

Povzetek poročila državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom (2000 – 2023)

Summary of the report of the national Registry of Tested Individuals from Families with Hereditary Cancer (2000 – 2023)

Hotujec Simona¹, Blatnik Ana¹, Stegel Vida²,
Krajc Mateja¹

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

²Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za molekularno diagnostiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izr. prof. dr., Kraljevina Belgija, Mateja Krajc, dr. med.

E-mail: mkrajc@onko-i.si

Poslano / Received: 5.11.2025

Sprejeto / Accepted: 12.11.2025

doi: 10.25670/oi2025-011on

IZVLEČEK

Izhodišče: Za lažje odkrivanje posameznikov z visoko ogroženostjo za razvoj raka ter učinkovitejše izvajanje genetskega testiranja in spremljanja nosilcev zarodnih genetskih okvar je bila leta 2019 ustanovljena državna baza podatkov, Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, katerega upravlja-vec je Onkološki inštitut Ljubljana, njegov sedež pa je na Oddelku za onkološko klinično genetiko. Register vključuje podatke o osebah, ki so bile testirane za zarodne patogene različice/verjetno patogene različice (PR/VPR) v genih, ki so povezani z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev. V članku predstavljamo povzetek poročila državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, za obdobje 2000–2023.

Metode: V analizi smo uporabili deskriptivno statistično analizo, pri čemer smo prešteli število opravljenih genetskih testiranj (preiskav) in število testiranih oseb. V poročilu smo prikazali število odkritih zarodnih PR/VPR v genih, ki so povezani z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev. Podatke smo prikazali za vsako leto, za obdobje od leta 2000 do leta 2023.

Rezultati: V zbirki podatkov registra je bilo v obdobju od leta 2000 do leta 2023 registriranih 12.904 testiranih posameznikov iz 8.781 družin. Pri 3.334 posameznikih iz 1.828 družin smo odkrili vsaj eno zarodno PR/VPR v genu, ki je povezan z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev. Pozitiven izvid genetskega testiranja je tako imela dobra četrtina vseh testiranih ali 26 %, velika večina na področju dednega raka dojk in/ali jajčnikov.

Zaključek: Zbiranje podatkov testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, in letna analiza v obliki poročil nam omogočata celovito spremljanje epidemioloških trendov, predvsem incidence in prevalence nosilcev dednih predispozicij za razvoj tumorjev, ter lažje načrtovanje zdravstvene oskrbe teh posameznikov na državni ravni.

Ključne besede: Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, genetsko testiranje, dedna predispozicija za razvoj tumorjev, patogene/verjetno patogene različice

ABSTRACT

Background: In order to facilitate the identification of individuals at high risk for cancer, improve the implementation of genetic testing, and enable effective monitoring of carriers of high cancer risk variants, a national database—the National Registry of Tested Individuals from Families with Hereditary Cancer—was established in 2019. The registry is managed by the Institute of Oncology Ljubljana and is based at the Department of Clinical Cancer Genetics. It includes data on individuals tested for germline pathogenic or likely pathogenic variants (PV/LPV) in genes associated with hereditary predisposition for tumour development. This article presents a summary of the report of the National Registry of Tested Individuals from Families with Hereditary Cancer for the period 2000–2023.

Methods: A descriptive statistical analysis was performed, including the analysis of the number of genetic tests performed, the number of individuals tested, and the number of identified germline PV/LPVs in genes associated with hereditary tumour predisposition by year, for the period 2000–2023.

Results: From 2000 to 2023, the registry recorded 12,904 tested individuals from 8,781 families. At least one germline PV/LPV in a gene associated with hereditary tumour predisposition was identified in 3,334 individuals from 1,828 families. Thus, a positive genetic test result was found in about one-quarter (26%) of all tested individuals, the majority within the field of hereditary breast and/or ovarian cancer.

Conclusion: The collection of data of tested individuals from families with hereditary cancer, together with annual analyses in the form of reports, enables comprehensive monitoring of epidemiological trends—particularly the incidence and prevalence of carriers with hereditary predispositions for tumour development—and facilitates better planning of healthcare for these individuals at the national level.

Keywords: Registry of Tested Individuals from Families with Hereditary Cancer, genetic testing, hereditary tumour predisposition, pathogenic / likely pathogenic variant

UVOD

V Sloveniji je leta 2022 za rakom zbolelo približno 19.000 ljudi, zaradi te bolezni pa je umrlo približno 6.300 bolnikov, o čemer priča najnovejše poročilo Registra raka Republike Slovenije. Trenutno je v državi več kot 136.000 ljudi, ki so že imeli postavljeno vsaj eno diagnozo raka (1).

