskovanem tipu raka**



diagnostični/prognostični in rezistenčni biomarkerji **SO** zajeti

ESMO Scale of Clinical Actionability for
molecular Targets (ESCAT)

ESCAT Različice razreda I (ESCAT Tier I) – odziv na preživetje (odobreno)

- **A in B – nivo**
 - Različica (biomarker), ki **ima klinično pomemben odziv (preživetje)** na določeno zdravilo (alteration-drug match) **pri preiskovanem tipu raka** dokazano s:
 - prospektivnimi randomiziranimi kliničnimi študijami (A-nivo)
 - prospektivnimi ne-randomiziranimi kliničnimi študijami (B-nivo)
- **C – nivo**
 - Različica (biomarker), ki **ima klinično pomemben odziv (preživetje)** na določeno zdravilo (alteration-drug match) **pri različnih tipih raka** - (npr. solidni tumorji z NTRK fuzijo → NTRK inhibitorji)

ESCAT različice razreda II (ESCAT Tier II) – odziv tumorja (raziskave)

- Različica (biomarker), ki **kaže pomemben odziv tumorja** na določeno zdravilo (alteration-drug match) **pri preiskovanem tipu raka** dokazano s:
 - retrospektivnimi študijami (A-nivo)
 - vsaj 1 prospektivna študija brez podatka o preživetju (B-nivo)

diagnostični/prognostični in rezistenčni biomarkerji **NISO** direktno zajeti

Različice z možnim kliničnim pomenom

Joint Consensus Recommendation by AMP, ASCO and CAP

AMP/ASCO Različice razreda II (Tier II)

C – nivo:

- Različica (biomarker):
 - ki **napove odziv na zdravljenje ali rezistenco** na FDA, EMA ali v strokovnih smernicah **odobreno zdravilo za drug tip raka**
 - vključitveni kriterij za klinične študije** faze 2 in 3 (ClinicalTrials.gov) **za preiskovan tip raka**



D – nivo:

- Različica (biomarker), ki **napove možen klinični pomen** različice dokazan v **predkliničnih študijah** (ClinicalTrials.gov)
- diagnostično/prognostično pomemben biomarker **podkrepljen z večjimi številom manjših študij s strokovnim soglasjem** (some consensus) **za preiskovan tip raka**
- diagnostično/prognostično pomemben biomarker **podkrepljen z manjšimi študijami in dobro definiranimi posameznimi primeri** (case reports)

ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets (ESCAT)

ESCAT Različice razreda III (ESCAT Tier III) – možne tarče

- Različica/biomarker, ki ima klinično pomemben odziv (preživetje) na določeno zdravilo pri:
 - drugem drugem tipu raka** (tier I) (A-nivo)
 - drugi različici s podobnim funkcionalnim vplivom notraj istega gena (tier I) oz gena s podobno funkcijo, brez kliničnih podatkov (B-nivo)

ESCAT Različice razreda IV (ESCAT Tier IV) – možne tarče

- Različica/biomarker, ki kaže možen odziv na določeno zdravilo (učinkovino) z uporabo:
 - predkliničnih študij (*in vitro* ali *in vivo* modelov za študijo raka) (A-nivo)
 - in silico* orodjih za študije signalnih poti (B-nivo)

Patogene germinalne različice povezane z dednimi raki
→ priporočilo za genetsko svetovanje

Različice z nejasnim kliničnim pomenom

Joint Consensus Recommendation by AMP, ASCO and CAP

AMP/ASCO Različice razreda III (Tier III)

- Različice (biomarker) z neznanim kliničnim pomenom somatskega izvora, ki niso prisotne v splošni ali specifični populaciji



ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets (ESCAT)

ESCAT Različice razreda X (ESCAT Tier X)

- Različice (biomarker) z neznanim kliničnim pomenom somatskega izvora

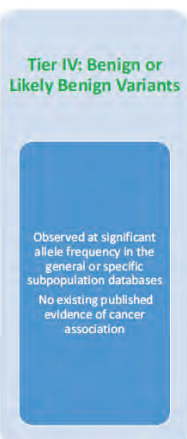
Različice brez kliničnega pomena

Joint Consensus Recommendation by AMP, ASCO and CAP

AMP/ASCO Različice razreda IV (Tier IV)

Benigne in verjetno benigne različice

Po smernicah ne poročamo na izvidu.



Primerjava različnih klasifikacij

Genetske razlike pri metastatskem raku debelega črevesa in danke (spremembe ESCAT razred I/II/III)

Table 5. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in metastatic colorectal cancer (mCRC)

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
KRAS NRAS	Mutations (resistance biomarker)	44% 4%	Not applicable	Van Cutsem E, et al. <i>J Clin Oncol</i> . 2015; ¹¹ Douillard J-Y, et al. <i>N Engl J Med</i> . 2013; ¹² Sorich M, et al. <i>Ann Oncol</i> . 2015; ¹³
BRAF ^{V600E}	Mutations	8.5%	IA	https://doi.org/10.1093/annonc/mdv015 Kopetz S, et al. <i>N Engl J Med</i> . 2019; ¹⁴ Overman MJ, et al. <i>Lancet Oncol</i> . 2017; ¹⁵ Le DT, et al. <i>J Clin Oncol</i> . 2020; ¹⁶
MSI-H		4%–5%	IA	
NTRK1	Fusions	0.5%	IC	Demetri G, et al. <i>Ann Oncol</i> . 2018; ¹⁷ Doehle RC, et al. <i>Lancet Oncol</i> . 2020; ¹⁸
ERBB2	Amplifications	2%	IB	Meric-Bernstam F, et al. <i>Lancet Oncol</i> . 2019; ¹⁹ Sartore-Bianchi A, et al. <i>Lancet Oncol</i> . 2016; ²⁰
PIK3CA	Hotspot mutations	17%	IIA	Juric D, et al. <i>J Clin Oncol</i> . 2018; ²¹
ATM	Mutations	5%	IIA	Wang C, et al. <i>Transl Oncol</i> . 2017; ²² De Bono J, et al. <i>N Engl J Med</i> . 2020; ²³ https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=MET&rank=1
MET	Amplifications	1.7%	IIA	
AKT1 ^{G12V}	Mutations	1%	IIA	Hyman D, et al. <i>J Clin Oncol</i> . 2017; ²⁴
TMB-high in MSS		1%	IIA	Fabrizio D, et al. <i>J Gastrointest Oncol</i> . 2018; ²⁵
RET	Fusions	0.3%	IIA	Orlino A, et al. <i>J Clin Oncol</i> . 2018; ²⁶
ALK	Fusions	0.2%	IIA	Vakarevich E, et al. <i>Clin Cancer Res</i> . 2016; ²⁷

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high; MSS, microsatellite stable

AMP/ASCO razred

REZISTENCA – ocena primernega zdravljenja!

