

Uspešno genetsko testiranje 59 let starega vzorca tkiva: pomen arhivskih vzorcev pri opredeljevanju dednih predispozicij za razvoj raka

Successful genetic testing of a 59-year-old tissue sample: the significance of archival samples in determining hereditary cancer predisposition

Šetrajčič Dragoš Vita^{1,2}, Stegel Vida^{1,3}, Blatnik Olga⁴, Krajc Mateja⁵, Blatnik Ana^{2,5}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za molekularno diagnostiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana

⁴Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za patologijo, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

⁵Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: dr. Ana Blatnik, dr. med.

E-mail: ablatnik@onko-i.si

Poslano / Received: 30. 4. 2026

Sprejeto / Accepted: 18. 5. 2026

doi: 10.25670/oi2026-008on

IZVLEČEK

Predstavljamo uspešno genetsko analizo 59 let starega, arhivskega, v formalinu fiksiranega in v parafin vklopljenega (FFPE) vzorca tkiva z namenom opredelitve dedne predispozicije za razvoj raka. V družinah z obremenilno družinsko anamnezo raka, kjer ključni oboleli sorodniki niso več živi, je povednost standardnega genetskega testiranja živih družinskih članov pogosto omejena. V predstavljenem primeru je bila iz tumorskega vzorca, odvzetega leta 1960, izolirana DNA in izvedeno sekveniranje naslednje generacije (NGS). Kljub starosti vzorca so bili doseženi vsi parametri kakovosti za zanesljivo molekularno-genetsko analizo. Ugotovljena je bila patogena različica *CHEK2:c.1100del p.(Thr367Metfs*15)*, povezana s povečano ogroženostjo za razvoj raka dojke. Družinsko testiranje je omogočilo natančnejšo opredelitev ogroženosti pri živih sorodnikih in ustreznejše preventivne usmeritve. Opisani primer poudarja klinično vrednost analize arhivskih FFPE vzorcev pri genetski obravnavi družin s sumom na dedno nagnjenost k raku ter odpira vprašanje pomena dolgoročne hrambe reprezentativnega histološkega materiala za diagnostične, preventivne in raziskovalne namene.

Ključne besede: arhivski histološki preparati, FFPE, sekveniranje naslednje generacije (NGS), genetsko testiranje, dedna predispozicija za razvoj raka

ABSTRACT

We present a successful genetic analysis of a 59-year-old archival formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue sample used to assess hereditary cancer predisposition. In families with a strong history of cancer in which key affected relatives are deceased, standard germline testing in living family members may prove uninformative. Archival tumour material may therefore represent an important source of genetic information. In the case presented here, DNA was extracted from a tumour sample collected in 1960 and analysed using next-generation sequencing (NGS). Despite the advanced age of the specimen, all quality criteria required for reliable molecular genetic analysis were fulfilled. A pathogenic variant, *CHEK2:c.1100del p.(Thr367Metfs*15)*, associated with an increased risk of breast cancer, was identified. Subsequent cascade testing enabled a more accurate assessment of cancer risk among living relatives and supported appropriate preventive recommenda-

tions. This case demonstrates the clinical utility of archival FFPE tissue samples in the genetic evaluation of families with suspected hereditary cancer predisposition. It also highlights the importance of long-term preservation of representative histological material for diagnostic, preventive, and research purposes.

Keywords: archival histological specimens, FFPE, next-generation sequencing (NGS), genetic testing, hereditary cancer predisposition

UVOD

Pri približno 10 % bolnikov z rakom se razvije bolezen zaradi dedne genetske okvare oz. patogene različice v enem od genov, povezanih z dednimi predispozicijami za razvoj raka. Genetsko testiranje najpogosteje opravljamo ob sumu na sindrom dednega raka dojk in/ali jajčnikov, ki je povezan z nastankom raka dojk, jajčnikov, trebušne slinavke in prostate. Nosilci genetskih predispozicij zbolevajo mlajši kot bolniki v splošni populaciji, so bolj ogroženi, da zbolijo za več primarnimi raki, zbolevajo tudi pripadniki spola, pri katerem je določen tip raka redek (npr. moški rak dojk), značilna pa je tudi družinska obremenjenost z raki, saj se lahko patogene različice prenašajo iz generacije v generacijo. Z genetskim testiranjem lahko odkrijemo nosilce patogenih različic, povezanih z večjo ogroženostjo za razvoj raka, kar je izjemnega pomena. Nosilci na podlagi pozitivnega genetskega izvida namreč vstopijo v po meri prilagojen program spremljanja, s katerim želimo odkriti raka v začetni fazi (npr. redne magnetno resonančne ali mamografske preiskave dojk), oziroma se lahko odločijo za preventivne ukrepe za preprečevanje nastanka raka (npr. profilaktična obojestranska mastektomija ali preventivna adnektomija). Pomembno pa je, da lahko v družini, obremenjeni z rakom, ločimo med posamezniki, ki so nosilci patogene različice, in tistimi, ki je niso podedovali, saj lahko slednje spremljamo po programu, kot velja za splošno populacijo (1, 2).