Rak se v določenih družinah pojavlja pogostejše, kot bi bilo pričakovano. Posamezniki v teh družinah pogosto zbolijo v mlajših letih, lahko tudi za več oblikami raka – govorimo o družinski obremenitvi z rakom. Vzroki za povečano pojavnost raka v družini so lahko negenetski, ki si jih sorodniki pogosto delijo, kot na primer nezdrav življenjski slog ali izpostavljenost nevarnostnim dejavnikom iz okolja, ali pa genetski. Pri slednjih gre za dedno pogojeno nagnjenost k razvoju tumorjev, ki jo lahko povzroči en sam močno ogrožajoč dedni dejavnik ali pa neugodna kombinacija več manj ogrožajočih dednih dejavnikov.

Raziskave kažejo, da okoli 5–10 % vseh onkoloških bolnikov zboli zaradi podedovane okvare (t. i. patogene različice) specifičnih genov, kar imenujemo dedni rak oz. dedna oblika raka. Pri nosilcih dednih predispozicij za razvoj tumorjev je lahko verjetnost za razvoj določene vrste raka zelo visoka, odvisno od tega, kateri gen je okvarjen in za kakšno vrsto okvare gre. Genetske okvare, ki vodijo v to predispozicijo, so večinoma podedovane od staršev, vendar se lahko v redkih primerih pojavijo tudi na novo. Pri tem naj poudarimo, da se ne deduje sama bolezen, temveč genetska okvara in z njo povezana ogroženost (2).

Če ob analizi diagnoz raka pri družinskih članih ali ob specifični diagnozi onkološke bolezni ugotovimo, da je verjetnost dednega sindroma pri posamezniku velika (upoštevajoč merila za genetsko testiranje), se odločimo za genetsko testiranje. Testiranje se opravi na vzorcu periferne venske krvi ali drugih ustreznih bioloških vzorcih (zdravega tkiva). Izvidi genetskih testiranj so ključni pri načrtovanju preventivnih ukrepov in onkološkega zdravljenja, saj za določene vrste raka, ki so posledica zarodnih genetskih okvar, že obstajajo specifični terapevtski pristopi. Poleg tega z genetskim testiranjem tumorskega tkiva, odvzetega ob operaciji, pridobimo dodatne informacije za tarčno zdravljenje.

Za lažje odkrivanje posameznikov z visoko ogroženostjo za razvoj raka, učinkovitejše izvajanje genetskega testiranja in

spremljanja nosilcev zarodnih genetskih okvar je bila leta 2019 ustanovljena državna zbirka podatkov, Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom. Z vzpostavitvijo registra je Onkološki inštitut Ljubljana (OIL) prevzel vlogo upravljalca registra, kar je stopilo v veljavo s sprejetjem Zakona o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (3).

Register vključuje podatke o osebah, ki so bile testirane za zarodne patogene različice/verjetno patogene različice (PR/VPR) v genih, ki so povezani z dednimi sindromi za razvoj tumorjev. Tako nam glede na rezultate genetskih testiranj omogoča ciljano presejanje posameznikov oziroma vključevanje pozitivnih v programe spremljanja, ki so prilagojeni genetskemu izvidu in družinski obremenitvi z raki. Na podlagi teh informacij je mogoče prepoznati sorodnike, ki jim lahko ponudimo kaskadno genetsko testiranje. S tem pristopom družinskim članom omogočimo pravočasno spremljanje in preventivne ukrepe, ki povečajo možnosti za preprečevanje, zgodnje odkrivanje raka in učinkovitejše zdravljenje pri bolnih.

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

- **Osební podatki o bolniku:** ime in priimek; rojstni priimek; EMŠO; številka zdravstvenega zavarovanja ZZZS (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije); spol; datum rojstva; spremembe CRP (Centralni register prebivalstva); generalni status, datum, tip in grupa dogodka; stalno in začasno prebivališče; relevantni socialnoekonomski podatki; datum in kraj smrti.
- **Podatki o osebnem zdravniku:** ime, priimek, šifra zdravstvenega delavca NIJZ (Nacionalni inštitut za varovanje zdravja), številka ZZZS osebnega zdravnika ter naziv, šifra izvajalca (NIJZ), številka ZZZS in naslov izvajalca zdravstvene dejavnosti osebnega zdravnika.
- **Podatki iz družinske in osebne anamneze:** družinsko drevo: število krvnih sorodnikov z rakom, število zdravih krvnih sorodnikov, diagnoze raka in starost ob diagnozi ter vse druge značilnosti, ki opredeljujejo dedne predispozicije za razvoj tumorjev.
- **Genetski test:** datum, vrsta testa in izvajalec (naziv, šifra izvajalca, ZZZS številka in naslov).
- **Genetski izvid (po ustrezni klasifikaciji):** podatek o patogeni različici/verjetno patogeni različici v genu (gen, mesto, vrsta različice), podatek o različicah z nejasnim kliničnim pomenom (VUS), negativen izvid.
- **Priporočilo testirancu** glede preprečevanja in preseganja za dedne rake, ki ga izda multidisciplinarni tim oz. specialist klinične genetike (t. i. kategorija zaključka obravnave).