AMP/ASCO različica razreda I

AMP/ASCO različica razreda II

PMID: 32853681

Poročanje rezultata - IZVID

- Primer:** maligna neoplazma kolona, neopredeljena, moški, l.1956, 80% TC
Namen: uvedba zdravljenja → TruSight Tumor 170 DNA in RNA

Poročanje rezultata - IZVID

Izvid genotipizacije tumorja debelega črevesa

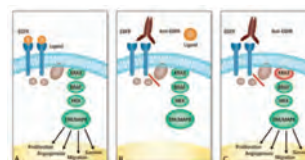
strukturiran in standardiziran

KLINIČNO POMEMBNE RAZLIČICE			
Gen/Tip	Opomba	Različica	Priporočila
KRAS	različica razreda I	c.37G>C p.(Gly13Arg) G13R	19.2 zaviralci EGFR
Različica razreda I so različice z znanim kliničnim pomenom. Različica razreda I c.37G>C p.(Gly13Arg) G13R v genu KRAS povzroči zmanjšano aktivacijo ter posledično aktivacijo proteina. Bolniki z metastatskim rakom debelega črevesa in danke z dokazano klinično pomembno različico (mutacijo) v genu KRAS ali NRAS verjetno ne odgovorijo na zdravljenje z inhibicijo receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR).			
NRAS	ne mutiran		neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje
KRAS G12C	različica ni dokazana		zaviralci KRAS
Bolniki z NSCLC, rakom trebušne slinavke in rakom debelega črevesa in danke brez dokazane različice KRAS G12C verjetno ne odgovorijo na zdravljenje z zaviralci KRAS (NCCN, 2023, 2022a, 2022b).			
BRAF	ne mutiran		neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje
Bolniki z rakom debelega črevesa in danke brez dokazane klinično pomembne različice (mutacije) v genu BRAF in z dokazano mikrosatelitsko nestabilnostjo je priporočljivo napotiti na posvet s specializirano klinično genetiko in testiranje za sindrom Lynch.			
ERBB2	ne pomemben		zaviralci HER2
Gen ERBB2 ni pomemben. Bolniki z rakom dojke, požrnika in želodca, debelega črevesa in danke ter bolniki z metastatskim ali neoperabilnim rakom žolčnika in holangiolakarcinomom (intrahepatičnim ali ekstrahepatičnim) brez pomembne različice gena ERBB2 (HER2) najverjetneje ne odgovorijo na zdravljenje z zaviralci HER2.			
NTRK1	fuzija ni dokazana		zaviralci NTRK
NTRK2	fuzija ni dokazana		zaviralci NTRK
NTRK3	fuzija ni dokazana		zaviralci NTRK
Bolniki s solidnimi tumorji brez dokazane fuzije v genih NTRK1, NTRK2 ali NTRK3 verjetno ne odgovorijo na zdravljenje z zaviralci NTRK.			
RET	fuzija ni dokazana		zaviralci RET
Bolniki s solidnimi tumorji brez dokazane fuzije v genu RET verjetno ne odgovorijo na zdravljenje z zaviralci RET (U.S. Food and Drug Administration, 2022).			

Z genotipizacijo DNA smo dokazali klinično pomembne različice.
Z genotipizacijo RNA nismo dokazali klinično pomembnih različic.
Nadeti zdravljenja dokončno opredeli ležali onkolog.

KLINIČNO POMEMBNE RAZLIČICE
za pacientov tip raka
AMP/ASCO razred I

- KRAS - c.37G>A p.(Gly13Arg) G13R**
 - Povzroči: aktivacijo proteina (onkogen)
 - Učinkovina: zaviralci EGFR
 - Odgovor: neobčutljiv - verjetno ne odgovori na zdravljenje



Izvid genotipizacije tumorja debelega črevesa

DRUGE NAJDBE			
Gene/Pozicija	Rekurzivna	Repozitorij	AF(%)
TP53	<i>različica razreda II</i>	c.723delA p.(Cys242AlaHis)*	28,7
Različica razreda II so razlike v možnim kliničnim pomenu. Različica razreda II c.723delA p.(Cys242AlaHis*) v genu TP53 povzroči nastanek nepredvidljivega tipa kodiranja posledično nastanek okvare ali spremembe njegovega v. Lomco deluje kot patogena ali verjetno patogena različica pri vzroci TP53 so pogosto somatske. Pri upoštevanju metodami in možno količ samohajb od zaročnih različic. Zavezoj pacienti razpoložljivi so povezane s sindromom Li-Fraumeni. V primeru, da oseba ali družina izvira iz vzroka sindroma Li-Fraumeni, je pacientsa priložnost razpoložljivi na posveti s specialisti klinične genetike.			
APC	<i>različica razreda III</i>	c.1549-8A>G p.7	44
AKT1	<i>različica razreda III</i>	c.3670>A p.(Asp323Asn)	12,8
ALK	<i>različica razreda III</i>	c.1040>A p.(Gly35Glu)	14,7
PEKIV7	<i>različica razreda III</i>	c.1440T>C p.(Leu47Asp)	7,7
PEKIV7	<i>različica razreda III</i>	c.15180>T p.(Asp440Arg)	12,6
DDR	<i>različica razreda III</i>	c.1932>A p.(Val658Met)	19,4
MLH1	<i>različica razreda III</i>	c.880>A p.(Arg270Leu)	16,8
MED3	<i>različica razreda III</i>	c.1148delA p.(Ile383AsnGlu)*	9,7
NOTCH1	<i>različica razreda III</i>	c.823C>G p.(Ala250Gly)	11,1

DRUGE NAJDBE

Različice z možnim kliničnim pomenom – AMP/ASCO razred II
Različice z neznanim kliničnim pomenom – AMP/ASCO razred III

Poznavanje kliničnega pomena in značilnosti različic v tumorju:

- pogost somatski izvor?
- zarodna predispozicija?
- ločevanje somatskih od zarodnih različic?