Genetsko testiranje za ugotavljanje dednih predispozicij za razvoj raka opravljamo na ravni DNA, največkrat izolirane iz krvi. Iščemo patogene DNA različice, ki povzročijo nastanek nefunkcionalne beljakovine. Za odkrivanje različic v genih, povezanih z dednimi oblikami raka, so v družini najprimernejši oboleli bolniki, ki izpolnjujejo merila za genetsko testiranje (3). Poseben izziv so družine, v katerih so vsi oboleli z rakom že pokojni, genetsko testiranje pa je lahko pomembno za zdrave družinske člane. Testiranje zdravih potomcev v tem primeru je lahko dvorezen meč – če pri njih ne odkrijemo genetske različice, namreč ne vemo, ali preiskovanec ni podedoval patogene različice, ki bi obrazložila raka v družini, ali pa v tej družini ni genetske predispozicije za nastanek raka oz. je s testi, ki jih trenutno uporabljamo, ne moremo zaznati. Takemu rezultatu rečemo neinformativno negativen rezultat (4). Dodatna omejitev je dejstvo, da zdravi sorodniki ne izpolnjujejo vedno meril za testiranje. Testiranje vseh bolnikov s presejanjem celotnega panela suspektnih genov pomeni večjo finančno obremenitev, zlasti v družinah z velikim številom zdravih sorodnikov, ki bi lahko bili zainteresirani za genetsko testiranje. Za boljše obravnavo takih družin se je porodila ideja, da bi patogene različice določali iz tkiva pokojnih sorodnikov, ki so zboleli za rakom in bi jim pripadal genetski test, če bi bili še živi.

Nedolgo nazaj je veljalo, da so vzorci v formalinu fiksiranega, v parafin vključenega tkiva – FFPE (*angl. formalin-fixed paraffin-embedded*) preslabe kakovosti za zanesljivo uporabo v klinični genetiki. Formalin namreč povzroča fragmentacijo DNA in nastanek navzkrižnih vezi med verigama dvojne vijačnice ter navzkrižnih vezi med DNA in histoni oz. drugimi beljakovinami. Fragmentacija v vzorcu pomembno zmanjša število tarčnih

sekvenc, ki jih lahko pomnožimo s tarčno reakcijo s polimerazo. V tkivu po fiksaciji je DNA sčasoma čedalje bolj fragmentirana, zato je analiza starejših vzorcev praviloma težavnejša kot analiza nedavno fiksiranih. Obenem formalin prispeva k pogostejšemu pojavljanju artefaktov ob sekvenciranju, ki jih lahko zmotno poročamo kot klinično pomembne različice v dednem zapisu. Z razvojem visoko zmogljivostne tehnologije sekvenciranja naslednje generacije (NGS – *angl. next generation sequencing*) se je zanesljivost sekvenciranja FFPE vzorcev drastično izboljšala in je danes v onkologiji ena temeljnih diagnostičnih metod (5). Sekvenciranje FFPE vzorcev se je sprva razvilo predvsem za odkrivanje patogenih različic v tumorskem tkivu z namenom določitve molekularnih tarč za izbor sistemskega zdravljenja ali opredelitve tipa in prognoze bolezni (6), pozneje pa so se v literaturi pojavili tudi opisi uporabe NGS iz FFPE vzorcev netumorskega tkiva z namenom odkrivanja nosilcev dednih predispozicij (7, 8). Najstarejši vzorec, opisan v literaturi, pri katerem so uspešno izvedli NGS sekvenciranje za določanje zarodnih patogenih različic, ki ogrožajo za razvoj raka, je bil star 38 let (8). V tem članku opisujemo najstarejši tkivni vzorec, ki je bil uspešno analiziran na Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) iz leta 1960 – v času analize je bil star 59 let. Analiza tako starega vzorca ni samoumevna, saj priporočila Združenja za patologijo in sodno medicino Slovenskega zdravniškega društva določajo, da se histološki vzorci hranijo 30 let (9). V obravnavanem primeru je bila analiza mogoča, ker na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta Ljubljana hranijo tudi starejše vzorce.

