

Ginekološki simpozij
DRUŽINSKA OBREMENJENOST IN GINEKOLOŠKI RAKI
elektronski zbornik znanstvenih prispevkov

Urednika: doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med in doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.

Recenzija: doc. dr. Gašper Pilko, dr. med. in doc. dr. Renata Košir Pogačnik, dr. med.

Organizatorja: doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.in doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.

Vodji simpozija: doc. dr. Nina Kovačević, dr. med.in doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med. in

Strokovni odbor: asist. Maja Krajec, dr. med., izr prof. dr. Jure Knez dr. med.,

Izdajatelj: Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, marec 2026

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana

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

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 273539587

ISBN 978-961-7248-20-3 (PDF)

PROGRAM

14.00 Uvod

14.05 Družinska obremenjenost: kdaj družinska anamneza presega naključje? – *Mateja Krajc*

14.20 Imunoterapija in ohranjanje plodnosti pri ginekoloških bolnicah – *Maja Ravnik*

14.35 Uporaba kontracepcije in hormonske nadomestne terapije pri ženskah z družinsko obremenjenostjo za ginekološke rake – *Krajec Maja*

14.50 Rak dojke: skupni genetski imenovalci in klinične dileme – *Romi Cencelj*

15.05 Lynch sindrom in ginekološki raki: spregledana povezava? – *Nina Kovačević*

15.20 Vloga ginekologa v prepoznavanju družinske obremenjenosti – *Vid Janša*

15.35 Preventivni kirurški posegi pri genetsko ogroženih ženskah – *Sebastjan Merlo*

15.50 Psihološki vidiki genetskega testiranja v ginekološki onkologiji – *Andreja Škufca Smrdel, Jana Knific*

16.05 Personalizirano spremljanje žensk z družinsko obremenjenostjo – *Jure Knez*

16.20 Poznavanje zarodnih mutacij za načrtovanje sistemskega zdravljenja – *Erika Matos*

16.35 Dileme in pasti pri obravnavi žensk z družinsko obremenitvijo za ginekološke rake – *Natalija Klopčič*

16.50 Zaključek

KAZALO

DRUŽINSKA OBREMENJENOST: KDAJ DRUŽINSKA ANAMNEZA PRESEGA NAKLJUČJE?	7
<i>Mateja Krajc</i>	
IMUNOTERAPIJA IN OHRANJANJE PLODNOSTI PRI GINEKOLOŠKIH BOLNICAH	13
<i>Maja Ravnik</i>	
UPORABA KONTRACENCIJE IN HORMONSKE NADOMESTE TERAPIJE PRI ŽENSKAH Z DRUŽINSKO OBREMENJENOSTJO ZA GINEKOLOŠKE RAKE	16
<i>Maja Krajec</i>	
RAK DOJKE: SKUPNI GENETSKI IMENOVALCI IN KLINIČNE DILEME	23
<i>Romi Cencelj</i>	
LYNCH SINDROM IN GINEKOLOŠKI RAKI: SPREGLEDANA POVEZAVA	27
<i>Nina Kovačević</i>	
PREVENTIVNI KIRURŠKI POSEGI PRI GENETSKO OGROŽENIH ŽENSKAH	30
<i>Sebastjan Merlo</i>	
PSIHOLOŠKI VIDIKI GENETSKEGA TESTIRANJE V GINEKOLOŠKI ONKOLOGIJI	34
<i>Andreja Cirila Škufca Smrdel, Jana Knific</i>	
PERSONALIZIRANO SPREMLJANJE ŽENSK Z DRUŽINSKO OBREMENJENOSTJO	37
<i>Jure Knez</i>	
POZNAVANJE ZARODNIH MUTACIJ ZA NAČRTOVANJE SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA	38
<i>Erika Matos</i>	
DILEME IN PASTI PRI OBRAVNAVI ŽENSK Z DRUŽINSKO OBREMENITVIJO ZA GINEKOLOŠKE RAKE	41
<i>Natalija Klopčič</i>	

UVODNI NAGOVOR UREDNIKOV

Spoštovane kolegice in kolegi, cenjeni bralci,

z velikim zadovoljstvom in strokovno odgovornostjo vam predstavljava zbornik znanstvenih prispevkov, nastalih ob strokovnem srečanju *Družinska obremenjenost in ginekološki raki*. Kot ginekologa, ki se v vsakodnevni klinični praksi srečujeva z izzivi zgodnjega prepoznavanja, svetovanja in obravnave žensk z večjim tveganjem za razvoj raka, se zavedava, kako pomembno je poglobljeno razumevanje družinske anamneze in genetskih dejavnikov v sodobni ginekološki onkologiji.

Družinska obremenjenost pogosto predstavlja prvi in včasih tudi edini namig na povečano ogroženost bolnice. Vendar pa razmejitev med naključjem in dedno pogojenim tveganjem ni vedno enostavna. Prav zato zbornik odpira temeljna vprašanja, kot jih izpostavlja prispevek *Družinska obremenjenost: kdaj družinska anamneza presega naključje?*, ter jih nadgrajuje z vpogledi v kompleksne genetske, biološke in klinične mehanizme.

V ospredju sodobne obravnave so personalizirani pristopi, ki jih osvetljujejo prispevki o imunoterapiji in ohranjanju plodnost, uporabi hormonske terapije pri ogroženih ženskah ter o pomenu poznavanja zarodnih mutacij za načrtovanje systemskega zdravljenja. Posebno težo imajo tudi razprave o raku dojke kot modelu razumevanja skupnih genetskih imenovalcev ter o pogosto spregledani povezavi med Lynch sindromom in ginekološkimi raki

Zbornik pomembno dopolnjujejo prispevki, ki se posvečajo preventivnim kirurškim posegom, psihološkimi vidikom genetskega testiranja ter personaliziranemu spremljanju žensk z družinsko obremenjenostjo. Ne nazadnje pa prispevek o dilemah in pasteh v klinični obravnavi opozarja, da kljub napredku ostajajo številna odprta vprašanja, ki zahtevajo multidisciplinaren pristop.

Verjameva, da zbornik ne predstavlja zgolj pregleda aktualnega znanja, temveč tudi spodbuja kritično razmišljanje, razpravo in nadaljnje raziskovanje na tem hitro razvijajočem se področju. Naj služi kot strokovna podpora pri vsakodnevnem delu ter kot navdih za izboljšanje obravnave naših bolnic.

Ob tej priložnosti se iskreno zahvaljujeva vsem avtoricam in avtorjem za njihov dragoceni prispevek, pa tudi organizatorjem srečanja za vzpostavitev prostora za izmenjavo znanja in izkušenj.

S spoštovanjem,

doc.dr. Nina Kovačević, dr.med.

doc.dr. Sebastjan Merlo, dr.med.

DRUŽINSKA OBREMENJENOST: KDAJ DRUŽINSKA ANAMNEZA PRESEGA NAKLJUČJE?

Mateja Krajc

Besedilo je povzeto po informativnem gradivu:

BLATNIK, Ana, KRAJC, Mateja, STROJNIK, Ksenija, et.al. Kaj je dedni rak? : dedno pogojeni raki - genetsko svetovanje in testiranje. 1. ponatis. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2024. 30 str., ilustr. ISBN 978-961-7029-29-1.

Povezava:

https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/kaj_je_dedni_rak_2020.pdf

Število oseb, ki zbolijo za različnimi vrstami raka, z leti narašča in rak predstavlja velik javnozdravstveni problem. V veliki meri gre porast števila bolnikov z rakom pripisati staranju prebivalstva, saj je rak pretežno bolezen zrele življenjske dobe. Nevarnostni dejavniki, ki prispevajo k večji zbolevnosti za rakom, so lahko povezani z našim življenjskim slogom ali izpostavljenostjo t.i. kancerogenim dejavnikom v okolju. Pomemben nevarnostni dejavnik pa je tudi obremenitev z rakom v družini, ki je lahko odraz dedno pogojene nagnjenosti k razvoju raka.

Dedni rak

Že dolgo je znano, da se v nekaterih družinah rak pojavlja pogosteje in pri mlajših kot je pričakovati in v teh družinah lahko odkrivamo dedne genetske okvare, ki ogrožajo za raka in se lahko dedujejo iz generacije v generacijo. Raziskave so pokazale, da približno 5-10% vseh onkoloških bolnikov zbolijo za rakom zaradi zarodne okvare DNA. Za dedne oblike oz. sindrome raka je značilna velika ogroženost za razvoj tumorjev, odvisno od tega, kateri gen je pri bolniku okvarjen in za kakšno vrsto okvare gre. Nagnjenost je v večini primerov podedovana od staršev, v redkih primerih pa lahko nastane tudi na novo.

Značilnosti bolnikov in družin z dednimi raki

Kdaj posumimo, da se raki v družini ali pri bolniku pojavljajo v sklopu dedno pogojene nagnjenosti in da bolj pogosto pojavljanje določene rakave bolezni ni zgolj naključje?

Poznamo nekatere značilnosti bolnikov s t.i. dednimi raki, na katere moramo biti pozorni:

- pojav rakave bolezni, ki je v populaciji sicer pogosta, v zgodnji življenjski dobi (npr. rak dojke pred 50. letom)

- bolnik, ki večkrat zboli za eno in isto rakavo boleznijo oz. razvije raka obeh parnih organov (npr. obojestranski rak dojke)
- več različnih rakov pri enem bolniku
- rak v otroštvu, sploh če se v družini ponavlja
- ponavljanje iste rakave bolezni ali značilne kombinacije različnih rakov v družini; verjetnost dednega raka je povišana predvsem v primerih, ko zbolevalo sorodniki po eni strani družine (bolj ogrožajoče je, če sta za rakom debelega črevesa zbolela dva očetova brata, kot če je zbolel tako mamin kot očetov brat)
- določeni raki so pogosto dedno pogojeni (npr. rak jajčnikov), nekateri pa le redko (npr. rak pljuč); pri slednjih je tudi ponavljanje diagnoze v družini bolj verjetno odraz skupnih zunanjih dejavnikov tveganja kot dedne nagnjenosti
- točno določeni, praviloma redki, histološki podtipi raka (npr. medularni karcinom ščitnice)
- pojav sicer benignih ali predrakavih sprememb, ki pa so značilne za nosilce dednih predispozicij za razvoj raka (npr. veliko število polipov debelega črevesa pri bolnikih z družinsko adenomatozno polipozo, kožne spremembe pri bolnikih z nevrofibromatozo).

Nekateri dedni sindromi, povezani z dedno predispozicijo za razvoj tumorjev

Čeprav danes ne poznamo vseh vzrokov vseh dednih rakov, pa je znanih že kar nekaj primerov, kjer je zarodna okvara določenega gena povezana z veliko verjetnostjo za pojav raka. V teh primerih govorimo o dednih sindromih raka. Na kratko predstavljamo nekaj najbolj prepoznavnih, ki jih povezujemo tudi z ginekološkimi raki.

Dedni sindrom raka dojke/jajčnikov je praviloma posledica okvar genov *BRCA1* in *BRCA2* in nekaterih drugih genov kot na primer *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *RAD51C* in *RAD51D*. Ženske nosilke okvar v *BRCA1/2* genih v velikem odstotku ($\approx 70\%$) zbolevalo za rakom dojke, bolezen se pri njih pogosto razvije pred 50. letom starosti. Predvsem nosilke okvar gena *BRCA1* so močno ogrožene tudi za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov ($\approx 40\%$). Ogroženost za razvoj te bolezni je v primerjavi s splošno populacijo povečana tudi pri nosilkah okvar *BRCA2*. Moški nosilci okvar gena *BRCA2* so bolj ogroženi za pojav raka dojke, ki je pri moških sicer zelo redek. Pogosteje zbolevalo za rakom prostate, ta bolezen pa pri njih dostikrat poteka bolj agresivno kot pri drugih bolnikih. Okvare gena *BRCA2* so po podatkih iz literature povezane tudi z večjo verjetnostjo pojava raka trebušne slinavke in melanoma.

Sindrom Lynch danes povezujemo predvsem z okvarami genov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* in *EPCAM*. Zanj je značilna visoka ogroženost za razvoj raka debelega črevesa, diagnoza je pri bolnikih pogosto postavljena pred 50. letom starosti. Ženske nosilke občutno pogosteje in mlajše kot druge bolnice zbolevalo za rakom telesa maternice ter rakom jajčnika. Pogosteje se pojavljajo tudi raki želodca, sečil, tankega črevesa, trebušne slinavke, žolčnih vodov. Bolnikova ogroženost je v veliki meri odvisna od tega, kateri gen je pri njem okvarjen. Tumorji bolnikov s sindromom Lynch se glede na rezultate specifičnih (t.i. imunohistokemičnih ali molekularnogenetskih)

preiskav značilno razlikujejo od tumorjev drugih bolnikov, zato lahko nanj posumimo že na podlagi izvida patohistoloških preiskav.

Sindrom Li Fraumeni povzročajo okvare gena *TP53*. Zanj je značilno pojavljanje rakavih bolezni že v zelo zgodnji življenjski dobi. Nosilci pogosto razvijejo maligne tumorje (sarkome) mehkih tkiv in kosti, raka dojke, raka nadledvičnice in možganske tumorje. Pri bolnikih se pogosteje pojavljajo tudi limfomi in levkemije, raki prebavil ter številne druge rakave bolezni. Ker naj bi bili zelo dovzetni za škodljive učinke ionizirajočega sevanja, so po zdravljenju z obsevanjem bolj ogroženi za pojav novih rakov v obsevalnem polju kot to velja za druge bolnike. Pri zdravljenju teh bolnikov je tako priporočljiva previdnost pri uporabi obsevanja, pa tudi določenih vrst kemoterapije. Ogroženost za razvoj rakave bolezni je za moške ocenjena na 70%, za ženske pa na 90%, a je glede na rezultate novejših raziskav najverjetneje precenjena.