Osnovne podatke v register vnese medicinska sestra v procesu dela v Ambulanti za onkološko klinično genetiko Oddelka za onkološko klinično genetiko na OIL ali zdravstveni analitik, ki prejme prijavo drugih genetskih centrov. Gre za osebne podatke o bolniku ter podatke iz osebne in družinske anamneze. Za razvrščanje neoplazem se uporablja deseta revizija Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10).

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

Z vzpostavitvijo registra želimo zagotoviti enakovredno obravnavo vseh zavarovancev v Sloveniji, zlasti tistih, ki so

zelo ogroženi zaradi dednih predispozicij. Tem posameznikom omogočimo vključitev v njim prilagojene presejalne programe, ki temeljijo na naj sodobnejših mednarodnih smernicah, ter zagotavljamo redno spremljanje in zdravljenje, ki je prilagojeno genetskemu izvidu.

Register omogoča tudi boljše spremljanje kakovosti zdravstvene obravnave ter epidemiološke in klinične raziskave, kar je ključnega pomena za boljše razumevanje redkih dednih predispozicij za razvoj tumorjev in razvoj novih preventivnih ukrepov ter učinkov na izide zdravljenja. Tako prispevamo tudi k optimizaciji zdravstvene obravnave v Sloveniji.

Področje onkološke klinične genetike ima izjemen pomen pri obvladovanju dednega raka na nacionalni ravni, kar potrjuje vključitev področja v Državni program obvladovanja raka 2022–2026. Delovna strokovna skupina za onkološko klinično genetiko znotraj programa je zadolžena za pripravo usmeritev, ki omogočajo poenoteno genetsko obravnavo v državi.

V članku prikazujemo povzetek poročila državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom (4). Registracija oseb je obvezna na podlagi Zakona o spremembah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (3), izvajajo pa jo vsi izvajalci genetskega testiranja v Sloveniji. Poročilo zajema podatke o testiranih posameznikih na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) in tudi o tistih, ki so bili testirani drugje in na OIL napoteni na spremljanje zaradi dedne obremenjenosti ali načrtovanja preventivnih ukrepov. Vključevanje podatkov iz drugih centrov se je zaradi epidemije COVIDA-19 in priprav na spremembe zakonodaje nekoliko upočasnilo in ponovno zaživel šele v letu 2025.

METODE

V analizi smo uporabili deskriptivno statistično analizo, pri čemer smo šteli vse testirane posameznike, ne glede na vrsto genetskega testiranja, ki je bilo opravljeno, saj so se tehnike testiranja skozi leta spreminjale. Potrditvenih testiranj, ki jih izvajamo pri posameznikih z na novo odkrito zarodno PR/VP in ob testiranju za znano družinsko PR/VP, pri analizi nismo vključili, saj gre za ponovitev genetskega testiranja z namenom izključevanja morebitnih tehničnih ali človeških napak.

Kot pozitiven rezultat smo upoštevali rezultate z dokazano zarodno PR/VP (razreda 4 in 5; ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) klasifikacija) ter PR/VP v mozaični obliki.

Pri predstavitvi razmerja med pozitivnimi in negativnimi izvidi med vsemi testiranjmi je lahko v vsoti posameznik štet večkrat, če je bil pri njem v analiziranem obdobju genetski test opravljen večkrat. Do tega običajno pride zaradi uvedenih novih tehnik testiranja in/ali dodajanja novih genov v panel pregledanih genov. Pri nekaterih posameznikih je bilo lahko opravljeno tako presejanje (testiranje za več genov) kot tudi tarčno testiranje (testiranje za znano PR/VP).

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

Iz analize smo izključili 48 posameznikov iz 33 družin z različico c.3920T>A (p.Ile1307Lys) v genu *APC*, saj je zaradi nizke penetrance in glede na trenutne smernice testiranim ne poročamo več. V preteklosti je bila poročana kot pomembna najdba, zato smo jo v registru zabeležili.