MATERIALI IN METODE

Iz FFPE vzorca tumorskega tkiva (do 10 5–10 µm tankih rezin parafinskega bloka) pokojne pacientke (I-2) smo izolirali DNA z reagenčnim kompletom MagMax DNA/RNA Ultra Kit (ThermoFisher Scientific, Austin, ZDA). NGS knjižnica za sekvenciranje naslednje generacije – NGS je bila pripravljena z reagenčnim kompletom TruSight Tumor 170 (Illumina, San Diego, ZDA) v skladu z navodili proizvajalca. NGS knjižnica TruSight Tumor 170 vsebuje eksonske regije 170 genov, ki so pogosto mutirani pri solidnih tumorjih. Sekvenciranje je potekalo na sekvencatorju NextSeq 550 (Illumina, San Diego, ZDA) z dolžino branj 151 bp. Surovi NGS podatki so bili analizirani s TruSight Tumor 170 Local app (Illumina, San Diego, ZDA). Vzorec je bil ocenjen kot uspešno sekvenciran, saj je ≥ 93 % tarčnih regij dosegalo pokritost nad 250 ×. Tarčno so bili analizirani geni povezani z napotno diagnozo dednega raka dojk in/ali jajčnikov (*ATM* NM_000051.3, *BARD1* NM_000465.4, *BRCA1* NM_007294.3, *BRCA2* NM_000059.3, *BRIPI* NM_032043.2, *CDHI* NM_004360.3, *CHEK2* NM_007194.3, *MLH1* NM_000249.3, *MSH2* NM_000251.2, *MSH6* NM_000179.2, *NFI* NM_000267.3, *PALB2* NM_024675.3, *PMS2* NM_000535.5, *PTEN* NM_000314.4, *RAD51C* NM_058216.1, *RAD51D* NM_002878.3, *TP53* NM_000546.5). Analizirane so bile različice v tarčnih genih, ki so imele alelni delež genetske različice nad 5 % in minimalno pokritost mesta različice 100 ×. Različice v tarčnih genih so bile anotirane po HGVS nomenklaturi v15.11 in klasificirane s smernicami ACMG/AMP (10). Vse benigne in verjetno benigne različice so bile izločene iz analize.

Živečim krvnim sorodnikom je bila kri odvzeta v epruveto z antikoagulantom EDTA. Izolacija DNA je potekala z reagenčnim kompletom QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Nemčija) v skladu z navodili proizvajalca. Presejanje za dedne različice pri preiskovanki II-4 je bilo izvedeno z NGS – knjižnica je bila pripravljena z reagenčnim kompletom za TruSight Hereditary Cancer Panel (Illumina, San Diego,

ZDA) po navodilih proizvajalca. Omenjena NGS knjižnica, ki vsebuje eksonske regije 113 genov, povezanih z dednimi oblikami raka, je bila sekvencirana na aparatu MiSeqDx (Illumina, San Diego, ZDA) z dolžino branj 151 bp. Surovi podatki so bili analizirani s programskim kompletom MiSeq Reporter v2.6. Vzorec je bil ocenjen kot uspešno sekvenciran, saj je $\geq 95\%$ tarčnih regij doseglo pokritost nad 40 $\times$. Tarčno so bili analizirani geni povezani z napotno diagnozo dednega raka dojk in/ali jajčnikov (*ATM* NM_000051.3, *BARD1* NM_000465.4, *BRCA1* NM_007294.3, *BRCA2* NM_000059.3, *BRIP1* NM_032043.2, *CDH1* NM_004360.3, *CHEK2* NM_007194.3, *EPCAM* NM_002354.2, *MLH1* NM_000249.3, *MSH2* NM_000251.2, *MSH6* NM_000179.2, *NFI* NM_000267.3, *PALB2* NM_024675.3, *PMS2* NM_000535.5, *PTEN* NM_000314.4, *RAD51C* NM_058216.1, *RAD51D* NM_002878.3, *TP53* NM_000546.5). Analizirane so bile različice v tarčnih genih, ki so imele alelni delež genetske različice nad 5% in minimalno pokritost mesta različice 10 $\times$. Različice v tarčnih genih so bile anotirane po HGVS nomenklaturi in klasificirane s smernicami ACMG/AMP (10). Vse benigne in verjetno benigne različice so bile izločene iz analize. Genetsko testiranje za ugotavljanje družinske različice v genu *CHEK2* je bilo izvedeno s sekvenciranjem po Sangerju. PCR dolgih fragmentov je bil izveden z LongAmp Taq 2x Master Mix (NEB, Ipswich, ZDA) z oligonukleotidnimi začetniki F-CGACGGCCAGTCTCAAGAAGAG-GACTGTCTT in R-GCTATGACCATGCACAAAGCCCAGG-TTCCATC, sekvenciranje pa s sekvencijskimi oligonukleotidnimi začetniki *CHEK2* e11F-TTAATTTAAGCAAAATTAAATGTC in *CHEK2* e11R-GGCATGGTGGTGTGCATC z reagenčnim kompletom BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ZDA).

