



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

## **KAJ JE DEDNI RAK?**

**DEDNO POGOJENI RAKI –  
GENETSKO SVETOVANJE  
IN TESTIRANJE**



## KAJ JE DEDNI RAK?

### DEDNO POGOJENI RAKI – GENETSKO SVETOVANJE IN TESTIRANJE

Onkološki inštitut Ljubljana – Oddelek za onkološko klinično genetiko  
Referenčni center Evropske referenčne mreže za bolnike s sindromi genetske  
predispozicije za razvoj tumorjev: ERN GENTURIS



European  
Reference  
Network  
for rare or low prevalence  
complex diseases

Network  
Genetic Tumour Risk  
Syndromes (ERN GENTURIS)

**Avtorici:** Ana Blatnik, Mateja Krajc

**Soavtorji:** Ksenija Strojnik, Srdjan Novaković, Barbara Perić, Marta Banjac

**Recenzent:** Janez Žgajnar

**Lektorica:** Amela Duratović Konjević

**Oblikovanje:** Barbara Bogataj Kokalj, Studio Aleja d.o.o.

**Ilustracije:** Katja Mulej

**Izdal:** Onkološki inštitut Ljubljana

**Tisk:** Tiskarna Koštomaj d.o.o.

**Naklada:** 5000 izvodov

**Leto izida:** 2020

GENET/2020/1

Knjižice za bolnike so dosegljive tudi v digitalni obliki na spletnih straneh [www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije](http://www.onko-i.si/za-javnost-in-bolnike/publikacije)

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

616-006-056.7

BLATNIK, Ana, 9.8.1980-

Kaj je dedni rak? : dedno pogojeni raki - genetsko svetovanje in  
testiranje / [avtorici Ana Blatnik, Mateja Krajc ; soavtorji Ksenija Strojnik ...  
[et al.] ; ilustracije Katja Mulej]. - Ljubljana : Onkološki inštitut, 2020

ISBN 978-961-7029-29-1

1. Gl. stv. nasl. 2. Krajc, Mateja

COBISS.SI-ID 42157571

## KAZALO

RAK .....	5
GENETIKA RAKA.....	6
DEDNA OGROŽENOST ZA RAZVOJ RAKA .....	8
Številni nosilci dednih okvar, ki ogrožajo za raka, nikoli ne zbolijo .....	8
Način dedovanja.....	9
Značilnosti bolnikov in družin z dednimi raki.....	10
DEDNI SINDROMI, POVEZANI Z NAGNJENOSTJO K RAZVOJU RAKA.....	11
OBRAVNAVA NA ODDELKU ZA ONKOLOŠKO KLINIČNO GENETIKO.....	13
Prednostna obravnava .....	15
Multidisciplinarni tim Oddelka za onkološko klinično genetiko.....	15
Genetski posvet.....	15
ONKOLOŠKO GENETSKO TESTIRANJE .....	17
Pravica »ne vedeti«.....	20
OBRAVNAVA GENETSKO OGROŽENIH POSAMEZNIKOV.....	21
Multidisciplinarna obravnava.....	21
POVZETEK TRENUTNO VELJAVNIH PROGRAMOV SPREMLJANJA	
DEDNIH SINDROMOV RAKA .....	23
Zmerno ali blago ogrožajoči dedni dejavniki za razvoj raka .....	25
Genetski izvid je lahko pomemben za načrtovanje zdravljenja.....	25
Omejitve genetskega testiranja .....	26
Referenčni center Evropske referenčne mreže za bolnike s sindromi genetske predispozicije za razvoj tumorjev: ERN GENTURIS.....	27
RAZISKAVE .....	28

Ob srečanju z rakom se marsikomu izmed nas porajajo vprašanja o lastni ogroženosti za razvoj te bolezni in o ogroženosti najbližjih. Onkološki bolniki se pogosto sprašujejo, zakaj so zboleli. Zanima jih, kako verjetno je, da zbolijo še enkrat za isto ali drugo vrsto raka, obenem jih skrbi ogroženost njihovih potomcev/svojcev. Zdravi posamezniki pa se sprašujejo, ali so zaradi družinske obremenitve z rakom sami bolj ogroženi, da zbolijo. Zanima jih, ali lahko s pomočjo genetskega testiranja natančneje opredelijo svojo ogroženost za razvoj raka, predvsem pa si želijo z ustreznimi preventivnimi ukrepi to ogroženost zmanjšati. Pričujoče informativno gradivo skuša odgovoriti na nekatera od omenjenih vprašanj, bolj obširno pa se boste o njih lahko pogovorili s specialistom klinične genetike ob genetskem posvetu.

## RAK

Z besedo rak označujemo številne bolezni, ki vzniknejo v različnih tkivih človeškega telesa. Med seboj se razlikujejo tako po vzrokih kot po pogostnosti, poteku, metodah in uspešnosti zdravljenja. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je v obdobju 2012-2016 v Sloveniji za rakom na leto v povprečju zbolelo 14.300 ljudi. Število oseb, ki zbolijo za različnimi vrstami raka, z leti narašča. **V veliki meri gre porast števila bolnikov z rakom pripisati staranju prebivalstva, saj je rak pretežno bolezen zrele življenjske dobe.** Med nevarnostne dejavnike, ki prispevajo k večji zbolelosti za rakom štejemo tudi življenjski slog (npr. uporaba tobačnih izdelkov, nezaščiten izpostavljanje sončnim žarkom, prekomerna telesna teža) in izpostavljenost t. i. kancerogenim dejavnikom v okolju (npr. azbest, viri ionizirajočega sevanja). Prav tako je z večjo ogroženostjo povezana obremenitev z rakom v družini. Pojavljanje rakavih bolezni v družini je namreč lahko posledica okvare dednega zapisa, ki se v družini deduje in močno ogroža za razvoj raka.