Onkološko genetsko svetovanje in testiranje

V primerih, kjer je genetsko testiranje smiselno, je izvid preiskave izjemnega pomena za natančnejšo opredelitev ogroženosti pacientov in njihovih svojcev, kar jim razložimo tudi v okviru zakonsko obveznega genetskega svetovanja. Nosilci dedne predispozicije za razvoj raka, ki se zavedajo svoje večje ogroženosti, namreč lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri oblikovanju programa pregledov in preventivnih ukrepov ter načrtovanju zdravljenja. Po drugi strani lahko tisti, ki niso nosilci genetskih okvar, opustijo nepotrebne preglede in preiskave ter druge preventivne ukrepe. Negativen izid testa praviloma predstavlja olajšanje tako za preiskovanca kot za njegove sorodnike.

Genetsko testiranje pa ni vedno smiselno. V nekaterih primerih je verjetnost prisotnosti dednega sindroma raka zelo majhna. V drugih primerih velja, da še ne poznamo dednega vzroka za pojavljanje raka, ki ga srečujemo v družini, in so obstoječi testi neuporabni.

Genetsko testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) opravlja Oddelek za molekularno diagnostiko. Praviloma poteka na podlagi vzorca periferne krvi (DNA iz belih krvničk). Najpogosteje uporabljena metoda testiranja je sekvenciranje druge generacije, ki omogoča sočasni pregled zapisa za številne različne gene. V družinah, kjer je že dokazana dedna okvara, ki ogroža za razvoj raka, se pri testiranju pogosto omejimo samo na to okvaro. Pri izbiri metode testiranja in nabora genov, ki jih pregledamo, vedno upoštevamo pojavnost in značilnosti rakavih bolezni v družini.

Na podlagi družinskega drevesa lahko v nekaterih primerih ocenimo, da bi bilo smiselno najprej testirati katerega izmed že zbolelih družinskih članov. Če je le mogoče, najprej testiramo tistega, ki je v družini zbolel najmlajši oz. je pri njem verjetnost dedno pogojene bolezni največja. S testiranjem zbolelih sorodnikov zagotovimo kvalitetnejšo obravnavo tudi za zdrave družinske člane. Poznavanje vzroka bolezni pri zbolelih svojcih nam namreč omogoča ciljano genetsko testiranje in bolj natančno oceno ogroženosti za zdrave posameznike.

Spremljanje /presejanje

Zaradi povečane ogroženosti za razvoj raka je nosilce genetskih okvar, ki so povezane z dednimi oblikami raka, smiselno vključiti v programe spremljanja preden zbolijo. V sklopu onkološke genetske obravnave jim lahko ponudimo spremljanje z namenom zgodnjega odkrivanja bolezni ali celo ukrepe, s katerimi raka preprečimo.

Namen obravnave na Oddelku za onkološko klinično genetiko je torej ponuditi celostno oskrbo nosilcem dednih predispozicij za razvoj raka in jim tako pomagati pri obvladovanju ogroženosti. V sklopu specialističnih ambulant OIL lahko ponudimo organizirano spremljanje z namenom zgodnjega odkrivanja raka. Ob tem naj izpostavimo center za bolezni dojke za genetsko ogrožene (CBD GEN) in center za bolezni rodil za genetsko ogrožene (CBR GEN), kjer kirurgi in ginekologi spremljajo predvsem nosilke okvar, ki povečajo verjetnost za razvoj raka dojke in ginekoloških rakov. V teh ambulantah opravijo nosilke okvar klinični pregled in slikovno diagnostiko ter se pogovorijo o možnosti preventivne operacije.

Preventivne operacije so tiste, s katerimi skušamo preprečiti nastanek raka, saj odstranimo tkivo, katerega celice bi se lahko spremenile v rakave (na primer tkivo dojke, jajcevoda in jajčnika). V sodelovanju z abdominalnimi kirurgi in gastroenterologi Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKC LJ) organiziramo spremljanje in preventivne posege za nosilce okvar, ki ogrožajo za pojav raka prebavil.

Povzetek trenutno veljavnih programov spremljanja dednih sindromov raka

Posameznice z **dednim rakom dojke in/ali jajčnikov** so po 25. letu upravičene do letne preiskave dojke z magnetno resonanco, po 30. letu pa letno opravljajo tudi mamografijo. Lahko se odločijo za preventivno odstranitev tkiva dojke. Po 35. letu jim ponudimo tudi možnost odstranitve tkiva jajcevodov in jajčnikov. Moški nosilci okvar v genih *BRCA1/BRCA2* lahko opravljajo klinične preglede in po potrebi slikovne preiskave dojke ter letno določanje tumorskega označevalca PSA z namenom zgodnjega odkrivanja raka prostate.

Pacienti s **sindromom Lynch** z endoskopskimi pregledi debelega črevesa (kolonoskopijami) pogosto pričnejo že med 20. in 25. letom starosti in jih opravljajo vsako leto. V posamičnih primerih je mogoče opravljati tudi endoskopske preiskave zgornjih prebavil ter redne analize vzorcev urina. Ženske nosilke okvar, ki povzročajo sindrom Lynch, lahko pogosteje opravljajo ginekološke preglede z namenom zgodnjega odkrivanja raka telesa maternice in raka jajčnikov. Nekatere se odločijo tudi za preventivne ginekološke posege.

Sindrom Li Fraumeni je za zdravnike, ki želijo pacientom ponuditi smiseln program spremljanja, velik izziv. Zaradi raznolikosti rakavih obolenj, ki se pojavljajo v sklopu omenjene dedne bolezni, je seznam preiskav in ukrepov, ki jih pacientom ponudimo, precej obsežen in lahko vključuje ultrazvočne preiskave trebuha, magnetno resonančno slikanje glave in določene biokemične preiskave. Ženskim nosilkam ponudimo tako spremljanje z magnetno resonanco dojke kot možnost preventivne odstranitve tkiva dojke. Zadnja leta pa se čedalje bolj uveljavlja tudi magnetno resonančno slikanje celotnega telesa, ki omogoča zgodnje zaznavanje npr. mehko tkivnih tumorjev.

Ker se lahko priporočila za spremljanje z leti spreminjajo, svetujemo, da ostanejo tisti, ki so se udeležili genetskega posveta in testiranja, v stiku s kliničnim genetikom. Tako jih lahko obveščamo o posodobitvah programa spremljanja. Nekateri programi so namreč ob postavitvi diagnoze slabo opredeljeni in niso jasno podprti z dokazi o svoji učinkovitosti, zato je sledenje novostim v takih primerih prav posebej pomembno. Obenem priporočamo, da nas pacienti obveščajo o morebitnih novostih v družini ali pa se ponovno naročijo na genetski posvet, če imajo za nas dodatna vprašanja.

Omejitve genetskega testiranja

Za nosilce genetskih okvar, ki vedo za svojo povečano ogroženost za razvoj raka, je ta informacija lahko veliko breme. Omenjeno spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Še posebej obremenjujoče je, če za nosilce ni na voljo ustreznih ukrepov za preprečevanje razvoja raka. Osebe, ki niso podedovale družinske obremenitve, se pogosto soočajo z občutkom krivde (še posebej, če so njihovi sorojenci podedovali okvaro). V teh primerih je v sklopu multidisciplinarne obravnave na OIL na voljo obravnava pri psihologu.

Genetski izvid dostikrat ne odgovori na vprašanje, zakaj se rak pojavlja pri pacientu ali v njegovi družini. Če ne dokažemo dedno pogojene nagnjenosti k razvoju raka, to ne pomeni nujno, da je verjetnost razvoja raka pri posamezniku majhna in primerljiva s splošno populacijo. Zato priporočila glede smiselnih ukrepov za obvladovanje ogroženosti za razvoj raka pripravimo tudi če je izvid testiranja negativen oz. genetsko testiranje ni potrebno. Ob upoštevanju osebnih dejavnikov tveganja in družinske obremenitve z raki je lahko ogroženost tudi ob negativnem izvidu testiranja velika in terja pogostejše specialistične preglede in slikovne preiskave.

Pomembno je, da negativen izvid genetskih preiskav ne vzbuja lažnega občutka varnosti pred rakom. Za vsakogar izmed nas velja, da lahko zdrav življenjski slog in opustitev škodljivih navad in razvad zmanjšata ogroženost za razvoj rakave bolezni.

Zaključek

Pomembno je, da posameznikom ob sumu na prisotnost dednega sindroma za raka ponudimo genetsko svetovanje in testiranje. Testirani posamezniki lahko na podlagi izvida genetskega testiranja in ocene ogroženosti za raka preventivno ukrepajo; vključujejo se lahko v programe spremljanja in v nekaterih primerih se lahko odločijo tudi za preventivne operacije. Kljub velikemu napredku sodobne medicine in genetike, pa še vedno ne uspemo pojasniti vseh primerov družinskih rakov. Družinam, v katerih je velika verjetnost za prisotnost dednega sindroma, a nismo uspeli dokazati genetske okvare, zato svetujemo, da se ponovno na dve do tri leta obrnejo na našo ambulanto in vprašajo glede novosti.

Literatura

BLATNIK, Ana, KRAJC, Mateja, STROJNIK, Ksenija, et.al. Kaj je dedni rak? : dedno pogojeni raki - genetsko svetovanje in testiranje. 1. ponatis. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2024. 30 str.,

ilustr. ISBN 978-961-7029-29-1. Dostopno na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/publikacije_za_bolnike/kaj_je_dedni_rak_2020.pdf

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Endometrial and Gastric. Version 4.2025.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. Version 3.2026.

IMUNOTERAPIJA IN OHRANJANJE PLODNOSTI PRI GINEKOLOŠKIH BOLNICAH

Maja Ravnik

Izvelek

Uporaba zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI) se v ginekološki onkologiji, zaradi uspešnosti, hitro širi. Kljub klinični učinkovitosti pa ostaja vpliv teh zdravil na plodnost slabo opredeljen. Prispevek povzema trenutno znanje o potencialnih mehanizmih gonadotoksičnosti, kliničnih dokazih ter priporočilih za ohranjanje plodnosti pri bolnicah z ginekološkimi malignomi.

Ključne besede: imunoterapija, ohranjanje plodnosti, gonadotoksičnost, onkofertilnost

Uvod

Zaradi izboljšane preživetja onkoloških bolnikov, ne samo bolnic z ginekološkimi raki, postaja kakovost življenja, vključno s plodnostjo, pomemben del onkološke obravnave. Imunoterapija z ICI deluje preko modulacije T-celičnega odziva, kar lahko vpliva tudi na reproduktivne organe in endokrino regulacijo.

Mehanizmi potencialnega vpliva na plodnost

1. Imunsko posredovana gonadalna toksičnost

Inhibitorji imunskih kontrolnih točk lahko sprožijo avtoimunske procese. Jajčnik kot imunološko aktiven organ je lahko potencialna tarča vnetnih poškodb, kar lahko vodi v zmanjšanje ovarijske rezerve.

2. Endokrinopatije

Pogosteje je učinek na plodnost posreden in ne neposredni učinke zdravljenja na spolne organe, kot je to znano pri kemoterapiji. Neželeni učinki ICI lahko vključujejo:

- hipofizitis < 3%
- tiroiditis v 10%
- adrenalno insuficienco < 1%

Motnje osi hipotalamus–hipofiza–gonade lahko povzročijo sekundarni hipogonadizem in motnje menstruacijskega cikla.

3. Posredni učinki

Velikokrat se imunoterapija uporablja sočasno s kemoterapijo, kjer je gonadotoksičnost znana in otežuje izolirano oceno vpliva ICI na reproduktivni sistem.

Klinični dokazi

Klinični podatki o vplivu imunoterapije na plodnost so omejeni in večinoma temeljijo na:

- retrospektivnih analizah
- poročilih o primerih
- majhnih prospektivnih kohortah
- živalskih modelih.

Dosedanje ugotovitve kažejo:

- ni jasnega dokaza o neposredni, visoki gonadotoksičnosti ICI
- možni prehodni vplivi na hormonsko ravnovesje
- redki, a dokumentirani primeri uspešnih nosečnosti po zdravljenju

Podatki o izpostavljenosti med nosečnostjo opozarjajo na tveganje za zaplete (npr. izguba nosečnosti, imunske posredovane motnje), zato se zdravljenje med nosečnostjo praviloma odsvetuje.

Ohranjanje plodnosti

Časovna umestitev

Svetovanje je priporočeno vsem onkološkim bolnikom v reproduktivni dobi. Svetovanje o plodnosti mora potekati **pred začetkom zdravljenja**, ne glede na vrsto sistemske terapije.