Na OIL že dlje časa opravljamo genetske analize tkiv pokojnikov z namenom boljše obravnave njihovih živečih sorodnikov v skladu z mnenjem Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME) št. 138/05/11 z dne 28. 5. 2011. Analiza FFPE vzorca je bila v pričujočem primeru opravljena v okviru raziskave, ki jo je odobril KME – št. 0120–280/2019/4, datum 14. 6. 2019. Živeči preiskovanci, ki so za namen genetskega testiranja oddali vzorec

krvi, so pred tem podpisali ustrezne privolitvene obrazce in ob tem soglašali z uporabo svojih psevdoanonimiziranih podatkov v raziskovalne namene.

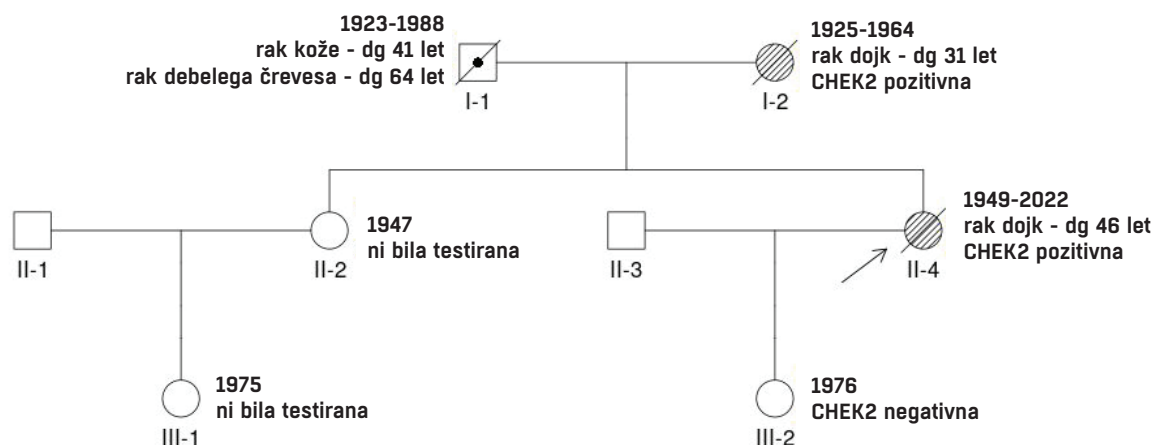
REZULTATI

Predstavitev primera

V prispevku predstavljamo družino, ki smo jo obravnavali zaradi suma na dedni sindrom raka dojk/jajčnikov, saj sta dve sorodnici zboleli z rakom dojk pred 50. letom starosti (slika 1). Prva je zbolela babica (na rodovniku označena z I-2) za rakom dojk v starosti 31 let, zdravljena je bila z ablacijo desne dojke in nato pooperativno obsevana. Leto pozneje je bila opravljena ekstimpektacija tumorja leve dojke in bolnica je bila ponovno obsevana. Leta 1960 je bila ponovno operirana, odstranjeno tkivo bezgavke z zasevkom pa se še vedno hrani na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta Ljubljana. Njena hči (II-4) je za invazivnim lobularnim karcinomom desne dojke zbolela stara 46 let. Zdravljena je bila z mastektomijo ter adjuvantno kemoterapijo in po porastu vrednosti tumorskega označevalca prejela tamoksifen, nato pa letrozol. V starosti 69 je bil pri njej prvič radiološko dokazan razsoj bolezni, za posledicami metastatske bolezni je umrla v starosti 73 let. V starosti 63 let je bila na pobudo svoje zdrave hčerke (III-2) prvič napotena v genetsko obravnavo – ob tem opravljeno genetsko testiranje za spremembe v genih *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* in *STK11* pri njej ni dokazalo morebitnih patogenih različic. Ob ponovni genetski obravnavi v starosti 70 let je bilo predlagano testiranje tkivnega vzorca njene mame.