Izvid genotipizacije tumorja debelega črevesa

Ocena TMS nevainstinskih različic, preračunan na eno megabaz (1 Mb), je 34 različic/Mb. Za izračun so upošteevane vse večje kotnatske različice razen glukoformilacij in 6-MbA (nukleotidske). Ocena TMS nevainstinskih in ainstinskih različic, preračunan na eno megabaz (1 Mb), je 45 različic/Mb. Za izračun so upošteevane vse večje kotnatske različice razen glukoformilacij.	
PREISKOVANI GENI	
Seznam genov glede na tip raka	
Izvid pripravil: mat. anal. dr. SRDAN NOVAKOVIC, univ. dipl. biol. spec. lab. med. gen.	Izvid oddalja za molekularno diagnostiko: mat. anal. dr. SRDAN NOVAKOVIC, univ. dipl. biol. spec. lab. med. gen.
(Izvid je nastal iz originalnega testiranja HLA-KIT-01) in je delno v skladu s postopki in protokoli. Dostava v 2 delih.)	

Ocena TMB

Seznam tarčno analiziranih genov

Izvid genotipizacije tumorja debelega črevesa

OPIS METOD

- minimalne zahteve o pokritosti
- uporabljena programska orodja za analizo

OMEJITVE METOD

- različice izven preiskovane regije
- zmanjšanje detekcije različic (pseudogene, GC bogate regije)
- specifičnost, občutljivost, meja detekcije

DODATNE OPOMBE

- nezmožnost ločevanja somatskih od zarodnih različic
- heterogenost tumorja (zasevek)
- negativen rezultat vzorca, ki vsebuje <30% tumorskih celic, ne izključuje prisotnosti somatskih različic
- uporabljena klasifikacija

Seznam sekvenciranih genov / preiskovanih tarč

Vloga molekularne diagnostike pri solidnih tumorjih skozi oči patologa

Olga Blatnik
Oddelek za patologijo



Molekularna diagnostika v onkologiji:
20. obletnica ustanovitve Oddelka za molekularno diagnostiko na OIL

Ljubljana, 11.4.2025

Vloga patologa v diagnostiki solidnih tumorjev

- Postavitev diagnoze
- Dodatni podatki za ustrezno obravnavo pacienta - podani v obliki standardiziranega izvida:
 - Gradus (kjer ga ocenjujemo)
 - Status robov
 - Ocena proliferacijske aktivnosti
 - Prisotnost preneoplastične/in situ lezije
 - ...
- Ocena prediktivnih in prognostičnih markerjev
- Izidi dodatnih preiskav, ki potrjujejo/ovržejo diagnozo

Prediktivni in prognostični markerji

- Proliferacijska aktivnost
- Status hormonskih receptorjev (ER, PR, AR)
- Status *HER2*
- Status proteinov za popraviljanje neujemanja (MMRP)
- Izražanje PD-L1
- Izražanje CLDN18
- ...

Dodatne preiskave za opredelitev lezije

- Odvisno od tipa tumorja
- Večinoma odražajo genetsko dogajanje v tumorju
 - Amplifikacije
 - Fuzije
 - Različice, ki vodijo v prekomerno izražanje/izgubo izražanja proteinskega produkta (pomen v patogenezi)
- Klonalnost limfocitne populacije
- ...

Metode za določanje diagnostičnih, prediktivnih in prognostičnih markerjev v patologiji

- HE
- Imunohistokemija (IHK)
- ISH (FISH, CISH)
- Imunofluorescenca
- Molekularno-genetske analize

Molekularne metode

- Sekvenciranje naslednje generacije (NGS)
 - Paneli, prilagojeni tipom tumorja/manj specifični paneli
 - Različice na nivoju posameznih nukleotidov, indels, spremembe števila kopij, fuzije
- Določanje stopnje metilacije promotorjev različnih genov
 - Določanje metilacijskega profila tumorja (tumorji osrednjega živčevja)

Pomen molekularne diagnostike v patologiji

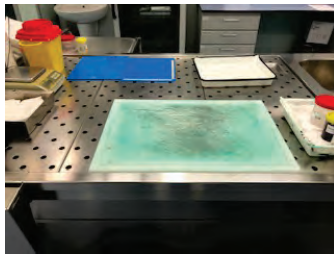
- NGS, prilagojen v formalinu fiksiranemu, v parafin vklopljenemu tkivu
- Majhni vzorci
- Veliko informacij z eno preiskavo
- **Primarno: diagnostičen pomen**
 - Npr. fuzija *EWSR1::ATF1* v tumorju z melanocitno diferenciacijo govori za svetlocelični sarkom
- **Prognostični in prediktivni kazalci** (enaki ali ne kot diagnostični markerji)
 - Npr. mutacija gena *KIT* v gastrointestinalnem stromalnem tumorju
- **Potrditev rezultatov, najdenih z drugimi metodami**
 - Npr. suspektna preureditev gena *EWSR1* s FISH; nekonkluzivni rezultati IHK barvanj

Pasti molekularno genetskega testiranja v patologiji

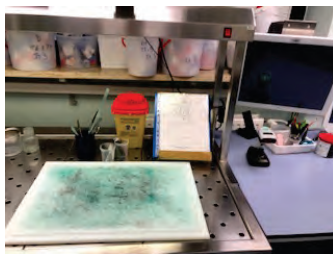
- Molekularno-genetske najdbe niso tumorsko specifične - interpretacija rezultatov v kontekstu rezultatov ostalih preiskav
- Majhni vzorci
- Nizka celularnost vzorcev
- Obilna medceličnina
- Nekroza
- Vnetje

Vpliv kakovosti vzorca na predanalitsko fazo

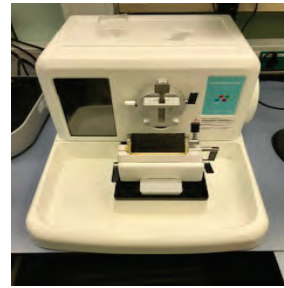
- Urejenost in sledljivost spremne dokumentacije
- Optimalen čas fiksacije (drobci 8h, ostali vzorci 12-24h za optimalno ohranitev nukleinskih kislin in morfologije)
 - Formalin povzroči:
 - Fragmentacijo DNA
 - Crosslinking biomolekul
 - Modifikacije baz
- Dekalcinacija (hidroliza DNA zaradi močnih kislin)
- Možnost kontaminacije vzorca:
 - Sprejemna miza
 - Narezovanje (čistoča, menjavanje rezil, sklapelov, pincet, škarij...)
 - Izdelava histoloških preparatov in rezin za molekularno-genetske preiskave (menjavanje rezil med različnimi vzorci, redno čiščenje mikrotoma)
 - Kontaminacija v vodni kopeli
- Ustrezno hranjenje vzorca za molekularno-genetsko preiskavo do transporta