Novo odkrito pozitivno družino smo šteli v tistem letu, ko je prvi član družine prišel na genetski posvet, ne glede na to, ali je bil

tudi prvi testiran. Temu družinskemu članu rečemo tudi nosilec družine (angl. proband). V nekaterih primerih namesto nosilca, ki je prvi opravil genetski posvet zaradi pozitivne družinske anamneze, a ni imel osebne anamneze raka, testiramo njegovega najožjega sorodnika, ki je bil zbolel za rakom. Ta sorodnik bo tako prvi testiran v družini in bo lahko pri njem odkrita genetska okvara, vendar v registru ne bo voden kot nosilec družine.

Večina genetskih testiranj posameznikov, registriranih v Registru testiranih oseb, iz družin, obremenjenih z dednim rakom, v obdobju od leta 2000 do 2023 je bila opravljena na OIL, na Oddelku za molekularno diagnostiko (98,6 %). Nekaj testiranj je bilo opravljenih v drugih ustanovah, ki izvajajo genetsko testiranje, tako iz Slovenije (1,2 %) kot tudi iz tujine (0,2 %). Ti posamezniki so bili z rezultati genetskega testiranja napoteni na OIL na nadaljnje spremljanje ali preventivne operacije.

V tabeli 1 prikazujemo razdelitev sindromov, povezanih z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, ki jo je opredelila Evropska referenčna mreža za redke bolezni – dedne predispozicije za razvoj tumorjev (ERN GENTURIS) (5). Sindromi so razdeljeni v štiri tematske skupine, za vsak sindrom pa je prikazan tudi panel genov (6).

REZULTATI

V obdobju od leta 2000 do leta 2023 je bilo v Registru testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, registriranih 13.379 opravljenih genetskih testiranj pri 12.904 posameznikih. 13.188 testov je bilo opravljenih na Oddelku za molekularno diagnostiko OIL, 191 pa v drugih institucijah doma ali v tujini.

Od vseh opravljenih testiranj je bilo 3.361 pozitivnih rezultatov (25 % vseh testiranj) in 10.018 negativnih rezultatov (75 % vseh testiranj). Opravljena testiranja po letih in rezultatu prikazuje slika 1.

Med 12.904 testiranimi osebami iz 8.781 družin je bila pri 3.334 posameznikih iz 1.828 družin odkrita vsaj ena zarodna PR/VP (26 %), pri 9.553 posameznikih pa je bil rezultat genetskega testiranja negativen (74 %) (slika 2). Pri nekaterih posameznikih sta bili lahko odkriti tudi dve ali tri zarodne PR/VP. Število odkritih posameznikov z vsaj eno zarodno PR/VP in število novih družin po posameznih letih prikazuje slika 2.

V tabeli 2 prikazujemo odkrite zarodne PR/VP v genih, povezanih s sindromi za dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, po številu in po posameznih letih. Skupno smo odkrili 3.381 zarodnih PR/VP, in sicer največ v genu *BRCA1* (1478/3381; 43,7 %), sledijo geni *BRCA2* (817/3381; 24,2 %), *CHEK2* (185/3381; 5,5 %) in *ATM* (162/3381; 4,8 %).

Najmanj zarodnih PR/VP je bilo odkritih v genih *SDHA* (1 primer), *PTCH1* (1 primer), *NF2* (1 primer) in bialelna PR/VP v genu *MSH3* (1 primer).

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, v Evropi ni novost. Podobne zbirke lahko najdemo na Nizozemskem, v Španiji, na Danskem, v Italiji in Franciji. Od leta 2019 dalje se lahko tudi Slovenija postavi ob bok tem državam.