Ponovni patohistološki pregled tumorja dojke pri babici je pokazal, da gre za disociativno rastočo invazivni karcinom, ki ga tvorijo dokaj unimorfne celice z normokromnimi jedri in pičlo, eozinofilno citoplazmo (slika 2A). V tumorskih celicah ni bilo imunohistokemičnega izražanja E-cadherina (slika 2B). Morfologija tumorja in odsotnost imunoreaktivnosti na E-cadherin sta skladni z diagnozo zmerno diferenciranega invazivnega lobularnega karcinoma klasičnega tipa. Za genetske analize je bil uporabljen vzorec metastaze tumorja v aksilarni bezgavki (slika 2C).

Slika 1: prikazuje rodovnik obravnavane družine.



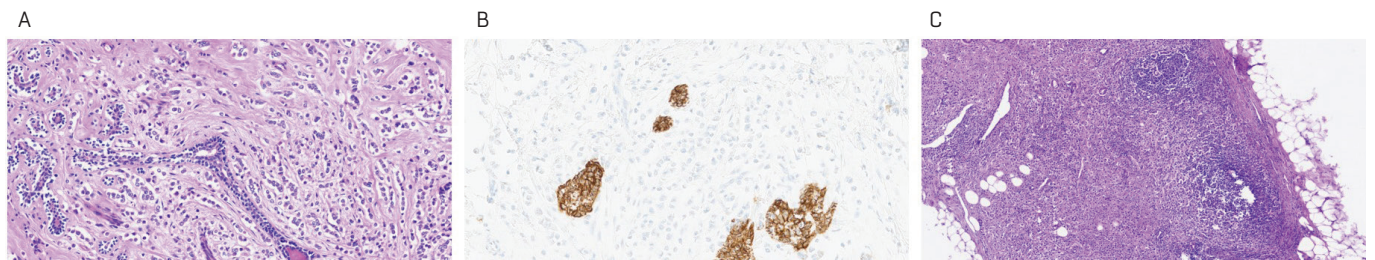
V genetsko ambulantno je bila najprej napotena pacientka (II-4), ki je za rakom dojk zbolela v starosti 46 let, skupaj s svojo zdravo hčerko (III-2). V sklopu genetske obravnave smo opravili genetsko testiranje tkiva preiskovankine pokojne mame, ki je za rakom dojk zbolela stara 31 let, tj. leta 1957 (I-2). Dg – diagnoza.