Metode

- **Krioprezervacija oocitov ali zarodkov** – metoda izbora
- **Krioprezervacija ovarijskega tkiva** – pri nujnih primerih ali kontraindikacijah za stimulacijo
- **Farmakološka zaščita ovarija** (npr. GnRH analogi) –v kontekstu ICI ni dokazov!
- **Odvzem sperme**

Posebnosti pri imunoterapiji

- imunoterapija sama ni kontraindikacija za postopke ohranjanja plodnosti
- ni dokazov, da bi kratkotrajna odložitev zdravljenja za namen stimulacije pomembno vplivala na izid bolezni (odvisno od stadija)

Klinična priporočila

- zgodnje in strukturirano svetovanje o plodnosti (ASCO, ESMO)
- multidisciplinarni pristop (onkolog, ginekolog, specialist reproduktivne medicine)
- individualizirana ocena tveganja glede na:
 - starost bolnice
 - tip in stadij bolezni
 - načrtovano terapijo

Svetovani so tudi še zaščiteni spolni odnosi vsaj 5 mesecev po zaključku zdravljenja z ICI.

Razprava

Kljub naraščajoči uporabi imunoterapije ostaja področje reproduktivne varnosti nezadostno raziskano. Večina razpoložljivih podatkov izhaja iz ne-ginekoloških populacij (npr. melanom, pljučni rak), kar omejuje neposredno prenosljivost rezultatov.

Poseben izziv predstavlja razlikovanje med učinki same imunoterapije in kombiniranih režimov zdravljenja. Prav tako ostaja nejasno, ali lahko subklinične imunsko posredovane poškodbe vplivajo na dolgoročno ovarijsko rezervo.

Zaključek

Imunoterapija predstavlja pomemben terapevtski napredek v ginekološki onkologiji, vendar njen vpliv na plodnost še ni jasno opredeljen. Trenutni dokazi ne kažejo izrazite gonadotoksičnosti, vendar zaradi omejenih podatkov ostaja previdnost upravičena. Ključno je zgodnje svetovanje o plodnosti in uporaba ustreznih metod ohranjanja plodnosti. Nadaljnje prospektivne raziskave so nujne za boljše razumevanje dolgoročnih reproduktivnih izidov.

Literatura

1. Su HI, et al. Fertility preservation in people with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2025.
2. Silvestris E, et al. Fertility preservation in the era of immuno-oncology. *Cancers (Basel)*. 2024.
3. Arecco L, et al. Gonadotoxicity of immunotherapy and targeted agents. *Hum Reprod*. 2025.
4. Rhodes Q, et al. Reproductive impact of immune checkpoint inhibitors. 2025.
5. Ntemou E, et al. Immune checkpoint inhibitors and male fertility. *Cancers (Basel)*. 2024.
6. Helgadottir H, et al. Fertility and reproductive concerns related to the new generation of cancer drugs and the clinical implication for young individuals undergoing treatments for solid tumors. *J Eur Cancer*. 2024.
7. Harrold EC, et al. Fertility outcomes after immune checkpoint inhibitor therapy. *Cancer Cell*. 2024.
8. Pedersen S, et al. Impact of anti-PD-1 therapy on ovarian function. *Eur J Cancer*. 2026.

UPORABA KONTRACENCIJE IN HORMONSKE NADOMESTE TERAPIJE PRI ŽENSKAH Z DRUŽINSKO OBREMENJENOSTJO ZA GINEKOLOŠKE RAKE

Maja Krajec

Izveček

Vprašanje o uporabi kontracepcije in hormonske nadomestne terapije pri ženskah z družinsko ogroženostjo je aktualno področje v sodobni medicini. Čeprav se o pomenu hormonov v zadnjem obdobju veliko razpravlja, v klinični praksi še vedno naletimo na odsotnost povsem enotnih priporočil in določeno mero negotovosti. Kljub temu pa novejši podatki iz literature nakazujejo, da je uporaba hormonske terapije v tej specifični populaciji lahko varna. Ključni izziv pri obravnavi žensk z družinsko ogroženostjo ni samo vprašanje, ali so hormoni varni, ampak individualizacija ocene tveganja in zdravljenja.

Ključne besede: kontracepcija, hormonska nadomestna terapija, BRCA, sindrom Lynch

Uvod

Odločitev za predpisovanje hormonske kontracepcije (HK) ali hormonske nadomestne terapije (HNT) pri ženskah z družinsko ogroženostjo za raka rodil in dojk, zlasti pri tistih z monogeno genetsko predispozicijo za rakave bolezni za rakave bolezni predstavlja še vedno pomemben izziv. Sodobna medicina se vse bolj odmika od splošnih prepovedi in prepričanja, da je vsaka oblika hormonske terapije v vseh primerih tvegana in se usmerja k individualni stratifikaciji tveganja in izbiri zdravljenja, ustreznega pripravka in načina aplikacije ter prilagoditev trajanja zdravljenja. Osredotočili se bomo na pomembno področje varnega predpisovanja hormonske terapije pri nosilkah genetskih okvar oz. patogenih različic (PR) v genih *BRCA1* in *BRCA2*, v povezavi s preventivnimi kirurškimi posegi in oceno tveganja za nastanek raka dojk ter zaščito pred rakom jajčnikov kot tudi žensk s sindromom Lynch.

Hormonska kontracepcija pri ženskah z družinsko ogroženostjo

Dadni rak dojk in/ali jajčnikov najpogosteje nastane pri nosilkah PR v genih *BRCA1* in *BRCA2*. Nosilke PR v genu *BRCA 1* imajo tveganje za razvoj raka jajčnikov 36–53 %, za raka dojk pa 60–85 %. Nosilke PR v genu *BRCA 2* imajo tveganje za raka jajčnikov 12–25 %, za raka dojk 50–70 %. Dedne oblike raka endometrija so redkejše. 3% vseh karcinomov endometrija se pojavlja v sklopu sindroma Lynch, ki nastane kot posledica zarodnih PR v genih *MMR* – angl. *mismatch repair* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*). Nosilke PR v teh genih imajo 40–60 % tveganje za razvoj raka endometrija. Pogosto zbolevalo mlajše, to je v starosti okoli 48 let. Poleg kontracepcijskega učinka ima uporaba hormonske kontracepcije terapevtske koristi pri zdravljenju

endometrioze, sindroma policističnih jajčnikov ter dokazano zmanjšuje tveganje za nastanek raka jajčnikov in endometrija.

Dedni sindrom raka dojk/jajčnikov (PR v genih *BRCA1* in *BRCA2*)

Več kot polovica žensk v tej populaciji zboli pred 50. letom starosti, zato je razumevanje vpliva HK zelo pomembno. Uporaba kombinirane HK v splošni populaciji zmanjšuje tveganje za nastanek raka jajčnikov (RR 0.50), z nekoliko višjim tveganjem za nastanek raka dojke (RR 1.17-1.27). Pri razumevanju in interpretacij podatkov raziskav je ključno razlikovati med relativnim in absolutnim tveganjem. Relativno tveganje je epidemiološka mera, ki izraža razmerje pojavnosti bolezni med izpostavljen in neizpostavljen skupino, absolutno tveganje pa predstavlja dejansko verjetnost pojava bolezni v populaciji in vključuje vpliv izhodiščne incidence ter vseh relevantnih dejavnikov tveganja. Pri svetovanju so absolutna tveganja bolj uporabna kot relativna tveganja. Predpisovanje HK je pri nosilkah PR v genih *BRCA1* in *BRCA2* individualizirano, ocenjuje se med koristmi in tveganji zdravljenja. V splošni populaciji je trenutna uporaba HK povezana z 20 do 30% relativnim povečanim tveganjem za rak dojke v primerjavi s tistimi ženskami, ki HK niso nikoli uporabljale. To pomeni, da se osnovna verjetnost obolenja pomnoži s faktorjem 1,2 do 1,3. Daljše trajanje jemanje HK je povezano z višjim tveganjem, ki pa se po prenehanju zmanjša, vendar ostane povišano še 5 do 10 let po prenehanju. Opazovalna raziskava Phillips in sod. (2024), ki temelji na združenih podatkih štirih prospektivnih kohortnih raziskav (3.882 nosilk PR v genu *BRCA1* in 1.509 nosilk PR v genu *BRCA2*), potrjujejo, da je jemanje kombinirane HK pri nosilkah PR v genu *BRCA1* povezano s podobnim relativnim tveganjem za raka dojke, kot ga opazimo v splošni populaciji.

Višje izhodiščno tveganje za raka dojke pri nosilkah PR v genu *BRCA1* sicer pomeni, da se relativna tveganja pri nosilkah pretvorijo v višja absolutna tveganja kot pri ženskah v splošni populaciji. Ključna ugotovitev raziskave je linearna odvisnost tveganja od trajanja uporabe HK, saj se tveganje sorazmerno kumulativno poveča za 3 % z vsako dodatnim letom izpostavljenosti HK.

Pri nosilkah s PR v genu *BRCA2* ta raziskava ni pokazala statistično značilne povezave med HK in povečanim tveganjem za raka dojke. Avtorji priporočajo previdnost pri svetovanju, saj manjše število dogodkov v tej skupini omejuje statistično moč zaključkov.

Pri svetovanju in za izračun individualne ogroženosti za razvoj raka dojk in jajčnikov v klinični praksi uporabljamo napovedni model CanRisk, ki s pomočjo algoritmov, ki vključujejo genetske dejavnike, družinsko anamnezo in podatke o življenjskem slogu, izračunajo individualne ocene tveganja za razvoj raka dojk in jajčnikov. Pri *BRCA1* nosilkah se svetuje kumulativna uporaba na manj kot pet do deset let, saj so statistično značilne povezave s povišanim tveganjem najizrazitejše po petih letih jemanja.

Tabela 1: Ključne ugotovitve pomembnih raziskav o uporabi HK pri BRCA nosilkah

Raziskava	Zasnova raziskave	Rezultati
Mooreman in sod. (2011)	Meta analiza 8 raziskav	RD tveganje: HR 1.2 RJ OR 0.58
Kotsopoulos in sod. (2014)	Raziskava primerov s kontrolami <u>BRCA1</u> : 2492 ujemajočih parov	< 20 let HR 1.45 < 30 let HR 1.06
Schrijver Lieske in sod. (2018)	Prospektivna z dvema retrospektivnima analizama (IBCSm kConFab, BCFR) <u>BRCA1</u> : 6030 <u>BRCA2</u> : 3809	<u>BRCA1</u> : prospetkivna HR 1.08 reptrospektivna HR 1.26 <u>BRCA2</u> : HR 1.75
Yue Yin Xia in sod. (2022)	Raziskava primerov s kontrolami <u>BRCA1/BRCA2</u> : 1733	RJ OR 0.62
Phillips in sod. (2024)	Podatki prospektivnih opazovalnih raziskav <u>BRCA1</u> : 3882 <u>BRCA2</u> : 1509	RD <u>BRCA1</u> : HR 1.29 RD <u>BRCA2</u> : HR 1.07 Trajanje jemanja HK !

Legenda: RD – rak dojke, RJ – rak jajčnikov, HR angl. hazard ration, HK – hormonska kontracepcija, BRCA1 angl. breast cancer gene 1, BRCA2 angl. breast cancer gene 2

Sindrom Lynch

NCCN (National comprehensive cancer network) smernice priporočajo razmislek o uporabi HK in materničnega vložka (angl. *intrauterine device*, IUD) progesteronom kot sredstvo za zmanjševanje tveganja za rak endometrija in jajčnikov pri nosilkah genetskih okvar, povezanih s sindromom Lynch. Združenje ACOG (American College of Obstetrics and Gynecologists) navaja, da se progesteronska kontracepcija (lokalne, oralne) lahko upošteva za preprečevanje raka endometrija pri ženskah s sindromom Lynch (dokaz ravni C). Podatki, ki podpirajo to priporočilo, so bili objavljeni v obsežni raziskavi Dashti in sod. (2015), ki je bila objavljena v reviji JAMA. Uporaba oralne HT vsaj 5 let je povezana z zmanjšanim tveganjem za rak endometrija (HR 0.43) v primerjavi z uporabo krajšo od 6 mesecev. Raziskave so tudi pokazale, da tako oralni kontraceptivi kot depo medroksiprogesteron acetat zmanjšujejo proliferacijo endometrijskega epitelijskega pri ženskah z sindromom Lynch, kar nakazuje njihov zaščitni učinek. Društvo za ginekološko onkologijo (angl. Society of Gynecologic Oncology - SGO) izpostavlja tako kombinirana HT ali progesteronska nudijo zaščito, čeprav so podporni dokazi omejeni.

Hormonska nadomestna terapija pri ženskah z družinsko ogroženostjo

Dedni sindrom raka dojk/jajčnikov (PR v genih *BRCA1* in *BRCA2*)

Učinkovitega presejalnega testa za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov ne poznamo. Edini učinkovit ukrep je preventivna adnektomija, s katero zmanjšujemo tveganje za razvoj raka jajčnikov, jajcevodov in PPSC. Po NCCN smernicah je priporočena preventivna tubektomija in ovariektomija pri nosilkah PR v genu *BRCA1* v starosti med 35. in 40. letom, pri nosilkah PR v genu *BRCA2* pa med 40. in 45. letom. Posledica takšnega zdravljenja je prezgodnje prenehanje delovanja jajčnikov oziroma kirurška menopavza z nevrovegetativnimi simptomi in razvojem genitourinarnega sindroma (GUS), s kasnejšim tveganjem za osteoporozo, boleznimi srca, ožilja in živčevja. Te spremembe pomembno vplivajo na kakovost življenja. Podatkov o uporabi HNT iz splošne populacije ne moremo enakovredno vrednotiti pri nosilkah PR v genih *BRCA1/2*.