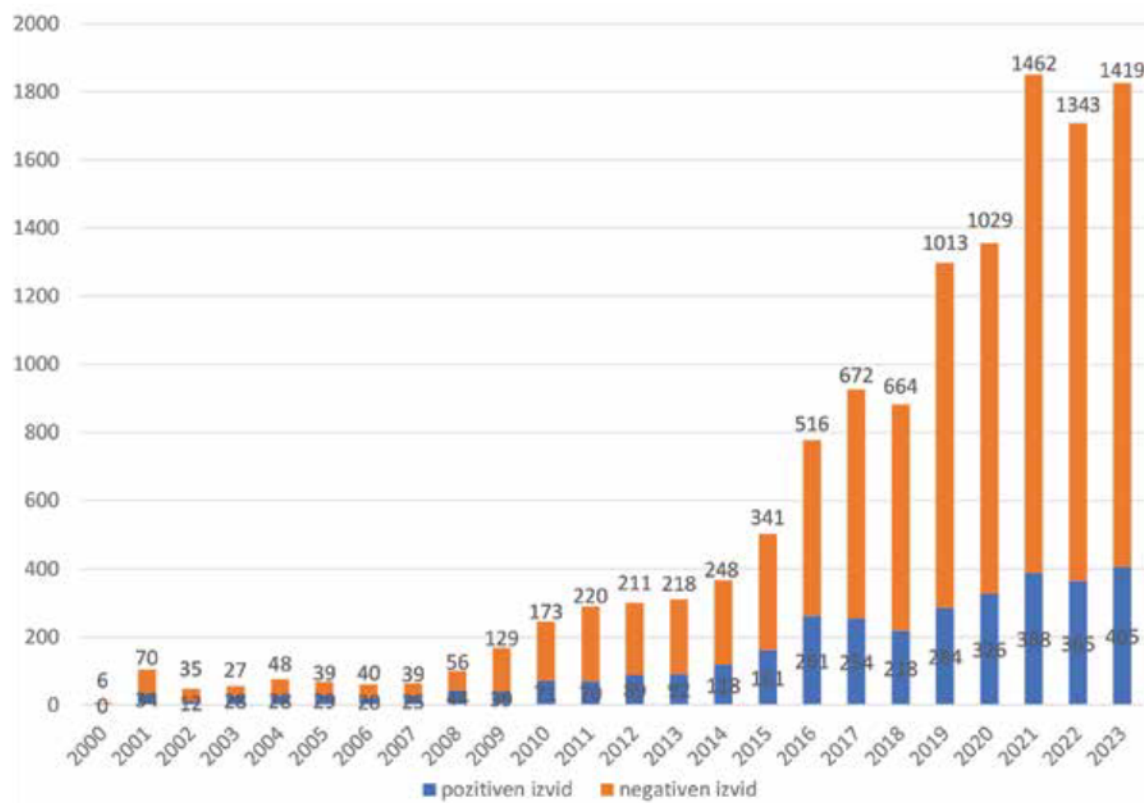
Genetsko testiranje za dedne oblike raka dojk in/ali jajčnikov v Sloveniji izvajamo že od leta 2000, sčasoma pa smo organizirali testiranje tudi za druge dedne predispozicije za razvoj tumorjev. Šele z letom 2019 smo dobili zakonsko podlago, da vse te podatke zberemo z namenom, da bi omogočili lažjo in kakovostnejšo obravnavo bolnikov in zdravih posameznikov, ki so nosilci genetskih sprememb, epidemiološke in klinične raziskave na

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

Tematski sklop sindromov	Sindrom	Izbran panel genov ¹
Švanomatoze in neurofibromatoze	Nevrofibromatoza tipa 1	<i>NF1</i>
	Z <i>NF2</i> povezana švanomatoza	<i>NF2</i>
	Z <i>NF2</i> nepovezana švanomatoza	<i>SMARCB1, LZTR1</i>
Sindrom Lynch in polipoze	Sindrom Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>
	Adenomatозна polipoza	<i>APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1, MSH3</i>
	Juvenilna polipoza	<i>SMAD4, BMPR1A</i>
	Sindrom Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>
Dedni rak dojk in/all jajčnikov	Rak dojk	<i>BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, TP53, ATM, PALB2, CHEK2, CDH1, RAD51C, RAD51D, BARD1, NF1</i>
	Rak jajčnikov (epitelijski rak jajčnikov)	<i>BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PALB2, EPCAM</i>
Drugi redki dedni sindromi	Sindrom s <i>PTEN</i> povezanih hamartomov (PHTS)	<i>PTEN</i>
	Sindrom Li-Fraumeni	<i>TP53</i>
	Sindrom Birt-Hogg-Dubé	<i>FLCN</i>
	Dedna oblika melanoma	<i>CDKN2A, CDK4, BAP1, POT1, TERT, TERF2IP, ACD, MITF</i>
	Konstitutivna okvara popravljanja neujemanja baznih parov (CMMRD)	Bialelna različica v enem izmed t. i. MMR genov: <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>
Drugi redki dedni sindromi – nadaljevanje	Predispozicija za razvoj rabdoidnih tumorjev tip 1	<i>SMARCB1</i>
	Predispozicija za razvoj rabdoidnih tumorjev tip 2	<i>SMARCA4</i>
	Dedni difuzni rak želodca (in lobularni rak dojk)	<i>CDH1, CTNNA1</i>
	Dedni papilarni rak ledvic	<i>MET</i>
	Ataksija teleangiiektazija	<i>ATM</i>
	Sindrom Bloom	<i>BLM</i>
	Dedna leiomiomatoza in svetlocelični rak ledvic	<i>FH</i>
	Sindrom Von-Hippel-Lindau	<i>VHL</i>
	Kompleks Carney	<i>PRKARIA</i>
	Sindrom Werner	<i>WRN</i>
	Sindrom Gorlin Goltz	<i>PTCH1, SUFU</i>
	Fanconi anemija	<i>BRCA1, BRCA2, BRIP1, ERCC4, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, MAD2L2, PALB2, RAD51, RAD51C, RFWO3, SLX4, UBE2T, XRCC2</i>
	Dedna oblika paraganglioma/feokromocitoma	<i>SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2</i>
	Dedni retinoblastom	<i>RB1</i>
	Z <i>BAP1</i> povezana predispozicija za razvoj tumorjev	<i>BAP1</i>
	Z <i>DICER1</i> povezana predispozicija za razvoj tumorjev	<i>DICER1</i>
	Multipla endokrina neoplazija tip 1	<i>MEN1</i>
	Multipla endokrina neoplazija tip 2	<i>RET</i>
	Multipla endokrina neoplazija tip 4	<i>CDKN1B</i>
	Sindrom hiperparatiroidizma in tumorjev čeljusti	<i>CDC73</i>
	Sindrom z <i>MBD4</i> povezanih neoplazem	<i>MBD4</i>