Genetske analize

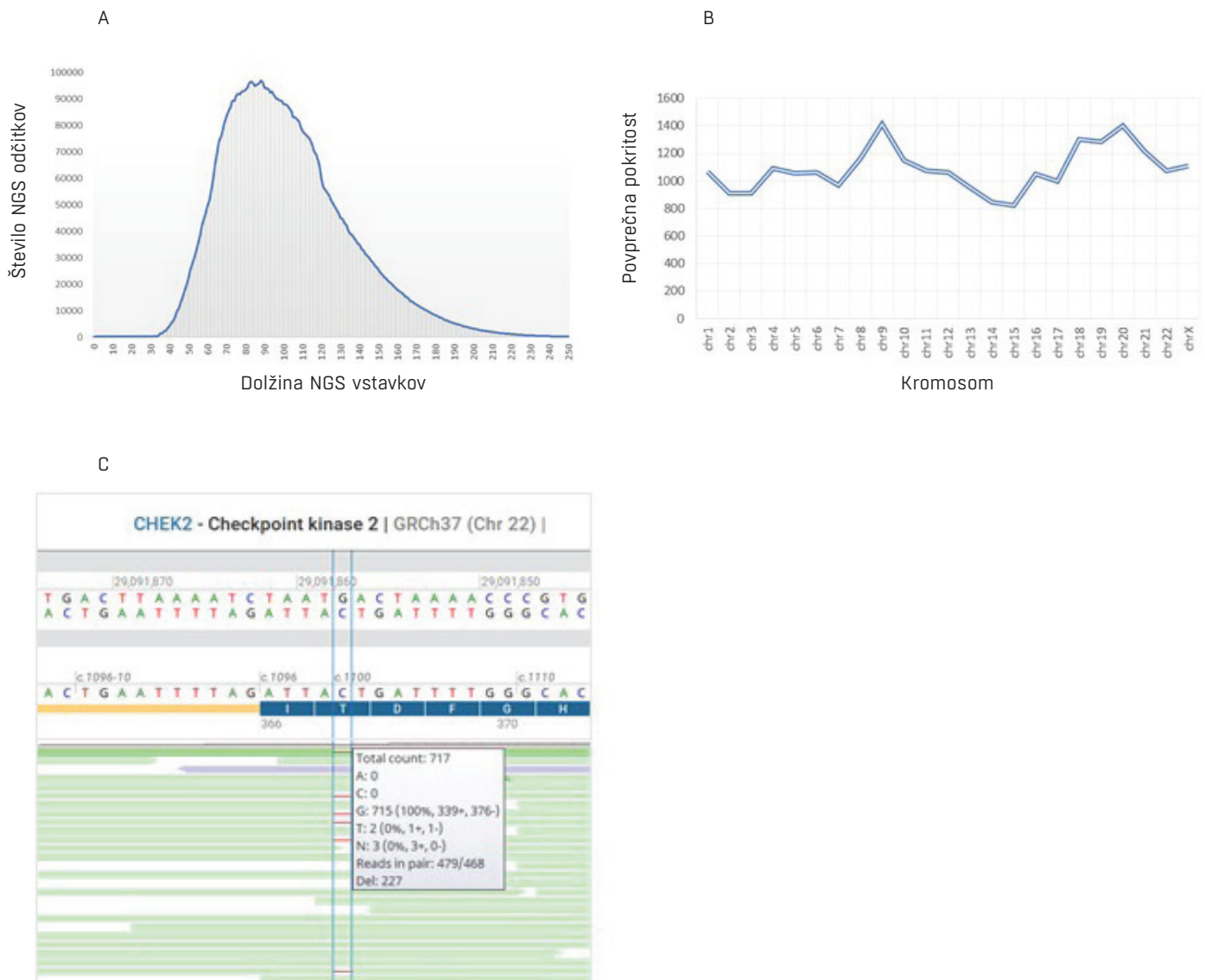
Pridobili smo vzorec tkiva in izvedli NGS. Ključni parametri kakovosti sekvenciranja so bili: mediana dolžina NGS vstavkov (angl. insert size) je bila 99 bp (slika 3A), pokritost eksonskih regij panela je bila v 96 % več kot 200 x in povprečna pokritost tarčnih regij je bila 1064 x (slika 3B), kar pomeni, da je bil vzorec kljub njegovi starosti primeren za zanesljivo analizo.

Pri pokojni babici (I-2) smo odkrili patogeno različico NM_007194.4:c.1100del p.(Thr367Metfs*15) v genu *CHEK2*, ki je povezana s povečano ogroženostjo za razvoj raka dojk (slika 2C). Vnukinja, ki se je prva zanimala za genetsko testiranje, patogene različice ni podedovala. Zanj tako ni povečane ogroženosti, ki jo povezujemo z omenjeno patogeno različico, kar pomembno vpliva na priporočila za preventivne preglede. Različica je bila ob večgen-

Slika 2: prikazuje A) Primarni tumor, ki ga tvorijo disociativno rastoče, precej unimorfne, srednje velike celice, ki se urejajo v vrstice. V sredini slike je manjši duktus, levo ob njem lobul. B) Tumorske celice ne izražajo E-cadherina. V sredini so ortotopne strukture z jasnim izražanjem E-cadherina. C) Bezgavka je infiltrirana z morfološko enakim tumorskim tkivom. Iz preparata bezgavke je bil izveden genetski test pokojne bolnice I-2.