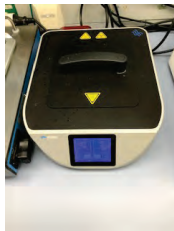
Sprejemna miza



Narezovalna miza



Mikrotom



Vodna kopel



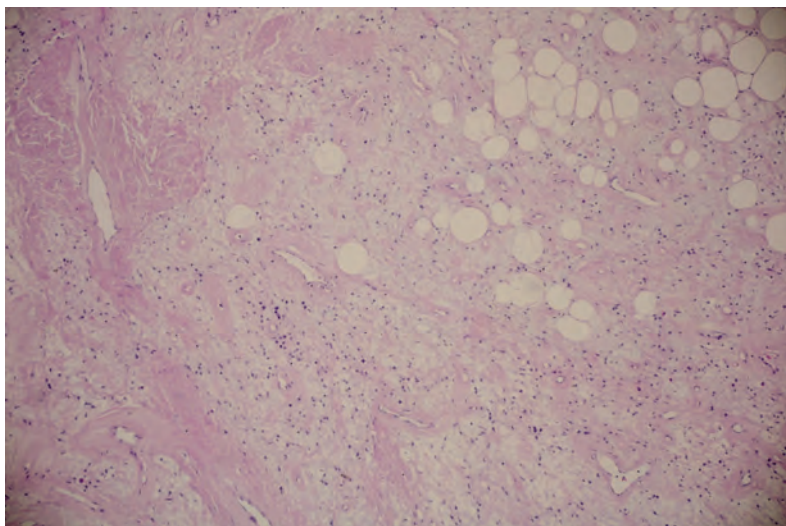
Pripravljeni vzorci



Vloga patologa v pripravi vzorca

- Izbira ustreznega testa
- Izbira primerne delne lezije za testiranje
 - Zagotovitev zadostne celularnosti - makro/mikrodisekcija
- Ustrezna ocena deleža tumorskih celic

M, 72, tu levo ingvinalno, ?trajanje

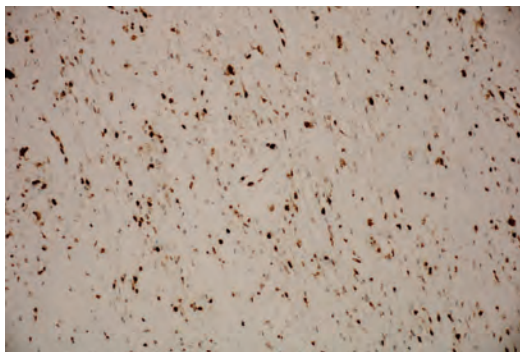


Vretenaste celice brez
 atipij ali mitotske aktivnosti
 Obilo medceličnine
 Ni nekroze
 IHK: Rb verjetno ohranjen

 DIB: verjetno benignen ali nizkega
 malignega potenciala

 Ekscizija: sega v robove

Rb



Miksoiden, lipomatozen in vretenastoceličen tumor

DD: celularni angiofibrom, vretenastocelični/pleomorfni lipom, solitarni fibrozni tumor,

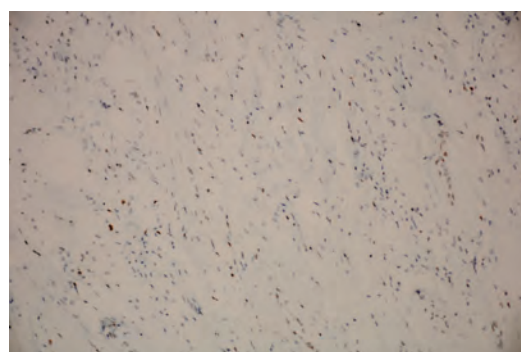
dobro diferencirani liposarkom, fibromiksoidni sarkom nizkega gradusa,

miksofibrosarkom

TSO 500 DNA, TSO 170 RNA, Archer FusionPlex Sarcoma v2

KLINIČNO POMEMBNE RAZLIČICE			
RBI	nemutiran*		
*glej opombo na dnu izvida.			
MOM2	nepomnožen		
HMG2	fuzija ni dokazana		
NCO2	fuzija ni dokazana		
Z genotipizacijo DNA nismo dokazali klinično pomembnih različic.			
Z genotipizacijo RNA nismo dokazali klinično pomembnih različic.			
Načrt zdravljenja dokončno opredeli lečeči onkolog.			
DRUGE NAJDBE			
DNMT3A	različica razreda III	c.2430_2433delTGAT p.(Asn810Lysfs*14)	1.47
FBXW7	različica razreda III	c.38G>A p.(Arg13Gln)	46.52
FLT1	različica razreda III	c.1223G>A p.(Ser408Asn)	45.22
LRP1B	različica razreda III	c.2396G>A p.(Arg799Gln)	48.88
MEN1	različica razreda III	c.1439_1447delCCCGGGAGG p.(Ala489_Glu482del)	40.66
PARP1	različica razreda III	c.1781C>T p.(Thr594Met)	31.31
SPTA1	različica razreda III	c.4160G>A p.(Arg1387His)	47.16
Različice razreda III so različice nejasnega kliničnega pomena. Z uporabljenimi metodami ni možno ločiti somatskih od zarodnih različic.			
Ocenjen TMB nesinonimnih različic, preračunan na eno megabazo (1 Mb), je 1 različica/Mb. Za izračun so upoštewane vse verjetno somatske različice razen globokointronskih in tih (sinonimnih) različic. Ocenjen TMB nesinonimnih in sinonimnih različic, preračunan na eno megabazo (1 Mb), je 2 različici/Mb. Za izračun so upoštewane vse verjetno somatske različice razen globokointronskih.			
V vzorcu so nakazane delecije genov, ki kažejo na:			
dolgi ročci kromosoma 13 (13q14.2) (RBI)			
dolgi ročci kromosoma 15 (15q25.3-15q26.3) (NTRK3, FANCL, CHD2, IQF1R)			
dolgi ročci kromosoma 16 (16q13-16q24.3) (NUP93, CDH1, PLCO2)			