¹V prihodnosti se lahko nabor sindromov in genov razširi.

Slika 1: Število opravljenih genetskih testiranj za zarodne PR/VPR glede na rezultat genetskega testiranja, po letih testiranja (2000 – 2023).



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

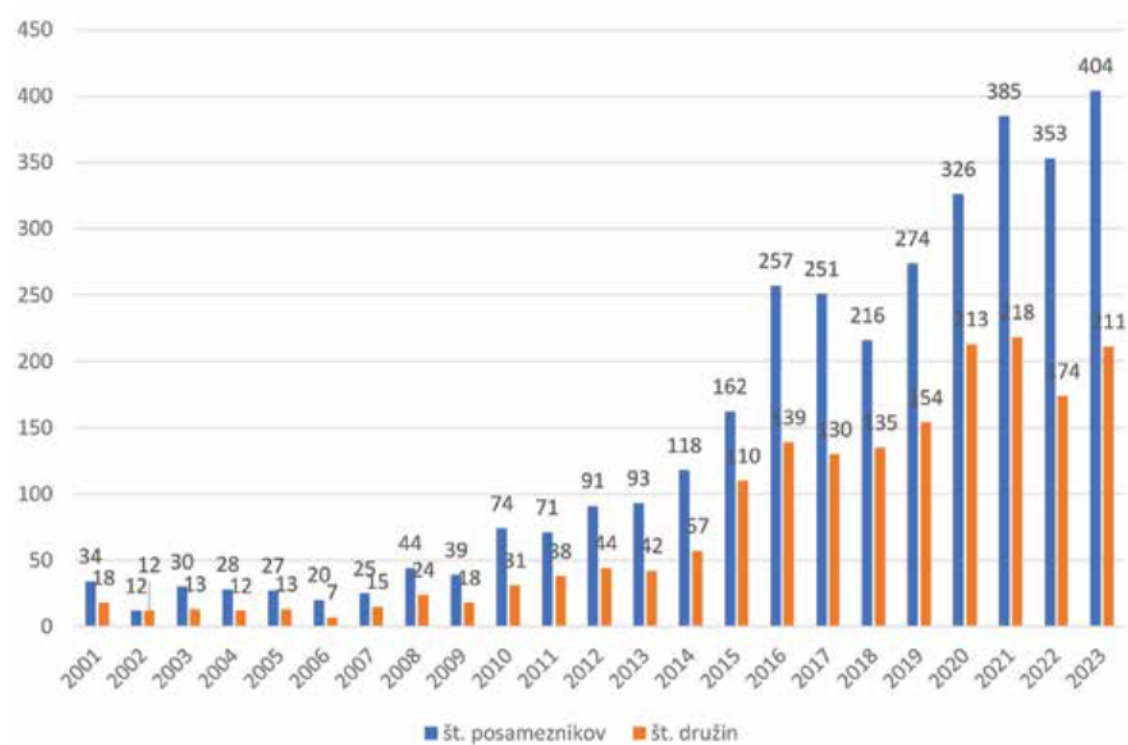


Tabela 2: Število posameznikov z novo odkrito zarodno PR/VPR, povezano z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev, glede na gen in leto diagnoze.