Slika 3: prikazuje A) število in dolžino NGS vstavkov (angl. insert size); B) povprečno pokritost tarčnih regij po kromosomih ter C) vizualizacijo NGS odčitkov na mestu patogene različice *CHEK2*c.1100del p.(Thr367Metfs*15)



skem testiranju dokazana pri njeni mami in tako se zdi verjetno, da je vzročno povezana z njeno diagnozo raka dojke (slika 1). Dejstvo, da je navedena *CHEK2* različica ena najpogostejše zaznanih v tem genu in da smo jo v družini potrdili tudi s testiranjem vzorca krvi, dodatno potrjuje, da gre za klinično pomembno najdbo, ne za artefakt, ki bi bil posledica degradacije DNA vzorca.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČEK

Ta primer ponazarja, da je genetsko testiranje izvedljivo tudi iz arhivskih vzorcev, starejših kot 30 let. Dolgoročna hramba FFPE tkivnih vzorcev ima lahko velik klinični pomen za zdrave družinske člane umrlega bolnika. Analiza teh vzorcev lahko v nekaterih družinah razloži vzrok pojavljanja raka in pomembno vpliva na oceno ogroženosti živečih sorodnikov. Na Oddelku za patologijo OIL trajno hranijo histološke preparate kljub že omenjenim priporočilom domačih in tujih združenj za patologijo, po katerih jih lahko zavržejo. Znano je, da so prostorske zmogljivosti večine arhivov patohistoloških laboratorijev omejene, ne glede na to pa bi veljalo razmisliti o možnosti, da se od številnih shranjenih tkivnih blokov pokojnih onkoloških pacientov tudi po 30 letih ohrani vsaj reprezentativen vzorec tumorskega in netumorskega tkiva. Poznejše analize so lahko velikega pomena tako za dobrobit živečih sorodnikov kot tudi za znanstveno-raziskovalne namene (11). V tej luči velja razmisliti o novi zakonski podlagi v smislu poenotenja hrambe vzorcev za daljši čas od 30 let, ki bo veljala na državni ravni. Tako bi zagotovili enakovredno in kakovostno arhiviranje ter dostopnost vzorcev za klinično uporabo in v raziskovalne namene.

LITERATURA

1. Garutti M, Foffano L, Mazzeo R, Michelotti A, Da Ros L, Viel A, et al. Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes* (Basel) [Internet]. 2023 Apr 30;14(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37239385>
2. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *GeneReviews*®. 1993.
3. Blatnik A, Gazić B, Vidergar-Kralj B, Matos E, Ratoša I, Žgajnar J, et al. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojke [Internet]. Ljubljana; 2021. Available from: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf
4. Himes DO, Clayton MF, Donaldson GW, Ellington L, Buys SS, Kinney AY. Breast Cancer Risk Perceptions among Relatives of Women with Uninformative Negative BRCA1/2 Test Results: The Moderating Effect of the Amount of Shared Information. *J Genet Couns* [Internet]. 2016 Apr;25(2):258–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26245632>
5. Do H, Dobrovic A. Sequence artifacts in DNA from formalin-fixed tissues: causes and strategies for minimization. *Clin Chem* [Internet]. 2015 Jan;61(1):64–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25421801>
6. Bonnet E, Moutet ML, Baulard C, Bacq-Daian D, Sandron F, Mesrob L, et al. Performance comparison of three DNA extraction kits on human whole-exome data from formalin-fixed paraffin-embedded normal and tumor samples. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(4):e0195471. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29621323>
7. Bennett S, Alexander E, Fraser H, Bowers N, Wallace A, Woodward ER, et al. Germline FFPE inherited cancer panel testing in deceased family members: implications for clinical management of unaffected relatives. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2021 May;29(5):861–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33654310>
8. Petersen AH, Aagaard MM, Nielsen HR, Steffensen KD, Waldstrøm M, Bojesen A. Post-mortem testing; germline BRCA1/2 variant detection using archival FFPE non-tumor tissue. A new paradigm in genetic counseling. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(8):1104–11.
9. Medicino R za patologijo in sodno. Minimalni čas arhiviranja v patologiji [Internet]. [cited 2026 Apr 20]. Available from: <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2018/06/szd-strokovna-podrocja-arhiviranje.pdf>
10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* [Internet]. 2015 May 5;17(5):405–23. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/gim.2015.30>
11. Blatnik A. Opredeljevanja vzrokov in molekularnih značilnosti dednih nagnjenosti k razvoju raka na podlagi genetske analize tumorskega in netumorskega tkiva: doktorska disertacija. Ljubljana: Biotehniška fakulteta; 2023.

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

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

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