Rb (ponovitev): izguba v delu celic



Najverjetneje neoplazma z izgubo Rb (DD: celularni angiofibrom)

Ne povsem konkluzivni rezultati IHK

NGS: zaradi obilne medceličnine in posledično nizkega deleža tumorskih celic (čepprav ocenjen kot 80%) manj zanesljiv rezultat

Neustrezna IHK reakcija na Rb → ukrepi

Molekularna diagnostika v onkologiji:
20. obletnica ustanovitve Oddelka za molekularno diagnostiko na OIL
11.4.2025

Pomen molekularne diagnostike pri gastrointestinalnih stromalnih tumorjih

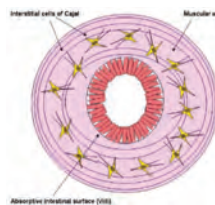
Doc. dr. Mojca Unk, dr. med.
Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut Ljubljana

Gastrointestinalni stromalni tumorji

- Redek rak v Sloveniji in po svetu:
 - Slovenija: incidenca okoli 50 GIST/leto
 - najpogostejša mezenhimska neoplazma prebavne cevi (manj kot 1% vseh tumorjev prebavil)
 - večinoma sporadični, zelo redko dedni, lahko v sklopu sindroma
 - razlog nastanka?
 - izvor: Cajalova celica (telociti, gladke mišične celice)



GIST, gastrointestinalni stromalni tumor



Žagar et Zadnik. OIL 2024; Kindblom et al. Am J Pathol. 1998.

GIST in KIT protein

Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors

Seiichi Hirota,* Koji Isozaki,* Yasuhiro Moriyama,
Koji Hashimoto, Toshiro Nishida, Shingo Ishiguro,
Kiyoshi Kawano, Masato Hanada, Akihiko Kurata,
Masashi Takeda, Ghulam Muhammad Tunio, Yuji Matsuzawa,
Yuzuru Kanakura, Yasuhisa Shinomura, Yukihiko Kitamura†



Yukihiko Kitamura, M.D. Seiichi Hirota, M.D.
Osaka Univ. Med. School

5 vzorcev GIST

sekvenciranje c-KIT komplementarne DNK,
ki kodira protoonkogeni receptor, tirozinsko
kinazo KIT

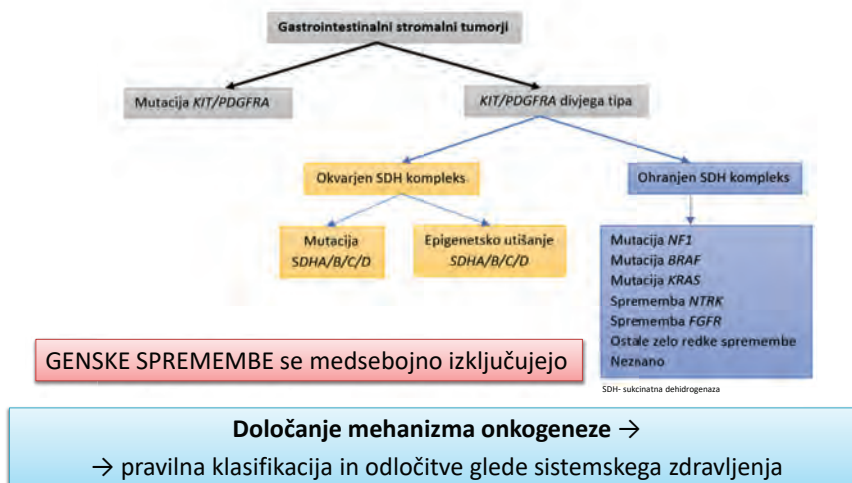
prepoznavna mutacije v genskem zapisu za
transmembransko in tirozin kinazno
domeno proteina

konstitutivna aktivacija receptorja

maligna transformacija

GIST, gastrointestinalni stromalni tumor

Mutacije *KIT/PDGFA* so najpogostejše, niso pa edine onkogene spremembe



NCCN guidelines GIST v2.2025, 2023; Cassali et al. Ann Oncol 2022; Verweij et al. Lancet 2004; Joensuu et al. JAMA Oncol 2020; Demetri et al. J Natl Compr Canc Netw 2007; Pierotti et al. Nature Reviews Clinical Oncology 2011; Unk et al. Oncol Rep 2022; Brčić et al. Diagnostics (Basel) 2021; Hu et al. Front Oncol 2022; Serrano Br J Cancer 2019.

Zakaj je molekularna diagnostika pomembna pri GIST?

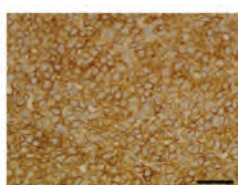
- omogoča natančno diagnozo in razlikovanje GIST od drugih tumorjev
- pomaga pri izbiri najučinkovitejšega zdravljenja
- napoveduje odzivnost na terapijo in možnost odpornosti
- spremlja napredovanje bolezni in izboljšuje prognozo.

GIST, gastrointestinalni stromalni tumor

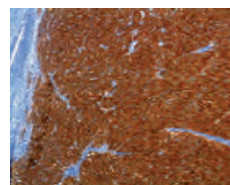
Natančna diagnoza in razlikovanje GIST od drugih tumorjev

- morfolologija in imunohistokemični izvidi
 - 95 % GIST je imunohistokemično KIT (CD117) +
 - če negativni: imunohistokemično DOG1 +

Difuzna CD117 pozitivnost pri GIST



Difuzna DOG1 pozitivnost pri GIST



- potrditev alteracij *KIT/PDGFA* pri več 90 % GIST z molekularno diagnostiko

GIST, gastrointestinalni stromalni tumor

Unk et al. Oncol Rep 2022; González-Cámpora et al. Anal Quant Cytol Histol. 2011

Zaključek

Molekularna diagnostika

- nam je v pomoč pri natančni opredelitvi diagnoze.
- vpliva na izbiro (sistemskega) zdravljenja GIST.
- omogoča personalizirano terapijo glede na onkogeno spremembo.
- pri tekočinski biopsiji se bo lahko uporabljala za spremljanje uspeha zdravljenja in pomaga pri pravočasnem odkrivanju odpornosti.