Loizzi in sod. (2023) v preglednem članku raziskav zdravljenja s HNT pri nosilkah PR v genih *BRCA1/2* predlagajo uporabo HNT po preventivni operaciji z nadaljevanjem do povprečne starosti ob nastopu menopavze. Po dopolnjenem 51. letu je HNT namenjena le ženskam, pri katerih po prekinitvi terapije simptomi še vedno vztrajajo. V raziskavi poudarjajo, da so potrebne dodatne klinične raziskave, na podlagi katerih bomo lahko bolje razumeli koristi in morebitne neželene sopojava HNT pri tej specifični populaciji žensk. Ženske s PR v genu *BRCA1* imajo povečano tveganje za razvoj trojno negativnega raka dojke v mlajši starosti, medtem ko se pri nosilkah PR v genu *BRCA2* bolezen lahko pojavi kasneje, običajno je to hormonsko odvisen rak dojke.

Izsledki raziskave Kostopoulos in sod. (2025) na kohorti žensk s PR v genih *BRCA1/2*, opozarjajo na razmislek o uporabi HNT z estrogenom po ovariektomiji do časa nastopa naravne menopavze za ublažitev simptomov in posledic iatrogene menopavze. Škodljivega učinka HNT na tveganje za raka dojke niso zaznali. Na podlagi ugotovitev o zaščitnem učinku estrogena se odpira vprašanje o dodatnem zaščitnem učinku preventivne histerektomije pri *BRCA1* nosilkah kot preventive proti karcinomu endometrija. Šgtevilo randomiziranih kliničnih raziskav na tem področju je omejeno.

Tabela 2: Ključne ugotovitve kliničih raziskav o HNT pri BRCA1/2 nosilkah

Raziskava	Načrt raziskave	Rezultati
Rebbeck in sod. (2005)	Prospektivna kohortna raziskava <u>BRCA1</u> : 315 (110 RRSO) <u>BRCA2</u> : 147 (45 RRSO)	HR 0.37
Kotsopoulos in sod. (2016)	Raziskava primerov s kontrolami <u>BRCA1</u> : 432	<u>BRCA1</u> : OR 0.80
Kotsopoulos in sod. (2018)	Prospektivna kohortna raziskava <u>BRCA1</u> : 872 (vsi RRSO)	HR 0.97
Michaelson Cohen in sod. (2021)	Retrospektivna raziskava 150 HNT+, 156 HNT -	RD OR 1.4 (p = 0,077) RRSO \leq 45 let HR 0.8 (13/144) RRSO \geq 45 let HR 3.4 (7/34)
Kotsopoulos in sod. (2025)	Prospektivna multicentrična analiza z ujemanjem parov (target trial) <u>BRCA1</u> : 548 <u>BRCA2</u> : 128	RD HR 0.48 RD E HR 0.37 E+P HR 0.94

Legenda: RRSO - risk reducing salpingo-oophorectom; Povzeto po Huber in sod. (2020).

Tabela 3: Priporočila ginekoloških združenj glede uporabe HNT pri BRCA1/2 nosilkah

NCCN 3.2026	<i>Angl. HRT is generally not contraindicated and thus should be discussed with premenopausal patients who do not have a personal history of breast cancer.</i>
NICE (United Kingdom)	<i>Angl. HRT usage in a woman with familial risk should be restricted as short a duration and as low dose as possible, < 50 years.</i>
ESMO (2023)	<i>Angl. Short-term HRT may be offered after RRSO. In/unaffected BRCA1/2 carriers, discussing limitations and risks, HRT after RRSO may be considered to alleviate menopausal symptoms.</i>
EMAS, IGCS (2020)	<i>Angl. The BRCA1 and BRCA2 gene mutation are associated with increased risk of developing invasive epithelial ovarian cancer. RRSO is there recommended. Data on menopausal hormone therapy after prophylactic oophorectomy are sparse, but short term use seems to be safe.</i>
Slovenska priporočila (2022)	Ni omenjeno.

Legenda: HRT – hormonal replacement therapy, RRSO – risk-reducing salpingo-oophorectomy, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, ESMO – European Society for Medical Oncology, EMAS – IGCS-

Sindrom Lynch

Po trenutno veljavnih mednarodnih priporočilih imajo nosilke genetskih okvar, povezanih s sindromom Lynch, možnost preventivne histerektomije, ki zmanjša incidenco karcinoma endometrija, ne vpliva pa na zmanjšanje umrljivosti. Zaradi povečane ogroženosti za raka jajčnikov se lahko odločijo tudi za preventivno tubektomijo z ovariektomijo. Preventivna kirurgija je predvidena po zaključku rodne dobe glede na vrsto genetske okvare in starosti ob diagnozi raka endometrija ali raka jajčnikov pri krvnih sorodnicah. Pri nosilkah zarodnih PR v genih *MLH1*, *MSH2* in *MSH6* od 40. leta ter pri PMS od 50. leta. Ženskam, s prezgodnjim prenehanjem delovanjem jajčnikov oziroma kirurško prezgodnjo menopavzo, v primeru sočasne tubektomije z ovariektomijo ter histerektomije, se lahko ponudi možnost HNT z estrogeni. V splošni populaciji obstajajo podatki o zaščitnem učinku HNT proti razvoju raka debelega črevesja. Podatkov, ki bi usmerjali uporabo HNT pri nosilkah genetskih okvar, povezanih s sindromom Lynch, brez preventivne histerektomije, ni.

Literatura

1. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Feb;143(3):579-86.
2. Xia YY, Gronwald J, Karlan B, et al. Contraceptive use and the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol.* 2022 Mar;164(3):514-521.

3. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al; Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):33-47.
4. Schrijver LH, Mooij TM, Pijpe A, et al; Oral Contraceptive Use in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Absolute Cancer Risks and Benefits. *J Natl Cancer Inst*. 2022 Apr 11;114(4):540-552.
5. Phillips KA, Kotsopoulos J, Domchek SM, et al; Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk for Carriers of Germline Mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *J Clin Oncol*. 2025 Feb;43(4):422-431.
6. Vermeulen RFM, Korse CM, Kenter GG, et al; Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines. *Climacteric*. 2019 Aug;22(4):352-360.
7. Gorman M, Shih K. Updates in Hormone Replacement Therapy for Survivors of Gynecologic Cancers. *Curr Treat Options Oncol*. 2025 Mar;26(3):179-186.
8. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al; Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol*. 2018 Aug 1;4(8):1059-1065.
9. Manchanda R, Gaba F, Talaulikar V, et al; Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy and the Use of Hormone Replacement Therapy Below the Age of Natural Menopause: Scientific Impact Paper No. 66 October 2021: Scientific Impact Paper No. 66. *BJOG*. 2022 Jan;129(1):e16-e34.
10. Kotsopoulos J, Narod SA. Menopausal hormone therapy for BRCA mutation carriers: A case for precision medicine. *Maturitas*. 2024 May;183:107886.
11. Kaunitz AM, Reese C, Pinkerton JV. Menopausal Symptom Management in Patients After Risk-Reducing Oophorectomy. *Obstet Gynecol*. 2025 May 2;146(2):223-232.
12. Loizzi V, Dellino M, Cerbone M, et al; The Role of Hormonal Replacement Therapy in BRCA Mutated Patients: Lights and Shadows. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 1;24(1):764.
13. Kotsopoulos J, Seca M, Gronwald J, et al; Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer in women with a pathogenic variant in BRCA1 or BRCA2. *J Natl Cancer Inst*. 2025 Dec 17:djaf363.
14. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al; Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610.
15. Palaia I, Caruso G, Di Donato et al; Hormone replacement therapy in gynecological cancer survivors and BRCA mutation carriers: a MITO group survey. *J Gynecol Oncol*. 2024 May;35(3):e70.
16. Huber D, Seitz S, Kast K, et al; Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):2035-2045.

RAK DOJKE: SKUPNI GENETSKI IMENOVALCI IN KLINIČNE DILEME

Romi Cencelj-Arnež

Izvleček

Rak dojke ostaja najpogostejši malignom pri ženskah, pri čemer imajo nosilke patogenih različic genov BRCA1 in BRCA2 bistveno povečano tveganje za razvoj bolezni ter za pojav sekundarnih malignomov. Napredek na področju molekularne genetike je omogočil boljše razumevanje patogeneze bolezni in razvoj individualiziranih terapevtskih pristopov. Kljub temu ostajajo pomembne klinične dileme, zlasti pri mladih bolnicah po prebolelem raku dojke, kjer je treba uravnotežiti tveganje za ponovitev bolezni in razvoj novih primarnih tumorjev. Nedavna mednarodna kohortna raziskava je pokazala, da operacije za zmanjšanje tveganja za raka dojke in salpingo-ooforektomija povezane z izboljšanim celokupnim preživetjem pri mladih nosilkah BRCA mutacij .

Ključne besede: rak dojke, družinska obremenjenost, BRCA1, BRCA2

Uvod

Rak dojke predstavlja eno najpomembnejših javnozdravstvenih bremen sodobne družbe. Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju ostaja vodilni vzrok smrti zaradi raka pri ženskah. Posebno skupino predstavljajo bolnice z dedno predispozicijo, predvsem nosilke patogenih različic genov BRCA1 in BRCA2, pri katerih je tveganje za razvoj raka dojke in jajčnikov bistveno povečano. Po ocenah znaša življenjsko tveganje za rak dojke pri teh bolnicah med 40 in 70 %, tveganje za rak jajčnikov pa med 10 in 50 % .

Razvoj genetskega testiranja je omogočil zgodnje prepoznavanje ogroženih posameznic, vendar hkrati odpira številna vprašanja glede optimalne obravnave, zlasti pri bolnicah, ki so že zbolele za rakom dojke v mladosti. Pri teh bolnicah se klinično odločanje pogosto giblje med tveganjem za ponovitev bolezni in preprečevanjem novih malignomov.

Genetski in molekularni vidiki

Gena BRCA1 in BRCA2 igrata ključno vlogo pri popravljanju poškodb DNA, zlasti dvojnih prelomov, preko mehanizma homologe rekombinacije. Okvara teh genov vodi v akumulacijo genetskih poškodb in posledično v razvoj malignih celic. Tumorji, povezani z mutacijami BRCA1, so pogosto trojno negativni in biološko agresivnejši, medtem ko so tumorji pri BRCA2 mutacijah pogosteje hormonsko odvisni.

Poleg teh dveh genov so v patogenezo vključeni tudi drugi geni z zmernim tveganjem, kot so PALB2, CHEK2 in ATM, ki prav tako sodelujejo pri ohranjanju genomske stabilnosti. Skupni imenovalac teh genetskih sprememb je motena sposobnost popraviljanja DNA, kar ima pomembne terapevtske implikacije, zlasti pri uporabi PARP inhibitorjev.

Klinične značilnosti in epidemiologija

Rak dojke pri nosilkah BRCA mutacij se pogosto pojavi v mlajši starosti, običajno pred 40. letom. V veliki mednarodni kohortni raziskavi, ki je vključevala več kot 5000 bolnic, je bila mediana starost ob diagnozi 35 let. Za to populacijo je značilno povečano tveganje za razvoj kontralateralnega raka dojke ter drugih primarnih malignomov.

Klinični potek bolezni je pogosto agresivnejši, kar dodatno otežuje terapevtsko odločanje. Hkrati pa napredek v sistemskem zdravljenju omogoča boljše preživetje, kar povečuje pomen dolgoročnega obvladovanja tveganja.

Sodobni terapevtski pristopi

Zdravljenje raka dojke pri nosilkah BRCA mutacij temelji na enakih načelih kot pri sporadičnih oblikah bolezni, vendar z določenimi posebnostmi. Kirurško zdravljenje vključuje ohranitvene posege ali mastektomijo, odvisno od značilnosti tumorja in želja bolnice. Sistemsko zdravljenje zajema kemoterapijo, hormonsko terapijo in tarčno zdravljenje.

Zaradi okvare popravljalnih mehanizmov DNA so tumorji pri BRCA mutacijah bolj občutljivi na kemoterapijo, zlasti na zdravila, ki povzročajo poškodbe DNA. Uporaba PARP inhibitorjev predstavlja pomemben napredek, saj selektivno delujejo na tumorske celice z okvarjenim popraviljanjem DNA.

Vloga preventivnih kirurških posegov

Ena ključnih dilem pri obravnavi bolnic z BRCA mutacijami je odločitev o preventivnih kirurških posegih. Obojestranska mastektomija z ali brez ohranitvijo kože in ali kompleksa bradavica in kolobar bistveno zmanjša tveganje za razvoj kontralateralnega raka dojke. V nedavni veliki mednarodni raziskavi je bila povezana tudi z izboljšanim celokupnim preživetjem, saj je zmanjšala tveganje smrti za približno 35 %.

Podobno profilaktična salpingo-ooforektomija ne zmanjšuje le tveganja za rak jajčnikov, temveč tudi tveganje za rak dojke zaradi znižanja ravni estrogena. Ta poseg je bil prav tako povezan z izboljšanim preživetjem, z zmanjšanjem tveganja smrti za približno 42 %. Učinek je bil izrazitejši pri nosilkah BRCA1 mutacij.

Kombinacija obeh posegov se je izkazala za posebej učinkovito, pri čemer vsak poseg prispeva neodvisno k izboljšanju preživetja.