GEN	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Skupna vsota
BRCA1	2	6	19	16	23	16	10	28	25	43	45	52	61	73	83	128	112	102	127	106	132	134	135	1478
BRCA2	8	6	8	11	4	4	7	5	8	15	19	22	21	25	39	55	58	47	66	81	107	100	101	817
CHEK2													1		13	16	20	12	16	27	31	20	29	185
ATM								1							3	8	11	19	11	25	23	27	34	162
PALB2															4	9	14	8	5	14	14	9	17	94
RET	24		3	1			2	1	1	6		4		9	2	1	4	2	2		1	3	1	67
MSH2								1	3	3	1		3		1	6	2	1	3	10	9	10	12	65
APC							2	3		4		7	1	1	2	4	4	3	6	5	9	5	8	64
MLH1							1	2	1		5		3	2	1	2	4	3	3	4	9	5	3	48
NF1							1					1			3	2	3	6	3	9	4	2	13	47
CDKN2A							2	4			1	2	3	5		3	1	2	1	12	4	2	1	43
MSH6														1	3				5	4	10	7	11	41
RAD51C																4	3	3	3	6	4	7	9	39
BRIP1																	3	3	1	6	5	3	8	29
PMS2																1	3	2	3	5	2	5	4	25
CDH1														1	3	5	1		3	2	4	1	4	24
TP53															3	1	1	1		4	2	1	8	21
VHL												1				3	1		4		2			11
STK11												1	1		2	1	1				1	2	1	10
LZTR1																			4	3	1			8
PTEN																		2	2	1	1	2		8
BARD1																					4	1	2	7
EPCAM																				1	3	2	1	7
CDC73																			2		3		1	6
FH															1	2	1				1	1		6
FLCN															1	1		1	1	2				6
MUTYH ^f																			3	1	1		1	6
DICER1																		1				4		5
POLE																				1		1	3	5
SDHAF2																			1	2	2			5
BMPR1A																2	2							4
NTHL1 ^f																			1	1	2			4
SMARCA4																1				3				4
WRN ^f																	1		1	2				4
HOXB13																						2	1	3
RAD51D																	1						2	3
SDHB																		1	1				1	3
SMAD4																2		1						3
BAP1																		1	1					2
BLM ^f																	1		1					2
FANCL																					1	1		2
RAD51B																					1	1		2
RB1																1					1			2
MSH3 ^f																					1			1
NF2																	1							1
PTCH1																						1		1
SDHA																							1	1
Skupna vsota	34	12	30	28	27	20	25	44	39	71	71	90	94	117	164	258	253	221	280	337	395	359	413	3381

²Šteti so posamezniki z odkrito bialelno zarodno PR/VPR v genu.

državni ravni ter lažje spremljanje kazalnikov kakovosti zdravstvene obravnave pri testiranih osebah.

V Sloveniji imamo dobro vpeljan sistem presejanja dednega raka dojke in jajčnikov in rakov, povezanih s sindromom Lynch. Imamo odličen podporni sistem in organizacijsko strukturo za spremljanje posameznikov z visokim tveganjem za razvoj teh rakov ter za pravočasno odkrivanje bolezni. Pri določenih bolnikih z rakom lahko pozitiven izvid genetskih preiskav pomembno vpliva na potek in izbiro zdravljenja – tako kirurškega kot zdravljenja z obsevanjem ali sistemsko terapijo.

Poročilo Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, zajema podatke o testiranih posameznikih na OIL in vseh tistih, ki so bili testirani drugje. Te smo lahko v register vključili, ker so bili na OIL poslani na spremljanje (oz. presejanje) zaradi velike ogroženosti za raka ali pa zaradi načrtovanja preventivne operacije.

V zbirki podatkov registra je bilo v obdobju od leta 2000 do leta 2023 registriranih 12.904 testiranih posameznikov iz 8.781 družin. Pri 12.904 posameznikih je bilo opravljenih 13.379 genetskih testiranj, pri nekaterih posameznikih smo testiranje ponovili zaradi uvedenih novih tehnik testiranja in/ali dodajanja novih genov, pri nekaterih pa sta lahko bila opravljena tako presejanje kot tarčno testiranje.

Pri 3.334 posameznikih iz 1.828 družin smo odkrili vsaj eno zarodno PR/VPK v genu, ki je povezan s sindromom z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev. Pozitiven izvid genetskega testiranja je tako imela dobra četrtina vseh testiranih ali 26 %.

Najpogostejše smo pri posameznikih odkrili zarodne PR/VPK v genih *BRCA1* (43,7 %), *BRCA2* (24,2 %), *CHEK2* (5,5 %) in *ATM* (4,8 %), ki so povezani s tveganjem za nastanek dednega raka dojke in/ali jajčnikov. Med vsemi odkritimi zarodnimi PR/VPK ti geni predstavljajo kar 78,1 % odkritih genetskih okvar na področju sindromov z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev.