GIST, gastrointestinalni stromalni tumor



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelček za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20
let

Pomen molekularne diagnostike pri raku jajčnikov

Erik Škof

April 2025



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelček za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20
let

Rak jajčnikov

PODATKI IN ZNAČILNOSTI PRED LETOM 2019 – ni bilo biomarkerja



OPERACIJA

+

KEMOTERAPIJA

+

Bevacizumab
(anti VEGF)

10-18 mesecev

Preživetje brez ponovitve
bolezni^{2,3,4}



~70%

ponovitev bolezni

3 leta od pričetka zdravljenja¹



~40%

5-letno preživetje⁵

40 mesecev

Celokupno preživetje⁴

Nujno je najti bolj učinkovito zdravljenje z namenom izboljšanja prognoze bolnic z rakom jajčnikov¹⁻⁵

*1. Ledermann, J. A. et al. Ann. Oncol. 2013; 2. Bookman, M. A. et al. J. Clin. Oncol. 2009; 3. Burger, R. A. et al. N. Engl. J. Med. 2011;

*4. Perren, T. J. et al. N. Engl. J. Med. 2011; 5. de Angelis R et al. Lancet Oncol 2014.

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Oddelček za molekularno
diagnostiko
Department of
Molecular Diagnostics

20
let

Leto 2012 – zametki molekularnega testiranja...

Mutacija v genih *BRCA1/2* – biomarker za zdravljenje raka jajčnikov z olaparibom*

Olaparib pri gBRCA+ recidivni bolezni, po KT s platino¹⁻³ – izrazito izboljšanje PFS

Study 19

Phase II study^{1,2}

Recurrent ovarian cancer after two or more prior lines of platinum therapy (N=265)

Maintenance in patients achieving a CR/PR on platinum therapy

Olaparib capsules po 400mg bid

Olaparib significantly prolonged PFS compared with placebo (HR 0.35; 95% CI 0.25 to 0.49; p<0.001)

Trend towards benefit for overall survival (HR 0.73; 95% CI 0.55 to 0.95; nominal p=0.021; statistical significance not reached)



Phase III study³

Recurrent **BRCAm** ovarian cancer after two prior lines of platinum therapy (N=295)

Maintenance in patients achieving a CR/PR on platinum therapy

Olaparib tablets po 300mg bid

Olaparib significantly prolonged PFS compared with placebo (HR 0.30; 95% CI 0.22 to 0.41; p<0.0001)

* PFS = progression-free survival; CR = complete response; PR = partial response; po = per oral; bid = twice a day; HR = hazard ratio; CI = confidence interval
1. Ledermann J. et al. N Engl J Med. 2012;366(15):1382-1392; 2. Gourley C. et al. J Clin Oncol 2017;35(suppl); poster related to abstr 5533; 3. Pujade-Lauraine et al., Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1274-1284

EMA od 16.12.2014

FDA od 17.avgust 2017

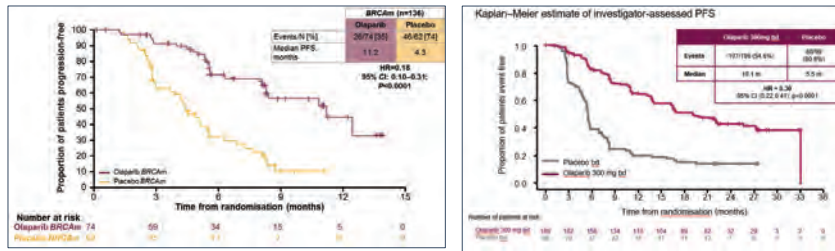
Olaparib* - prvi PARPi (zaviralec poli-ADP riboza polimeraze), ki je pokazal učinkovitost pri raku jajčnikov

Leto 2012 – zametki molekularnega testiranja...

Mutacija v genih *BRCA1/2* – biomarker za zdravljenje raka jajčnikov z olaparibom*

Olaparib pri gBRCA+ recidivni bolezni, po KT s platino¹⁻³ – izrazito izboljšanje PFS

Study 19



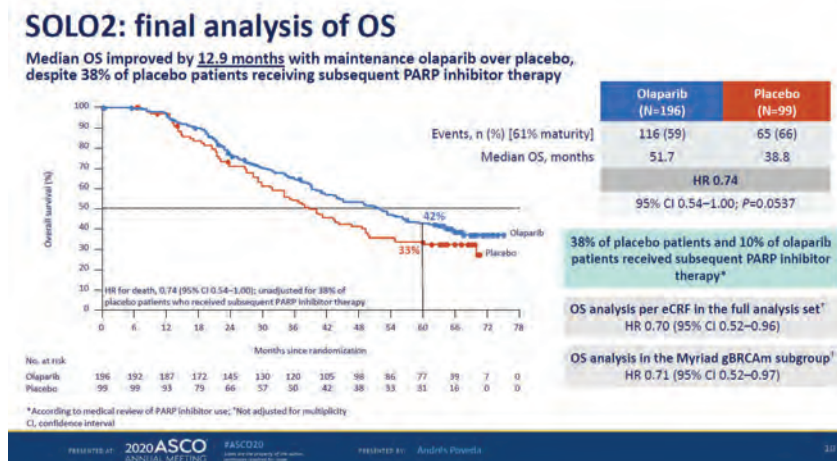
- PFS = progression-free survival; CR = complete response; PR = partial response; po = per oral; bid = twice a day; HR = hazard ratio; CI = confidence interval
- 1. Ledermann J, et al. N Engl J Med. 2012;366(15):1382-1392; 2. Gourley C, et al. J Clin Oncol 2017;35(suppl); poster related to abstr 5533; 3. Pujade-Lauraine et al., Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1274-1284

EMA od 16.12.2014

FDA od 17. avgust 2017

Olaparib* - prvi PARPi (zaviralec poli-ADP riboza polimeraze), ki je pokazal učinkovitost pri raku jajčnikov

Olaparib – učinkovit pri gBRCA+ recidivni bolezni, po KT s platino¹⁻³



5

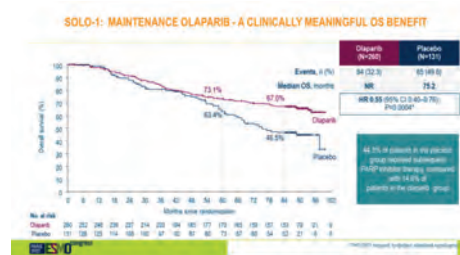
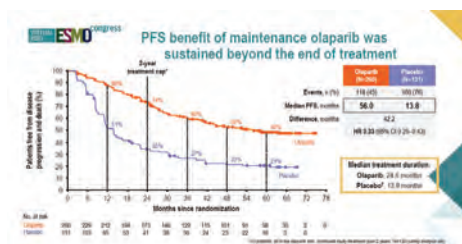
Od 2019 dalje: molekularno testiranje = standard že ob diagnozi (geni *BRCA1/2*)