Klinične dileme pri odločanju

Kljub jasnim dokazom o učinkovitosti preventivnih posegov ostaja odločanje kompleksno. Časovna umestitev operacij je ključnega pomena, saj mora upoštevati starost bolnice, obojestranske mastektomije manj kot eno leto po diagnozi, medtem ko je bil čas do salpingo-ooforektomije daljši, približno tri leta.

Pomemben vidik predstavlja tudi vpliv na kakovost življenja. Prezgodnja menopavza po odstranitvi jajčnikov lahko povzroči številne simptome, vključno z vazomotornimi težavami, osteoporozo in spolno disfunkcijo. Po drugi strani mastektomija vpliva na telesno podobo in psihološko stanje bolnice.

Dodatno kompleksnost predstavlja potreba po individualizaciji zdravljenja. Razlike med mutacijami BRCA1 in BRCA2, biološke značilnosti tumorja ter osebne preference bolnice zahtevajo prilagojen pristop. Raziskava je pokazala tudi pomembne razlike v dostopu do zdravljenja med državami, kar kaže na neenakosti v zdravstvenem sistemu .

Pomen multidisciplinarne obravnave

Zaradi kompleksnosti odločanja je ključnega pomena multidisciplinarni pristop. Sodelovanje med onkologi, kirurgi, ginekologi, genetskimi svetovalci in psihologi omogoča celostno obravnavo bolnice. Tak pristop omogoča boljše razumevanje tveganj in koristi ter podpira bolnico pri sprejemanju informiranih odločitev.

Prihodnji izzivi

Kljub pomembnemu napredku ostajajo številna odprta vprašanja. Potrebne so dodatne raziskave, ki bodo ovrednotile dolgoročni vpliv preventivnih posegov na kakovost življenja ter določile optimalno časovno zaporedje terapevtskih ukrepov. Razvoj novih tarčnih zdravil in naprednih genetskih modelov bo omogočil še bolj natančno individualizacijo zdravljenja.

Zaključek

Rak dojke pri nosilkah BRCA mutacij predstavlja poseben klinični izziv, kjer se prepletajo genetski dejavniki, agresivnost bolezni in dolgoročna tveganja. Dokazi kažejo, da operacije za zmanjšanje tveganje za raka dojk pomembno izboljšajo preživetje, vendar odločanje ostaja kompleksno in še vedno temelji na individualnem pristopu. Celostna, multidisciplinarna obravnava je ključna za optimalno zdravljenje in dolgoročno kakovost življenja bolnic.

Literatura

1. Blondeaux E, Sonnenblick A, Agostinetto E, Bas R, Kim HJ, Franzoi MA, et al. Association between risk-reducing surgeries and survival in young BRCA carriers with breast cancer: an international cohort study. *Lancet Oncol.* 2025;26(6):759–70.

2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–16.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Risk Reduction. Version 2024.
4. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967–75.
5. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80–7.
6. Finch AP, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547–53.
7. Heemskerk-Gerritsen BAM, Menke-Pluijmers MBE, Jager A, Tilanus-Linthorst MMA, Koppert LB, Obdeijn IM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4121–7.
8. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(18):2080–106.

LYNCH SINDROM IN GINEKOLOŠKI RAKI: SPREGLEDANA POVEZAVA

Nina Kovačević

Izveček

Lynch sindrom, znan tudi kot dedni nepolipozni kolorektalni rak, predstavlja najpogostejši dedni sindrom, povezan z večjim tveganjem za razvoj malignih obolenj, med katerimi izstopajo tudi ginekološki raki. Lynchov sindrom je posledica mutacij v genih za popraviljanje napak pri replikaciji DNA (MMR), kar vodi do mikrosatelitske nestabilnosti in povečane tumorogeneze. Pri ženskah z Lynch sindromom je tveganje za razvoj raka endometrija primerljivo ali celo višje kot tveganje za kolorektalni rak, medtem ko je tveganje za rak jajčnikov prav tako pomembno povečano. Klinično se ti raki pogosto pojavijo v mlajši starosti in imajo lahko specifične histološke značilnosti. Celostna in individualizirana obravnava bolnic z Lynch sindromom je ključnega pomena za izboljšanje izidov zdravljenja in zmanjšanje umrljivosti.

Ključne besede: Lynch sindrom, rak endometrija, družinska obremenjenost, avtosomno dominantno dedovanje

Uvod

Lynch sindrom (LS) je avtosomno dominantno dedno stanje, ki nastane zaradi zarodnih mutacij v genih za popraviljanje napak pri replikaciji DNA, predvsem MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2. Okvara teh genov vodi do kopičenja mutacij v genomu, kar posledično povzroča mikrosatelitsko nestabilnost in povečano tveganje za razvoj različnih malignomov. Čeprav je LS tradicionalno povezan s kolorektalnim rakom, so ginekološki raki, zlasti rak endometrija, pogosto prva manifestacija bolezni pri ženskah.

Epidemiološki podatki kažejo, da imajo ženske z LS do 40–60 % življenjsko tveganje za razvoj raka endometrija ter 10–20 % tveganje za razvoj raka jajčnikov. Zaradi teh visokih tveganj je prepoznavanje sindroma ključnega pomena za pravočasno uvedbo preventivnih in terapevtskih ukrepov.

Genetsko ozadje in patogeneza

Temelj LS predstavljajo mutacije v genih sistema MMR, ki so odgovorni za popraviljanje napak, nastalih med replikacijo DNA. Okvara teh genov povzroči kopičenje mutacij, zlasti v mikrosatelitskih regijah DNA, kar vodi do mikrosatelitske nestabilnosti (MSI). Tumorji z visoko stopnjo MSI imajo značilne molekularne in imunološke lastnosti, vključno z visoko mutacijsko obremenitvijo.

Posamezni geni MMR so povezani z različnimi tveganji za razvoj ginekoloških rakov. Mutacije v genu MSH6 so posebej povezane z višjim tveganjem za rak endometrija, medtem ko mutacije v

MLH1 in MSH2 povečujejo tveganje za širši spekter malignomov. PMS2 mutacije so praviloma povezane z nižjim tveganjem, vendar niso zanemarljive.

Ginekološki raki pri Lynch sindromu

Rak endometrija

Rak endometrija je najpogostejši ginekološki rak pri ženskah z LS in pogosto predstavlja prvo manifestacijo bolezni. Pojavi se v mlajši starosti kot sporadični primeri, pogosto pred menopavzo. Histološko gre najpogosteje za endometrioidni tip višjega gradusa, vendar so lahko prisotne tudi druge variacije.

Klinično se bolezen najpogosteje kaže z nenormalnimi krvavitvami iz maternice, kar omogoča relativno zgodnje odkrivanje. Kljub temu je pri bolnicah z LS potrebna večja stopnja klinične pozornosti.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov pri LS predstavlja manjši delež, vendar ima pomemben klinični pomen zaradi pogosto nespecifičnih simptomov in pozne diagnoze. Histološko se pogosto pojavlja endometrioidni ali svetlocelični histološki tip. Tveganje za razvoj raka jajčnikov je nižje kot pri nosilkah mutacij BRCA, vendar še vedno bistveno višje kot v splošni populaciji.

Diagnostika

Diagnostični pristop vključuje klinično oceno, družinsko anamnezo ter molekularno testiranje. Uporabljajo se kriteriji, kot so Amsterdamski in Bethesda kriteriji, vendar se vse bolj uveljavlja univerzalno testiranje tumorjev na MSI ali izgubo izražanja MMR proteinov.

Imunohistokemična analiza omogoča identifikacijo izgube posameznih MMR proteinov, kar usmerja nadaljnje genetsko testiranje. Potrditev diagnoze temelji na dokazani zarodni mutaciji.

Presejanje in preventiva

Pri ženskah z LS se priporočajo redni ginekološki pregledi, vključno z transvaginalnim ultrazvokom in biopsijo endometrija na 1-2 leti, s pričetkom v starosti 30-35 let. Vendar učinkovitost presejanja ni popolnoma dokazana.

Profilaktična histerektomija z obojestransko salpingo-ooforektomijo predstavlja najučinkovitejši način zmanjšanja tveganja za ginekološke rake in se priporoča po zaključeni reprodukciji oz po 40 letu.

Zdravljenje

Zdravljenje ginekoloških rakov pri LS sledi splošnim onkološkim smernicam, vendar ima pomembno vlogo molekularna klasifikacija tumorjev. Tumorji z MSI visoko stopnjo so posebej občutljivi na imunoterapijo, zlasti inhibitorje kontrolnih točk, kot so zaviralci PD-1.

Kirurško zdravljenje ostaja temelj terapije, dopolnjeno z radioterapijo ali kemoterapijo glede na stadij in histološki podtip bolezni.

Zgodnje prepoznavanje LS je ključnega pomena za učinkovito preprečevanje in zdravljenje ginekoloških rakov. Univerzalno testiranje tumorjev predstavlja pomemben korak naprej v identifikaciji bolnic.

Pomembna je tudi vloga genetskega svetovanja, ki omogoča identifikacijo ogroženih družinskih članov in uvedbo preventivnih ukrepov.

Zaključek

LS predstavlja pomemben dejavnik tveganja za razvoj ginekoloških rakov, zlasti raka endometrija in jajčnikov. Napredek v molekularni diagnostiki in terapiji omogoča boljšo identifikacijo in zdravljenje teh bolnic. Individualiziran pristop, ki vključuje genetsko testiranje, preventivne ukrepe in sodobne terapevtske možnosti, je ključnega pomena za izboljšanje prognoze in kakovosti življenja bolnic.

Literatura

1. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(10):919–32.
2. Ryan NAJ, Morris J, Green K, Laloo F, Woodward ER, Hill J, et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch syndrome. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1702–8.
3. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a “sentinel cancer” for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):569–74.
4. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):3–7.
5. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 2011;305(22):2304–10.
6. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409–13.
7. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med.* 2019;21(10):2390–400.

PREVENTIVNI KIRURŠKI POSEGI PRI GENETSKO OGROŽENIH ŽENSKAH

Sebastjan Merlo

Izveček

Preventivni ginekološki kirurški posegi pri genetsko ogroženih ženskah predstavljajo ključen del sodobne strategije za zmanjšanje incidence in umrljivosti zaradi dednih rakov, zlasti pri prenašalkah patogenih variant v genih BRCA1/2 ter pri posameznicah z Lynch sindromom in drugimi dednimi sindromi z visokim tveganjem za ginekološke rake. Patogene različice BRCA1/2 znatno povečajo tveganje za rak jajčnikov in dojke, zato je preventivna bilateralna salpingo-ooforektomija (*angl: risk reducing salpingo-oophorectomy- RRSO*) priznana kot najučinkovitejša kirurška metoda za preprečevanje razvoja raka jajčnikov. Običajno se kirurški poseg priporoča po končani rodni dobi s ciljem optimizirati čas posega glede na genetsko specifiko in starostno tveganje. Pri ženskah z Lynch sindromom je preventivna histerektomija z bilateralno salpingo-ooforektomijo priporočljiva po končanem reproduktivnem obdobju, saj znatno znižuje tveganje za rak endometrija in rak jajčnikov, ki sta pogosta v tej populaciji. Ključno je, da se odločitve o kirurških posegih sprejemajo v okviru multidisciplinarnega pristopa, ki vključuje genetsko svetovanje, oceno življenjskega sloga, možnost hormonske nadomestne terapije in skrb za kakovost življenja po posegu. Celovita informacija in podpora bolnicam pri tej kompleksni odločitvi sta ključni za uspešno implementacijo preventivnih kirurških strategij in zmanjšanje bremena dednih ginekoloških rakov.

Ključne besede: družinska ogroženost, kirurgija, preventivni kirurški poseg, histerektomija, adnektomija

Dedno pogojene predispozicije za ginekološke maligne bolezni predstavljajo pomemben izziv sodobne klinične onkologije in ginekologije. Med najpogostejšimi genetskimi sindromi, ki prinašajo znatno povečano tveganje za razvoj rakavih obolenj ženskih spolnih organov, izstopajo patogene zarodne mutacije v BRCA1 in BRCA2 genih ter Lynch sindrom. Ženske, ki nosijo te mutacije, imajo bistveno povišano tveganje za razvoj raka dojke, jajčnikov in endometrija v primerjavi s splošno populacijo, kjer je incidenca teh malignosti občutno nižja. V zadnjem desetletju se je zato razvila intenzivna raziskovalna in klinična dejavnost za opredelitev učinkovitih preventivnih kirurških posegov, ki lahko znatno zmanjšajo verjetnost pojava teh agresivnih tumorjev.

Patogene variante genov BRCA1 in BRCA2 sta med najpomembnejšimi genetskimi dejavniki tveganja za razvoj raka jajčnikov in dojke. Ženske s temi mutacijami imajo življenjsko tveganje za raka jajčnikov ocenjeno na približno do 39-46 % za BRCA1 in okoli 10-27 % za BRCA2 do 70. leta starosti, kar je veliko nad povprečjem populacije (splošna populacija 1.3%). Zaradi nezanesljivih metod presejanja za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov in težav z učinkovitim

zgodnjim odkrivanjem, je kirurška profilaksa z odstranitvijo jajčnikov in jajcevodov (RRSO) postala zlati standard preprečevanja raka jajčnikov pri nosilkah teh mutacij. RRSO dokazano zmanjša incidenco raka jajčnikov in jajcevodov.