Nekatere zarodne PR/VPK so bile pri naših preiskovancih poročane le malokrat. V teh primerih gre praviloma za dedne predispozicije, ki so v populaciji zelo redke (npr. *MSH3*, *NF2*, *PTCH1*), lahko pa gre tudi za spremembe, ki so povezane z znižano penetranco, zaradi česar se z njimi v populaciji bolnikov srečujemo redkeje (npr. *SDHA*). Omeniti je treba tudi dejstvo, da je spekter zaznanih različic v veliki meri odvisen od značilnosti preiskovancev, ki jih obravnavamo na Oddelku za onkološko klinično genetiko OIL. V preteklosti je bilo daleč največ testiranj opravljenih ob sumu na dedni rak dojke in/ali jajčnikov, kar razloži prevlado različic v genih *BRCA1* in *BRCA2* v zbirki podatkov registra. Sčasoma se je nabor diagnoz raka in dednih predispozicij, za katere lahko ponudimo genetsko testiranje, občutno razširil, s tem pa se je povečalo število najdb v genih, povezanih z redkejšimi dednimi predispozicijami za razvoj tumorjev.

V obdobju, ki ga poročilo zajema, smo v registru beležili večinoma posameznike, ki so bili testirani na OIL (98,6 %). Želeli smo pristopiti tudi k registraciji oseb, testiranih pri zunanjih izvajalcih, a sta nas zaustavila epidemija COVIDA in pričakovanje sprememb v zakonodaji, ki so se nanašale na zbiranje in obdelavo zdravstvenih podatkov. V letu 2025 smo pričeli vključevati tudi ostale izvajalce genetskih testiranj. Trenutno pospešeno registriramo vse osebe, ki so bile testirane v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, in se pripravljamo na nadaljnje vključevanje še preostalih izvajalcev v Sloveniji. Posledično v naslednjih letnih poročilih pričakujemo celovitejšo sliko o testiranih genetskih okvarah na področju dednega raka v Sloveniji.

Zbiranje podatkov testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, in letna analiza v obliki poročil nam bosta torej omogočala celovito spremljanje epidemioloških trendov, predvsem incidence in prevalence nosilcev dednih predispozicij za razvoj tumorjev, ter lažje načrtovanje zdravstvene oskrbe teh

posameznikov na državni ravni. Zbirka podatkov bo prav tako lahko omogočila državne klinične in epidemiološke raziskave ter vključevanje testiranih v mednarodne raziskave in Evropski register dednih rakov (ERN GENTURIS Registry) (7). Analiza soglasij, ki jih testirani podpišejo pred genetskim testiranjem, je pokazala, da je naša populacija zelo naklonjena vključevanju v raziskave in želi biti o tem obveščena (8). Ta podatek se nam zdi izjemno pomemben, saj je na področju redkih dednih predispozicij za razvoj tumorjev edino tako možno pridobiti z dokazi podprte preventivne ukrepe in bolniku bolj prilagojeno zdravljenje.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2022. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2025.
2. Blatnik, A in Krajc, M. Kaj je dedni rak? Dedno pogojeni raki – genetsko svetovanje in testiranje. [e-knjiga]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020 [pridobljeno 3. 11. 2025]. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/kaj_je_dedni_rak_2020.pdf.
3. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva 2018. Uradni list RS št. 31/2018.
4. Poročilo državnega Registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, za obdobje 2000–2023. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko; 2025.
5. European Reference Networks – Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS). What is a genturis? [spletna stran na internetu] [pridobljeno 3. 11. 2025]. Dostopno na: <https://www.genturis.eu/l=eng/thematic-disease-groups.html>.
6. European Reference Networks – Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS). GENTURIS register protocol: the European registry for genetic tumour risk syndromes. Groningen: University Medical Centre Groningen; 2018.
7. European Reference Networks – GENTURIS Registry. [spletna stran na internetu] [pridobljeno 3. 11. 2025]. Dostopno na: <https://www.genturis.eu/l=eng/research/genturis-registry.html>
8. Kerševan T, Kogovšek T, Blatnik A, Krajc M. Analysis of informed consent forms of patients undergoing cancer genetic testing in the era of next-generation sequencing *Hered Cancer Clin Pract.* 2025;23(8):1-9 [pridobljeno 3. 11. 2025]. Dostopno na: <https://doi.org/10.1186/s13053-025-00309-8>.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>