Iz tumorja (sBRCA) in/ali krvi (gBRCA)

SOLO1: vzdrževalno zdravljenje z olaparibom v 1. liniji (g/s BRCA +)

Mediani PFS – 56 mesecev

Mediani OS – ni doseženo po 7 letih



- PFS – preživetje brez ponovne bolezni
- OS – celokupno preživetje

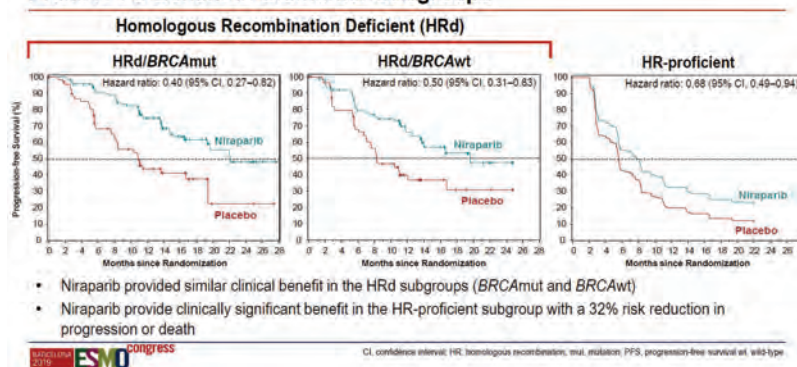
EMA odobritev: 18. junij 2019 – olaparib v 1. liniji pri BRCA+ (zarodna ali somatska)

Leto 2019 – zametki testiranja HRD* = nadgradnja testiranja genov *BRCA1/2* iz tumorja

PRIMA : vzdrževalno zdravljenje z niraparibom v 1. liniji

Preživetje brez ponovitve bolezni – izrazita dobrobit v primeru HRD (ne glede na *BRCA* status)

PRIMA PFS Benefit in Biomarker Subgroups



HRD* - okvara homologne rekombinacije (zajeti geni *BRCA1/2* in ostali razlogi za okvaro...)

Leto 2019 – potrditev pomena določanja HRD*

PAOLA-1 : olaparib + bevacizumab v 1. liniji - HRD pozitivni

Olaparib + bevacizumab: izrazito izboljšanje PFS and OS pri HRD pozitivnih bolnicah



HRD* - okvara homologne rekombinacije (zajeti geni *BRCA1/2* in ostali razlogi za okvaro...)

1. Ray-Coquard I et al Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. Presented at ESMO Congress 2022, Paris, France, September 2022; 2. Ray-Coquard I et al Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-2428.

Molekularna diagnostika pri raku jajčnikov – naše izkušnje

• Obdobje 2014 - 2019: **testiranje *BRCA* iz krvi – za namen zdravljenja s PARPi***

• Postopek za pridobitev izvida glede g*BRCA* mutacije:

- | | | |
|---------------------|---|------------|
| • Internist onkolog | priporoča genetsko svetovanje | 2-3 mesece |
| • Genetik | prvo svetovanje (pred testom) + odvzem krvi | |
| • Molekularni lab. | Testiranje krvi + rezultat | |
| • Genetik | drugi posvet (post testno svetovanje) | |
| • Internist onkolog | zdravljenje z olaparibom | |

• Olaparib za **zdravljenje ponovitve *BRCA*+ raka jajčnikov**
(ZZS odobritev financiranja od februarja 2016)

Molekularna diagnostika pri raku jajčnikov – naše izkušnje

• Obdobje 2019 do 2023: **testiranje BRCA** – za namen **primarnega** zdravljenja s PARPi“

- Testiranje BRCA **iz tumorja** (tBRCA)* in/ali **iz krvi** (gBRCA) – po presoji kliničnega genetika
- Testiranje BRCA iz tumorja z NGS** omogoča izvid BRCA v <1 **mesecu**
- Ob genetskem posvetu izvid NGS iz tumorja na voljo kliničnemu genetiku
 - posodobljena klin. pot za genetsko svetovanje (Onkologija, december 2021)
- Testiranje BRCA iz krvi opredeli vrsto mutacije BRCA (zarodna ali somatska)
 - pomembno za svoje

Olaparib ali niraparib **za primarno** zdravljenje BRCA+ raka jajčnikov

tBRCA* - tumorsko tkivo (FFPE) – rutinsko, citološki material (opcija)
NGS** - next generation sequencing
PARPi*** – zaviralec poli-ADP-riboza polimeraze

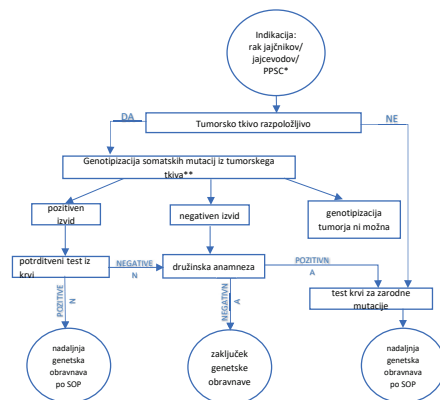
Olaparib v 1. liniji - ZZS odobritev financiranja od oktobra 2020 (za BRCA+)
Niraparib v 1. liniji – ZZS odobritev od aprila 2021 (ne glede na BRCA)

Molekularna diagnostika pri raku jajčnikov – naše izkušnje

Leto 2021

Posodobljena klinična pot za genetsko svetovanje

Validacija BRCA testiranja iz tumorja
(obdobje 2019-2020)



Krajc M, et al. Onkologija 2021

Cancers (Basel). 2022 Mar 10;14(3):1434. doi: 10.3390/cancers14061434.

Real-World Data on Detection of Germline and Somatic Pathogenic/Likely Pathogenic Variants in *BRCA1/2* and Other Susceptibility Genes in Ovarian Cancer Patients Using Next Generation Sequencing

Vida Stropelj¹, Ana Blatnik², Erik Štanc³, Vita Štepičič Dinegolj¹, Mateja Krnjež², Brigita Gregorič³, Petra Škerl⁴, Ksenija Stropnik², Gabrijel Klančnik¹, Maja Banjac², Janez Žigmanj⁴, Maja Kavčič⁵, Srdjan Novaković¹

n= 170 bolnic

BRCA testiranje iz tumorja (FFPE) je zanesljivo...