Odstranitev jajčnikov in jajcevodov pri ženskah s patogenimi BRCA mutacijami se običajno priporoča po končani rodni dobi, oziroma med 35. in 40. letom pri nosilkah BRCA1 ter nekoliko pozneje (40–45 let) pri nosilkah BRCA2, saj se s tem uravnoteži koristi zmanjšanega tveganja za rak z neželenimi učinki prezgodnje menopavze in posledičnimi hormonskimi in presnovnimi spremembami. Kljub temu obstaja majhno preostalo tveganje za razvoj primarnega peritonealnega seroznega raka (PPSC), zlasti pri nosilkah BRCA1, kar morajo bolnice razumeti v kontekstu celovitega ocenjevanja tveganja, preden sprejmejo odločitev o preventivnem kirurškem posegu.

Drug pomemben dedni sindrom je Lynch sindrom, ki izhaja iz patogenih različic MMR genov (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) in je povezan s povišanim tveganjem za različne malignosti, vključno z endometrijskim in ovarijskim rakom. Pri ženskah s Lynch sindromom je življenjsko tveganje za razvoj endometrijskega raka ocenjeno med 30 % in 60 %, tveganje za rak jajčnikov je med 3 % in 14 %, odvisno od specifičnega mutiranega gena. Zaradi visokega tveganja za te rake in omejene učinkovitosti presejalnih testov za zgodnje odkrivanje, je preventivna histerektomija z bilateralno salpingo-ooforektomijo (BSO) v času, ko je reprodukcija zaključena, priporočljiva pri večini žensk z Lynch sindromom. Mednarodne smernice, , priporočajo, da se ti kirurški posegi ponudijo ženskam s patogenimi MMR variantami med 35. in 40. letom starosti.

Individualizirano svetovanje je bistvenega pomena, saj specifične genetske mutacije (npr. PMS2) prinašajo različno raven tveganja, ki lahko vpliva na pristop k profilaktičnemu kirurškemu posegu. Prav tako pri ženskah z BRCA mutacijami še poteka razprava, ali vključevanje histerektomije v preventivni poseg blagodejno vpliva na zmanjšanje tveganja za endometrijski rak ali ne, saj podatki o dodatnem zmanjšanju tveganja ostajajo neenotni in raziskovalno premalo razjasnjeni.

Kirurški posegi za zmanjšanje tveganja pri genetsko ogroženih ženskah imajo ne le klinične koristi v smislu zmanjšanja incidence rakavih bolezni, temveč prinašajo tudi pomembne vplive na kakovost življenja. RRSO in BSO povzročita lahko prezgodnjo menopavzo, ki je povezana s simptomi, kot so vročinski vali, suhost nožnice, spremembe libida, povečano tveganje za osteoporozo in kardiovaskularne bolezni ter potencialni vpliv na psihološko in spolno funkcijo. Uporaba hormonske nadomestne terapije lahko ublaži nekatere od teh simptomov, vendar morajo biti takšne odločitve skrbno prilagojene posameznici glede na genetsko tveganje in zgodovino raka, zlasti pri nosilkah BRCA mutacij, kjer lahko kombinirane oblike HRT predstavljajo dodatno tveganje za raka dojke. Zato je ključnega pomena multidisciplinarno svetovanje, da se bolnicam omogoči celovito razumevanje koristi in tveganj.

Ne glede na specifičen kirurški pristop je skupno vsem tem odločanjem potreba po visoki stopnji individualizacije, ki temelji na starosti bolnice, željah glede plodnosti, specifični genski mutaciji, družinski anamnezi, rezultatih presejalnih testov in širšem zdravstvenem ozadju. Ker je odločitev za preventivni kirurški poseg nepreklicna in ima daljnosežne posledice, je dobro strukturiran

proces genetskega svetovanja in multidisciplinarnega posvetovanja temelj za kakovostno klinično odločanje.

Tabelaričen pregled priporočil za preventivne ginekološke kirurške posege pri genetsko ogroženih ženskah, ki povzema ključne smernice, starostne okvirje in cilje posegov.

Genetska mutacija / sindrom	Priporočeni preventivni kirurški poseg	Priporočena starost / čas posega	Cilj posega	Opombe / dodatne smernice
BRCA1	Bilateralna salpingo-ooforektomija (RRSO)	Po končanem rojstevnem načrtu, običajno 35–40 let	Zmanjšanje tveganja za rak jajčnikov in primarni peritonealni rak; zmanjšanje tveganja za raka dojke	Možnost hormonske nadomestne terapije do naravne menopavze; odločitev individualizirana glede na osebne prioritete in družinsko anamnezo
BRCA2	Bilateralna salpingo-ooforektomija (RRSO)	Po končanem rojstevnem načrtu, običajno 40–45 let	Zmanjšanje tveganja za rak jajčnikov in primarni peritonealni rak; zmanjšanje tveganja za raka dojke	HRT po RRSO se lahko uporabi, če ni kontraindikacij; dolgotrajno spremljanje za morebitni peritonealni rak
Lynchov sindrom (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	Preventivna histerektomija + bilateralna salpingo-ooforektomija	Po končanem rojstevnem načrtu, običajno 35–40 let	Zmanjšanje tveganja za endometrijski in ovarijski rak	Multidisciplinarno svetovanje priporočeno; tveganje se razlikuje glede na specifični MMR gen
PMS2 (podtip Lynchovega sindroma)	Preventivna histerektomija + BSO	Individualizirano glede na tveganje, običajno po 40. letu	Zmanjšanje tveganja za endometrijski in ovarijski rak	Nižja incidenca rakov v primerjavi z MLH1/MSH2; poseg se lahko odloži z individualno oceno
Nosilke mutacij v drugih genih z visoko tveganjem (npr. RAD51C, RAD51D, BRIP1)	RRSO po individualni oceni tveganja	Običajno 45–50 let	Zmanjšanje tveganja za rak jajčnikov	Potrebna genetska svetovanja; spremljanje s presejalnimi testi in MRI po potrebi
Ženske z močno družinsko anamnezo brez identifikacije patogene mutacije	Individualizirana ocena tveganja; možna RRSO ali intenzivni presejalni programi	Glede na starost in družinsko anamnezo	Preprečevanje raka jajčnikov	Odločitev temelji na kombinaciji anamneze, genetskih testov in željah bolnice

Zaključek

Lahko povzamemo, da preventivni ginekološki kirurški posegi pri genetsko ogroženih ženskah, zlasti pri nosilkah BRCA1/2 in Lynch sindromu, pomembno zmanjšujejo tveganje za razvoj raka in posledično umrljivost. Ti posegi morajo biti individualno prilagojeni in izvedeni ob ustreznem svetovanju ter upoštevanju kakovosti življenja, hormonskih posledic in ženskih življenjskih prioritet.

Literatura

1. Bertozzi S, Londero AP, Xholli A, Azioni G, Di Vora R, Paudice M, et al. Risk-Reducing Breast and Gynecological Surgery for BRCA Mutation Carriers: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2023;12(4):1422.
2. Maudot C, Koual M, Azaïs H, Benoit L, Bentivegna E, Nguyen-Xuan H-T, et al. Prophylactic hysterectomy (Lynch syndrome, BRCA and others). *Bull Cancer.* 2025;112(3):326–34.
3. Ofshteyn A, Jiang B, Bingmer K, Nakayama JM, Gallego C, Giglia M, et al. Prophylactic Gynecologic Surgery at Time of Colectomy Benefits Women with Lynch Syndrome and Colon Cancer: A Markov Cost-Effectiveness Analysis. *Dis Colon Rectum.* 2020;63(10):1393–402.
4. Grandi G, Perrone AM, Perrone A, Mandato VD, Comerci G, Sammarini R, et al. Prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: what is going on in a region of northern Italy? *Maturitas.* 2021;143:59–64.
5. Lim N, et al. Screening and risk reducing surgery for endometrial or ovarian cancer in Lynch syndrome. [Internet]. 2022.
6. Liu YL, Breen K, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: a Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. *PMC.* 2021.
7. Dominguez-Valentin M, Crosbie EJ, Engel C, et al. Prospective Lynch Syndrome Database report on risk-reducing hysterectomy and BSO. *Genet Med.* 2021;23:705–12.

PSIHOLOŠKI VIDIKI GENETSKEGA TESTIRANJE V GINEKOLOŠKI ONKOLOGIJI

Andreja Cirila Škufca Smrdel, Jana Knific

Izveček

Spoprijemanje z genetsko (ne)gotovostjo poseže na mnoga področja. Poleg medicinskega pomena ima genetsko svetovanje in testiranje tudi pomemben psihološki vidik – duševno stisko pred in po testiranju, sprejemanje odločitev v življenju, spremembe v telesni samopodobi, doživljanje sebe in medosebnih odnosov, vpliv na načrtovanje družine, in sicer tako pri bolnicah z rakom, kot tudi pri zdravih družinskih članih.

Ključne besede: genetsko svetovanje, duševna stiska, krivda preživelega, telesna samopodoba, proces odločanja

Spoprijemanje z genetsko obremenjenostjo poteka v kontekstu spoprijemanja z osebno ali družinsko anamnezo raka. V nekaterih družinah je bila bolezen lahko že leta del vsakdana, ob lastni bolezni oz. bolezni ali smrtih pri bližnjih svojcih. Včasih je za nekatere ob negativni družinski anamnezi diagnoza raka velik šok, stiska pa se lahko ob najdeni genetiki še stopnjuje.

Spoprijemanje z genetskim testiranjem in negativnimi rezultati

Duševna stiska je prisotna že pred genetskim svetovanjem; strah pred izhodom testiranja je en pomembnih razlogov, da se posamezniki obravnave niti ne udeležijo.

Negativen rezultat prinese trajno olajšanje z vidika doživljanja genetske obremenjenosti. Hkrati lahko ponovno odpre vprašanja, zakaj so zbolele. V družinah z več obolelimi ali nosilci mutacij pa so pogosta tudi občutja krivde, ki jih opisujejo kot “krivda preživelega».

Študije kažejo, da pri bolnicah z rakom dojke osebna ocena tveganja za raka na drugi dojki ni vedno skladna s statističnimi verjetnostmi. Velikokrat jim je težko sprejemati redno spremljanje in dejstvo, da rak dojke ob populacijski ogroženosti ni indikacija za posege. Posebej ob povečanem strahu pred ponovitvijo bolezni precenjujejo verjetnost raka na drugi dojki, slabše ločujejo med preprečevanjem novega primarnega raka ter zmanjševanjem verjetnosti ponovitve, precenijo dobrobit operacij, podcenjujejo pa vpliv posega na telesno samopodobo in doživljanja ženskosti., saj želijo odstraniti vsakršno tveganje, zmanjšati strah, preprečiti mogoče bodoče občutke krivde; doživljajo, da je kljub nizki verjetnosti osebna posledica ev. novega raka, še posebej, če ni odkrit v zgodnji fazi, zelo velike.

Spoprijemanje s pozitivnimi rezultati ter sprejemanje nadaljnjih odločitev

Ob pozitivnem rezultatu se sprva anksioznost poveča, se pa v 6–12 mesecih stabilizira. Pri zdravih in bolnih nosilcih mutacije so pogosta občutja krivde, da / če so gen predali tudi otrokom, ter strah, da bi le-ti oboleli. 85 – 90 % nosilcev mutacije dolgoročno ne razvije klinično pomembne duševne stiske ali motnje, pomembno pa je poznavanje dejavnikov tveganja za razvoj le-teh. Delimo jih na sociodemografske (bolj ogrožene so ženske, mlajše, nižjo izobrazbo ali socialnim statusom, bolnice so bolj ogrožene kot zdrave nosilke), psihosocialne (izgube zaradi raka, sploh nedavne ali v otroštvu, anamneza duševne motnje, skrb za bolnika z rakom, slabša socialna podpora) in družinske (biti prvi v družini, medsebojna povezanost, občutja krivde, pričakovanje sprememb v odnosih zaradi rezultata).

Pozitiven rezultat prinese tudi dobrobiti, predvsem možnost rednega spremljanja oz. preventivnih posegov in možnost izbire. Posamezniki opisujejo tudi večje zavedanje svojega telesa, sebe, sebe v socialnem okolju, po drugi strani pa tudi doživljanje, da “niso ne zdravi ne bolni”.

Za sprejemanje pomembnih odločitev po razkritju genetske informacije je ključna dobra informiranost. Genetsko svetovanje pred in po testiranju zmanjša anksioznost, depresijo in negotovost, izboljša razumevanje tveganja in sprejemanje odločitev glede preventivnih ukrepov. Profilaktična odstranitev dojke je povezana z manjšo stisko in zaskrbljenostjo zaradi raka. Vpliv na doživljanje samopodobe pa je lahko različen; nekatere opisujejo znižano samopodobo in zmanjšan občutek ženstvenosti, druge svoje doživljanje telesa opisujejo kot izboljšano. Preventivna odstranitev jajčnikov je povezana z zmanjšanjem skrbi in nižjo percepcijo tveganja, ob tem gospe navajajo več menopavzalnih težav in težav s spolnostjo.

Genetski rezultat v kontekstu družine

Biti nosilec mutacije je „družinska zadeva“, ob številnih dilemah, komu, kdaj, kako povedati in kako zaščititi otroke.

Večina staršev otrokom pove za mutacijo, težje je povedati hčerkam kot sinovom. Starši so ključni pri spoprijemanju otrok z genetsko informacijo, saj otroci najpogosteje prevzamejo njihove vedenjske vzorce spoprijemanja.

Pri gospeh, ki še niso zaključile z načrtovanjem družine, pogosto v slednje pomembno poseže že sama bolezen ter potrebno zdravljenje. Nosilke mutacije pa so lahko dodatno razdvojene med občutki krivde in odgovornosti, med željo po otroku ter željo preprečiti njihovo ev. trpljenje. Biti nosilka mutacije različno vpliva na načrtovanje družine; zaradi lastnega zdravljenja ali preventivnih operacij lahko pride do odlašanja nosečnosti; lahko zavedanje o tveganju za raka v mlajših letih pripelje do pospešitve te odločitve, včasih se odločajo za zamrzovanje jajčec pred preventivnimi posegi. Moderna medicina ponuja uporabo različnih reproduktivnih tehnologij, razmislek o njih pa lahko spremljajo finančne, etične in verske dileme.

Genetska obremenjenost preko doživljanja tveganja bolezni, spremenjene telesne samopodobe, sprememb v družinskih odnosih in življenjskih odločitvah, kot je npr. (ponovno) postati mama,

sprememb v načrtih glede poklicne poti ipd. lahko globoko poseže v življenje posameznice in za določeno obdobje ključno določa njeno življenje, da nekateri to opisujejo kot krajo identitete (»identity theft«). Vendar večina gospa sčasoma integrira spremembe in prilagoditve življenjskih načrtov in samopodobe, kjer »biti bolnica« in »biti nosilec mutacije« ne ostaja prevladujoč, pač pa le en del njihove identitete.

Zaključek

Spoprijemanje z genetsko mutacijo je kompleksen proces in vpliva na številna področja življenja, pri bolnicah z rakom se dodatno prepleta s procesom spoprijemanja z boleznijo in zdravljenjem. Dobra informiranost je predpogoj za sprejemanje odločitev glede spremljanja vs. preventivnih posegov. Ob prepoznani in obvladani duševni stiski se gospe lažje spoprijemajo s spremembami na različnih področjih življenja, ki jih prinaša vedenje o genetski obremenjenosti, kot so medosebni odnosi, telesna samopodoba, odločanje glede načrtovanja družine.

Interdisciplinarni pristop pri obravnavi bolnic vključuje sodelovanje onkologov, genetikov, ginekologov, psihologov in drugih strokovnjakov za celostno in individualno oceno tveganja ter načrtovanje preventivnih in terapevtskih ukrepov, ob hkratni podpori bolnici pri sprejemanju teh zahtevnih odločitev.

Literatura

1. Adler JM, Hesse-Biber S, Seven M, Dwyer AA. "Identity theft" in BRCA1/2: impact of positive genetic test results and risk-reducing interventions. *Front Genet.* 2024;15:1380637.
2. Culver JO, Bertsch NL, Kurz RN, Cheng LL, Pritzlaff M, Rao SK, et al. Systematic evidence review and meta-analysis of outcomes associated with cancer genetic counseling. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2024;26(1):100980.
3. Heyman Y, Røjlar H, Hawranek C, Numan Hellquist B, Rosén A. Quality of life, anxiety and cancer worry following hereditary cancer testing: a 6-month Swedish follow-up study. *Qual Life Res.* 2026;35(3):70.
4. Lima E, Esplen MJ, Martins F, Alves M, Sales CMD. Communication about hereditary cancer risk to offspring: A systematic review of children's perspective. *Psychooncology.* 2023;32(6):875–87.
5. The British Psychological Society [Internet]. Guideline for the role of practitioner psychologists in the assessment and support of women considering risk-reducing breast surgery. Available from: <https://www.bps.org.uk/guideline/guideline-role-practitioner-psychologists-assessment-and-support-women-considering-risk>
6. Torrisi C. Body Image in BRCA-Positive Young Women Following Bilateral Risk-Reducing Mastectomy: A Review of the Literature. *Front Psychol.* 2021;12:778484.

PERSONALIZIRANO SPREMLJANJE ŽENSK Z DRUŽINSKO OBREMENJENOSTJO

Jure Knez

Izveček

Družinska obremenjenost predstavlja pomemben dejavnik tveganja za razvoj številnih genetsko pogojenih bolezni, vključno z malignimi in nenalezljivimi kroničnimi obolenji. V sodobni medicini se vse bolj uveljavlja koncept personaliziranega spremljanja, ki temelji na integraciji družinske anamneze, genetskega profila, epigenetskih markerjev in življenjskega sloga posameznice. Cilj takšnega pristopa je zgodnje odkrivanje bolezni, optimizacija preventivnih ukrepov ter individualizacija diagnostike in zdravljenja. Klinične raziskave so pokazale, da ženske z dokazano družinsko obremenjenostjo, še posebej za hormonsko odvisne rake, kot so rak dojke in rak jajčnikov, koristijo od rednejših in prilagojenih presejalnih programov, ki vključujejo napredne slikovne preiskave, molekularno genetsko testiranje in eventuelno spremljanje biomarkerjev v krvi. Poleg tega je pomembna multidisciplinarna obravnava, ki združuje ginekologe, onkologe, genetike in psihosocialne strokovnjake, saj družinska obremenjenost pogosto vpliva tudi na duševno zdravje in odločitve glede reprodukcije. Personalizirano spremljanje ne pomeni le intenzivnejšega nadzora, temveč celostno obravnavo posameznice, ki vključuje izobraževanje, svetovanje o spremembah življenjskega sloga in podporo pri odločanju o preventivnih strategijah. Prihodnji raziskovalni izzivi vključujejo standardizacijo algoritmov tveganja, validacijo novih biomarkerjev in oceno dolgoročnih koristi prilagojenega spremljanja za zmanjšanje morbiditete in mortalitete. Celostni pristop k ženskam z družinsko obremenjenostjo predstavlja pomemben korak k natančni, prediktivni in preventivni medicini, ki združuje genetsko znanje z individualnimi potrebami žensk.

Ključne besede: družinska obremenjenost, sledenje

POZNAVANJE ZARODNIH MUTACIJ ZA NAČRTOVANJE SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Erika Matos

Izveček

Zarodne mutacije pomembno vplivajo na tveganje za razvoj raka, hkrati pa predstavljajo ključni prediktivni dejavnik za izbiro sistemskega zdravljenja. Približno 5–10 % vseh rakov je povezanih z dednimi predispozicijami, med katerimi izstopajo mutacije v genih BRCA1 in BRCA2. Razumevanje mehanizmov popravljanja DNA, zlasti homologne rekombinacije, je omogočilo razvoj tarčnih zdravil, kot so zaviralci PARP (polimeraza poli(ADP-riboza)). Ti temeljijo na konceptu sintetične letalnosti, pri katerem inhibicija popravljanja enoverižnih poškodb DNA vodi v smrt tumorskih celic z okvaro homologne rekombinacije. Klinične raziskave so pokazale njihovo učinkovitost pri raku dojk, jajčnikov, prostate in trebušne slinavke, z izboljšanjem preživetja brez napredovanja bolezni in izboljšanjem kakovosti življenja, pri zgodnjem raku dojk pa tudi z izboljšanjem celokupnega preživetja. Testiranje zarodnih mutacij je zato postalo ključno pri personalizaciji zdravljenja in optimizaciji izidov zdravljenja.

Ključne besede: zaviralci polimeraze poli(ADP-riboze), gena BRCA1 in BRCA2, sintetična letalnost, rak dojk, zarodna mutacija, Olaparib, Talazoparib

Uvod

Približno 5–10 % vseh malignih bolezni je povezanih z dedno predispozicijo, kar označujemo kot družinska obremenjenost. Ta se lahko odraža kot jasno opredeljen dedni tumorski sindrom ali kot agregacija raka brez identificirane patogene različice v DNA. Klinični pomen teh stanj je večplasten: omogoča zgodnje odkrivanje, preventivne ukrepe in predvsem individualiziran pristop k zdravljenju. Najpogostejši sindromi vključujejo patogene različice v genih BRCA1 in BRCA 2 (BRCA 1/2), Lynchov sindrom ter redkejša sindrome, kot sta Li-Fraumeni in raki, povezani s patogenimi različicami v genu CDH1.

Mehanizmi popravljanja DNA, delovanja zaviralcev PARP in koncept sintetične letalnosti

Celice uporabljajo več mehanizmov za popravljanje poškodb DNA. Enovijačne prelome popravljajo predvsem proteini, encimi PARP (polimeraza poli(ADP-riboza)) preko mehanizma izrezanja baze, medtem ko popravi dvovijačnih prelomov poteka s homologno rekombinacijo (HR) ali nehomologno spojitvijo koncev.

Zaviralci PARP blokirajo popravljanje enovijačnih poškodb, kar vodi do akumulacije dvovijačnih prelomov v celici. Pri bolnikih s patogenimi različicami v genih BRCA1/2 je pot HR okvarjena. Ker tumorske celice zaradi nefunkcionalne HR ne morejo učinkovito popraviti poškodovane

DNA, propadejo. Ta pojav imenujemo sintetična letalnost in predstavlja temeljni mehanizem delovanja zaviralcev PARP.

Zaviralci PARP delujejo na dva načina: povzročajo inhibicija katalitične aktivnosti proteinov PARP in stabilizacijo (»trapping«) proteinov PARP na DNA. Replikacijske vilice se zato na tem mestu zataknejo in nastane dvoverižni prelom DNA. Kopičenje dvoverižnih prelomov pa je za celico usodno.

Evropska agencija za zdravila (EMA) je iz skupine zaviralcev PARP za redno klinično uporabo odobrila več zdravil: olaparib, niraparib, rukaparib in talazoparib. Razlike med posameznimi zdravili so predvsem v farmakokinetiki in profilu neželenih učinkov.

Zarodne in somatske mutacije

Somatske mutacije nastanejo tekom življenja v posameznih celicah in se ne prenašajo na potomce. Nasprotno pa so zarodne mutacije prisotne v vseh celicah telesa, vključno z reproduktivnimi, zato se dedujejo. Prisotnost zarodne mutacije pomeni povečano tveganje za razvoj raka, pri čemer je za tumorsko transformacijo pogosto potrebna še dodatna somatska okvara drugega alela. Pri osebi, ki je podedovala okvarjen alel, je zato verjetnost, da se bo mutacija klinično izrazila pomembno večja, kot pri nosilcih dveh zdravih, nepatogenih alelnih različic.

Klinične indikacije za zdravljenje z zaviralci PARP

Zaviralci PARP so odobreni s strani EMA za zdravljenje raka dojk, jajčnikov, trebušne slinavke in prostate. Indikacije so različne in so večinoma omejene na prisotnost patogene različice v genih BRCA1/2 ali na pomanjkljivost HR, vendar pri vseh rakih ne nujno na prisotnost zarodne različice.

Za zdravljenje raka dojk sta odobrena olaparib in talazoparib, za zdravljenje razsejane bolezni, olaparib tudi za dopolnilno zdravljenje. Indikacija je v obeh primerih omejena na HER2 negativno bolezen in na dokazano zarodno patogeno različico v genih BRCA1/2 (nekateri vključujejo tudi PALB-2). Patogene različice genov BRCA1/2 so prisotne pri približno 5 % vseh bolnic z rakom dojk, delež pa naraste na okrog 20 % pri trojno negativnem raku dojk.

Ključni klinični raziskavi, ki sta postavili mesto zaviralcev PARP pri razsejanem raku dojk sta bili OlympiAD in EMBRACA. V prvi so ugotavljali učinkovitost olapariba in v drugi učinkovitost talazopariba v primerjavi s standardnim, to je kemoterapevtskim zdravljenjem. Obe raziskavi sta dokazali korist v smislu pomembnega podaljšanja časa do napredovanja bolezni (7,0 proti 4,2 meseca in 8,6 proti 5,6 mesecev). Žal pa se v nobeni to izboljšanje ni prevedlo v pomembno izboljšanje celokupnega preživetja. Bolniki so zdravljenje dobro prenašali. Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili: slabost, utrujenost in anemija. Gradus 3 ali 4 neželenih učinkov je bilo manj kot v primerjalni skupini. Metanaliza obeh raziskav je potrdila, da je bil čas do pomembnega poslabšanja kakovosti življenja pomembno daljši v skupini, ki je prejela zaviralce PARP.

Mesto olapariba v dopolnilnem zdravljenju je postavila klinična študija OlympiA. Eno leto zdravljenja z olaparibom je bolnikom z visokim tveganjem za ponovitev bolezni statistično in klinično pomembno, za kar 32% zmanjšalo tveganje za smrt. Neželeni učinki zdravljenja so bili podobni, kot pri zdravljenju razsejane bolezni in so bili obvladljivi. Niso ugotavljali pogostejšega pojavljanja neželenih učinkov posebnega pomena: pnevmonitisa, levkemij ali sekundarnih malignomov.

Tako na področje zgodnjega kot razsejanega raka dojk so po zaviralcih PARP prišla nova, učinkovita zdravila, kot so zaviralci CDK4/6 za zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojk in imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk za zdravljenje trojno negativnega raka dojk. Z njihovim prihodom so se odprla nova vprašanja. Neodgovorjeno ostaja vprašanje optimalnega sosledja zdravljenja, pa tudi varnosti in učinkovitosti kombinacij novih zdravil z zaviralci PARP.