- tumor: 37/38 tBRCA mut (97%)
- kri: 26/38 gBRCA mut (68%)

- 13 (8%) bolnic je imelo *ne-BRCA* HRD gene

11

Molekularna diagnostika pri raku jajčnikov – naše izkušnje

Leto 2023

• Marec 2023

– ZZS odobritev zdravljenja s kombinacijo olapariba in bevacizumaba – v skladu z raziskavo PAOLA-1 (za HRD pozitivne)

• September 2023

– Testiranje HRD ob diagnozi – naša „inhouse metoda“ – v skladu z ESMO 2023 priporočili

- NGS (500 genov) + metilacija BRCA1/2 promotorja

HRD and PARPis. Up to 50% of HGSCs are detected as HRD-positive with current tests. Included in these are 15%-20% of gBRCA1/2-mut cases. Somatic BRCA1/2-muts, epigenetic silencing via hypermethylation of the BRCA1 promoter and deficiency in other proteins and pathways involved in the homologous recombination repair of DNA double-strand breaks contribute to the remainder of positive tests. ¹ HRD

Volume xxx ■ Issue xxx ■ 2023

1. Ray-Coquard I et al. Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. Presented at ESMO Congress 2022, Paris, France, September 2022; 2. Ray-Coquard I et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2416–2428. 3. ESMO OC guidelines 2023, published online, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011>

Molekularna diagnostika pri raku jajčnikov – naše izkušnje

Naše izkušnje z zdravljenjem z olaparibom pri raku jajčnikov

- Od leta 2015 smo zdravili 279 bolnic z olaparibom (analiza februar 2025)

	2015*	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Skupaj
1. linija	-	-	-	-	2**	28	26	31	28 [#]	31	6	152
1.ponovitev	1*	8	14	5	17	11	13	4	10	5	1	89
2.ponovitev	1*	7	5	3	1	1	0	1	-	1	-	21
≥3 ponovitve	-	5	1	-	4	1	2	-	1	-	-	17
Skupaj:	2	23	21	8	24	41	41	36	39	37	7	279

1. linija olaparib + bevacizumab :

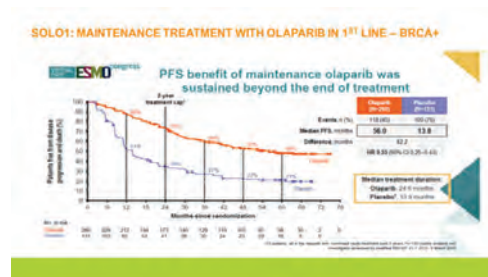
- 2023: 6 bolnic
- 2024: 4 bolnice
- 2025: 2 bolnici

* Prvi dve bolnici - november 2015 v sklopu programa „zgodnjega dostopa zdravlila“ – ZZS odobritev za zdravljenje ponovitve bolezni februarja 2016
 ** Individualna odobritev zdravljenja v 1. liniji na predlog multidisciplinarnega konzilija od 2019 – ZZS odobritev za zdravljenje v 1. liniji oktobra 2020
 # olaparib + bevacizumab v 1. liniji zdravljenja (PAOLA-1) – ZZS odobritev marca 2023

Molekularna diagnostika pri raku jajčnikov – naše izkušnje

• Olaparib v 1. liniji uporabljamo od leta 2019*

- Do sedaj smo zdravili več kot 150 bolnic
- Dobre izkušnje
 - Tablete 150mg – dnevni odmerek je 2x300mg
- Ugoden profil neželenih učinkov
 - Blaga slabost, utrujenost, anemija
 - Le 7% bolnic je imelo resne neželene učinke**
- Učinkovitost
 - Po dveh letih sledenja – PFS 74%
(enako kot v SOLO-1)



- Individualna odobritev na predlog multidisciplinarnega konzilija, ZZS odobritev za 1. linijo oktobra 2020
- ** - vsi resni neželeni učinki so bili poročani

Molekularna diagnostika pri raku jajčnikov – naše izkušnje

- Znanstveni pristop se nadaljuje: od 2023 dalje...

Cancer Cytopathol. 2023 Mar;131(3):185-197. doi: 10.1002/cncy.22664. Epub 2022 Nov 18.

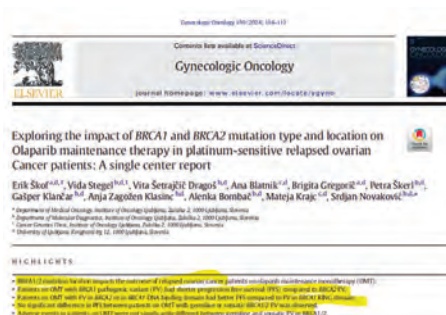
Cytopathological assessment is an accurate method for identifying immunophenotypic features and BRCA1/2 mutations of high-grade serous carcinoma from ascites

Simone Mijovska^{1,2}, Erik Škerl^{3,4}, Srdjan Novaković⁵, Viki Stiegel⁶, Anja Jentzen⁷, Biljana Grčar Kuzmanov⁸, Špela Smokov⁹, Branka Cvetković¹⁰, Sonja Sebar¹¹, Maja Ulčohodnik Kulevica¹², Veronika Klobavac-Pleševski¹³

Affiliations + expand
PMID: 36399410 DOI: 10.1002/cncy.22664

Citološki material je primeren za:

- določanje BRCA mutacije
- diagnozo raka jajčnikov, če:
 - tkivo (FFPE) ni primerno
 - operacija/biopsija ni možna



Vrsta in lokacija BRCA mutacije ima klinični pomen pri zdravljenju ponovitve bolezni z olaparibom ...

Pomen molekularne diagnostike pri raku jajčnikov

Zaključki:

- Določanje HRD (mutacije v *genih BRCA1/2*) = standard ob diagnozi
- Zaviralci PARP v 1. liniji raka jajčnikov (olaparib, niraparib) pri HRD pozitivnih
 - +/- bevacizumab
- Izrazita klinična dobrobit zaviralcev PARP pri HRD oz. mutaciji v *genih BRCA1/2*
- Znanstveni pristop - validacija lastnega dela z objavami v strokovni literaturi