Zaključek

Zaviralci PARP predstavljajo enega ključnih dosežkov personalizirane onkologije. Njihova uporaba temelji na razumevanju molekularne tumorske biologije. Omogoča učinkovito, usmerjeno zdravljenje bolnikov, pri katerih so mehanizmi za popravljanje DNA neučinkoviti. Indikacije za zdravljenje z njimi se širijo, trenutno pa so omejene na rak dojk, jajčnikov, trebušne slinavke in prostate. Odprta ostajajo številna vprašanja, predvsem o optimalnem sosledju zdravil ter varnosti in učinkovitosti kombinacij zaviralcev PARP z drugimi zdravili, kot so zaviralci CDK4/6 ali zaviralci imunskih kontrolnih točk. Vključitev časovno ustrezno umeščenega genetskega testiranja v klinično prakso je zato nujna za optimalno obravnavo bolnikov z rakom.

Literatura

1. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *JCO* 2005; 23:276-92.
2. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017; 355:1152–1158.
3. Tew WP et al. ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *JCO* 2022; 40:3878-3881.
4. Robson ME, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:523-533.
5. Litton JK, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379:753-763.
6. Tutt ANJ, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384:2394-2405.
7. Cardoso F, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast* 2024; 76.
8. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 2.2025). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Dostopno na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Dostop: 22.3.2026.

DILEME IN PASTI PRI OBRAVNAVI ŽENSK Z DRUŽINSKO OBREMENITVIJO ZA GINEKOLOŠKE RAKE

Natalija Klopčič

Izveček

Ženske z družinsko in dedno obremenitvijo za ginekološke rake predstavljajo skupino posameznic s povečanim tveganjem za razvoj malignih bolezni. Obravnava vključuje genetsko svetovanje, oceno ogroženosti ter načrtovanje ustreznih preventivnih in diagnostičnih ukrepov. Pomemben del obravnave predstavlja sistematično zbiranje podatkov o družinski anamnezi rakavih bolezni, preverjanje diagnoz ter uporabo validiranih matematičnih modelov za oceno ogroženosti. V klinični praksi se pogosto pojavljajo dileme, povezane z nepopolnimi podatki o družinski anamnezi, nezmožnostjo pridobitve medicinske dokumentacije in omejeno poznavanje zdravstvene zgodovine širše družine. Poseben izziv predstavljajo tudi psihološki in etični vidiki obravnave ter komunikacija znotraj družin, katerih člani so bili v genetski obravnavi. Namen prispevka je predstaviti najpogostejše dileme in pasti pri obravnavi žensk z dedno in družinsko obremenitvijo za ginekološke rake ter poudariti pomen multidisciplinarnega pristopa.

Ključne besede: ginekološki raki, genetsko svetovanje, dedni rak, družinska anamneza rakavih bolezni

Uvod

Nekateri ginekološki raki so lahko povezani z dednimi sindromi za raka. Najpogosteje gre za dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov, kjer najbolj pogosto odkrivamo okvare v genih *BRCA1* in *BRCA2*, ki povečujejo ogroženost za razvoj raka dojke in/ali jajčnikov, ter sindrom Lynch, ki je povezan z večjim tveganjem za raka debelega črevesa in danke ter raka endometrija, jajčnikov in nekaterih drugih malignih bolezni.

Napredek na področju genetike omogoča zgodnejše prepoznavanje posameznic s povečanim tveganjem ter individualno prilagojene ukrepe za zmanjšanje ogroženosti. Kljub temu pa obravnava žensk z družinsko obremenitvijo za ginekološke rake ostaja kompleksna in pogosto vključuje številne diagnostične, terapevtske in organizacijske dileme.

Proces obravnave v ambulanti za onkološko klinično genetiko

V ambulanti za onkološko klinično genetiko pacienti ob prvem kontaktu prejmejo osnovno informativno gradivo ter vprašalnik o družinski anamnezi. Vprašalnik vključuje podatke o osebnih dejavnikih tveganja za raka, življenjskem slogu, ginekološki anamnezi ter pojavu rakavih bolezni v družini.

Pravilno izpolnjen in vrnjen vprašalnik predstavlja temelj za nadaljnjo oceno družinske in genetske ogroženosti. Na podlagi prejetih podatkov o rakah v družini sledi preverjanje navedenih

diagnoz v Registru raka Republike Slovenije, kjer je prijavljanje rakavih bolezni zakonsko obvezno že od leta 1950.

Diplomirana medicinska sestra ali zdravstveni tehnik nato izdelava rodovnik oziroma družinsko drevo, v katerem so zabeležene vse znane diagnoze raka, starost ob diagnozi in histološki tip raka ter druge pomembne bolezni v družini. Rodovnik predstavlja pomembno diagnostično orodje za oceno tveganja pojava določenega dednega sindroma.

Na podlagi zbranih podatkov se naredi tudi izračun verjetnosti prisotnosti zarodnih patogenih različic ter ocena tveganja za razvoj raka s pomočjo validiranih matematičnih modelov. Spletno orodje **CanRisk** omogoča izračun individualnega tveganja za razvoj raka dojk in jajčnikov ter verjetnosti, da je posameznik nosilec patogene različice, kar predstavlja pomoč pri načrtovanju presejalnih ukrepov in genetskega svetovanja/testiranja. Triaža pacientov, ki določa časovno prioriteto obravnave, se opravi na podlagi analize anamnestičnega vprašalnika, preverjenih diagnoz raka ter izdelanega rodovnika.

Omejitve in pasti pri zbiranju družinske anamneze

Kljub strukturiranemu pristopu predstavlja zbiranje družinske anamneze enega izmed ključnih izzivov v procesu genetskega svetovanja.

Najpogostejše težave vključujejo:

- nepopolne ali netočne podatke o diagnozah raka v družini
- nepoznavanje podatkov o letnici rojstva, imen in priimkov širše družine, starosti ob postavitvi diagnoze
- pomanjkanje podatkov o vrsti raka in poznavanju histoloških podtipov
- zdravljenje sorodnikov v tujini, kjer medicinska dokumentacija pogosto ni dostopna
- ni možnosti pridobitve medicinske dokumentacije pokojnih sorodnikov, zdravljenih v tujini
- omejeno poznavanje zdravstvene zgodovine širše družine
- nepoznavanje sorodstvenih razmerij/vezi
- slaba komunikacija med svojci

Dodatno težavo predstavlja tudi dejstvo, da si družinski člani med seboj pogosto ne posredujejo informacij o genetskem svetovanju ali testiranju. Posledično lahko pride do podvajanja obravnave ali nepopolnih podatkov o že izvedenih genetskih testiranjih.

Pomen zanesljivosti podatkov o družinski anamnezi

Raziskave kažejo, da podatki o družinski anamnezi raka posameznika ali družinskih članov, ki jih navajajo bolniki, pogosto niso povsem natančni. Prospektivna raziskava, izvedena na Onkološkem inštitutu Ljubljana, je ocenjevala natančnost poročanih diagnoz rakov, povezanih s sindromom dednega raka dojk in/ali jajčnikov (HBOC). V preliminarni analizi je bilo vključenih 578 posameznikov, ki so poročali o diagnozah pri 1105 sorodnikih prvega in drugega kolena.

Skupno je bilo zabeleženih 1172 diagnoz rakov, povezanih s HBOC. Rezultati analize kažejo na zmerno zanesljivost poročanja, zlasti pri sorodnikih v prvem kolenu. Med njimi je bilo 67 % pravilnih, 9,9 % nepravilnih, 8,4 % diagnoz pa ni bilo zabeleženih v Registru raka Republike Slovenije, medtem ko 9,4 % diagnoz ni bilo mogoče preveriti zaradi zdravljenja sorodnikov v tujini ali pomanjkljivih osebnih podatkov. Diagnoze in starost ob postavitvi diagnoze so bile natančneje poročane pri sorodnikih prvega kolena v primerjavi s sorodniki drugega kolena (80 % proti 55,5 % ter 66,3 % proti 32,2 %).

Natančnost poročanja glede na vrsto raka je bila pri sorodnikih prvega kolena naslednja:

- rak dojke: 99,3 %
- rak prostate: 93,8 %
- rak trebušne slinavke: 92,5 %
- rak jajčnikov: 83,9 %

Pri sorodnikih drugega kolena pa:

- rak dojke: 97,9 %
- rak prostate: 92,3 %
- rak jajčnikov: 70,2 %
- rak trebušne slinavke: 68,8 %

Najpogostejše dileme v klinični praksi

V klinični praksi se pri obravnavi posameznic s pozitivno družinsko obremenitvijo za ginekološke rake pogosto pojavljajo različne dileme. Pri zbiranju družinske anamneze se pogosto soočamo z nepopolnimi ali netočnimi podatki o diagnozah, kar otežuje natančno oceno tveganja za raka in verjetnosti prisotnosti dednega sindroma, kar vpliva na odločitev o testiranju. Pogosto je tudi problematična dostopnost do medicinske dokumentacije, še posebej če so se sorodniki zdravili v tujini. Velik pomen ima prav tako slaba komunikacija med družinskimi člani, saj sorodniki pogosto ne vedo, da je bil kateri od družinskih članov že genetsko obravnavan in opravi genetsko testiranje.

Pri posameznikih z negativnimi genetskimi izvidi, še posebej v družinah z veliko obremenitvijo z raki v družini, ima velik pomen genetsko svetovanje. Testiranim moramo jasno razložiti, da je njihova ogroženost za raka kljub negativnemu genetskemu izvidu še vedno lahko večja od populacijske in jim razložiti pomen personaliziranega programa spremljanja, ki velikokrat vključuje preglede prej in bolj pogosto, kot to velja za splošno populacijo. Genetsko testiranje pogosto predstavlja tudi pomembno čustveno obremenitev, zlasti ob pozitivnih rezultatih ali v primerih, ko imajo sorodniki različne izvide.

Dodatno dilemo predstavljajo napačne napotitve, pri katerih ni jasnih indikacij za genetsko testiranje, vendar so pacienti kljub temu izrazito zaskrbljeni. Takšne situacije pogosto vodijo v povečano psihološko obremenitev ter organizacijske izzive, vključno z daljšo čakalno dobo in posledičnim nezadovoljstvom pacientov.

Pomemben vidik obravnave predstavlja tudi različna zdravstvena pismenost pacientov, zaradi česar je treba način podajanja informacij individualno prilagoditi, da omogočimo razumevanje tveganja in sprejemanje informiranih odločitev. Pozornost je treba nameniti varovanju osebnih podatkov, zagotavljanju anonimnosti ter spoštovanju pravice posameznika, da določenih genetskih informacij ne želi izvedeti.

Razprava

Zbiranje natančnih podatkov o družinski anamnezi predstavlja ključni element pri ocenjevanju dedne ogroženosti za raka. Družinska anamneza ima pomembno vlogo pri odločanju o nadaljnji obravnavi, saj vpliva na triažo pacientov, indikacije za genetsko testiranje in načrtovanje preventivnih ukrepov.

Rezultati raziskave Onkološkega inštituta Ljubljana kažejo, da je natančnost poročanja diagnoz razmeroma visoka, zlasti pri sorodnikih v prvem kolenu. Kljub temu pa del diagnoz ostaja nepreverljiv ali netočen, kar predstavlja izziv pri ocenjevanju dejanske ogroženosti.

Razlike v zdravstveni pismenosti vplivajo na razumevanje informacij in sprejemanje odločitev, zato je nujna jasna in individualno prilagojena komunikacija. Ob tem ima pomembno vlogo tudi čustvena obremenitev, povezana z genetskim testiranjem, zlasti ob pozitivnih rezultatih ali ob prejemu različnih rezultatov pri sorojencih.

Pomemben dejavnik predstavlja tudi komunikacija znotraj družin. Informacije o genetskem svetovanju ali opravljenem genetskem testiranju pogosto niso ustrezno posredovane med sorodniki, kar lahko vpliva na pravočasno prepoznavanje ogroženih posameznikov.

Zaključek

Obravnava žensk z družinsko in dedno obremenitvijo za ginekološke rake je kompleksna in zahteva sistematičen ter multidisciplinaren pristop. Ključnega pomena so natančno zbiranje podatkov o družinski anamnezi, preverjanje diagnoz ter uporaba ustreznih modelov za oceno tveganja.

Kljub napredku na področju genetike se v klinični praksi še vedno pojavljajo številne težave. Pogosto so podatki o družinski anamnezi nepopolni ali netočni, dostop do medicinske dokumentacije je omejen, komunikacija med družinskimi člani pa ni vedno ustrezna. Zaradi tega je pogosto težje pridobiti vse informacije, ki so potrebne za natančno oceno tveganja. Predvsem je pomembno, da posameznika ali družino seznanimo z značilnostmi dedne bolezni oz. genetske predispozicije, z možnostmi ukrepanja ter psihološkimi vidiki testiranja, vključno s pomenom genetskih izvidov za krvne sorodnike. Prav tako je pomembno, da v primeru nezanesljivih anamnestično podanih podatkov, ki jih ne moremo preveriti, pacientu razložimo, da je tudi ocena njihove ogroženosti lahko nezanesljiva.

Literatura

1. Blatnik A, Krajc M. Kaj je dedni rak? Dedno pogojeni raki – genetsko svetovanje in testiranje. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020.
2. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(1):9-20.
3. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a sentinel cancer for Lynch syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005;105(3):569-574.
4. Proces dela v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje. Interni dokument SOP – 587 – 5030 – Verzija 2. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2019.
5. Strojnik K, Hotujec S, Blatnik A, Krajc M. Accuracy of cancer diagnoses reported in HBOC families: a prospective study. Ljubljana: Institute of Oncology Ljubljana.