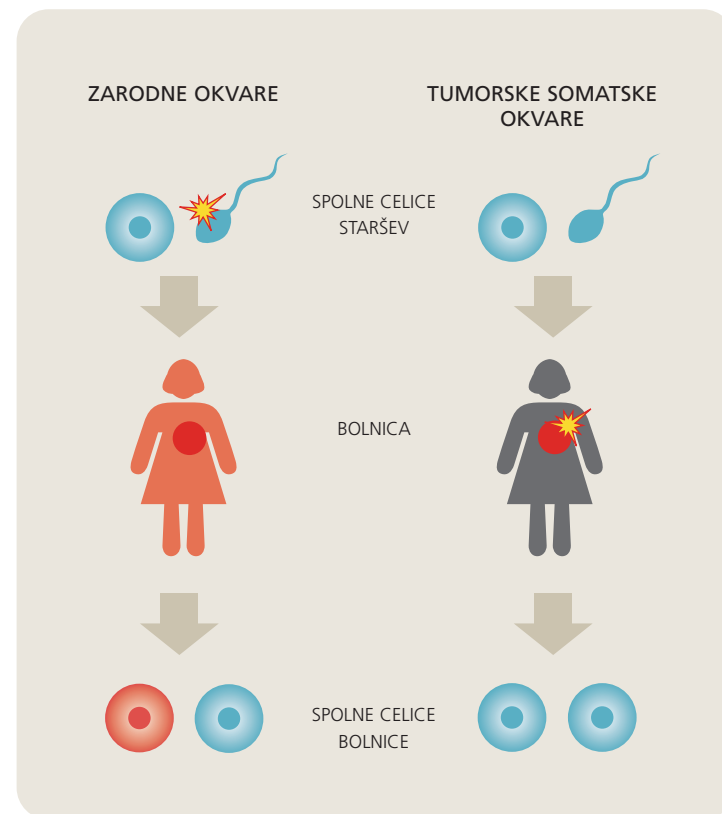
Ker je rak tako pogosta bolezen, se marsikdaj zgodi, da v družini za njim zbolijo več sorodnikov. Že dolgo pa je znano, da se v nekaterih družinah rak pojavlja bistveno pogosteje, kot bi pričakovali. V teh primerih govorimo o družinski obremenitvi z rakom ali celo družinski obliki raka. Nekateri tovrstni primeri so najverjetneje posledica skupnih zunanjih nevarnostnih dejavnikov, ki si jih sorodniki med seboj pogosto delimo. V določenih primerih pa gre za odraz **genetsko oz. dedno pogojene ogroženosti za razvoj raka.** Ta je lahko posledica enega samega močno ogrožajočega dednega dejavnika ali pa neugodne kombinacije več različnih, sicer manj ogrožajočih dejavnikov.

## GENETIKA RAKA

**Rak se razvije kot posledica sprememb v dednem zapisu celice.** Dedni zapis pri človeku sestavljajo molekule DNK (deoksiribonukleinska kislina, angl. kratica DNA). Osnovo enoto dedovanja imenujemo gen. Ta v večini primerov vsebuje navodilo, na podlagi katerega v naših celicah nastane beljakovina, ki opravlja točno določeno nalogo. Geni določajo številne človeške lastnosti, spremembe v njih (t. i. mutacije) pa lahko prispevajo tako k naši raznolikosti kot tudi k nagnjenosti za razvoj določenih bolezni. Naš dedni zapis v celičnem jedru je praviloma organiziran v 46 podenot, t. i. kromosomov – 23 jih ob spočetju prejmemo od mame, 23 od očeta. Teh 23 parov delimo na 22 parov nespolnih, t. i. avtosomnih kromosomov, ter par spolnih kromosomov. Za večino genov velja, da jih v celičnem jedru najdemo v dveh kopijah, ena je podedovana od mame, druga od očeta. Nekateri geni se v celici prepisujejo veskozi, mnogi pa se izražajo le v določenih razvojnih obdobjih, le v določenih tkivih ter vedno v točno določeni meri.

Nekatere beljakovine v celici uravnavajo njeno sposobnost rasti in delitve. Spet druge beljakovine popravljajo napake v dednem zapisu, ki se v celicah kopičijo z leti ali pod vplivom škodljivih okoljskih vplivov. Če pride do okvare genov, ki nosijo zapis za katero od omenjenih beljakovin, to lahko vodi v nenadzorovano rast in razmnoževanje celic. Tako se lahko pri bolniku razvije rak.

**V večini primerov so genetske okvare, ki vodijo v razvoj raka, pridobljene in omejene zgolj na tumorsko tkivo. Nastanejo lahko zaradi delovanja kancerogenov in/ali kot posledica napak ob celičnih delitvah. Praviloma mora v celici nastati več tovrstnih okvar, da se ta iz zdrave spremeni v rakavo.** Omenjene okvare se s celice, v kateri so nastale, ob celični delitvi prenesejo na potomke te celice. Ker pa jih v spolnih celicah ni, se z bolnika ne morejo prenesti na njegove otroke. Genetskimi okvaram, ki so sicer prisotne v določenih celicah telesa, v spolnih celicah pa jih ni, s tujko



rečemo somatske. Tumorske somatske okvare DNK lahko zaznamo le z genetsko analizo tumorskega tkiva.

**Redki posamezniki pa že od spočetja v vseh svojih celicah nosijo okvaro gena, ki sodeluje pri popravljanju poškodb DNK in/ali vpliva na celično rast in delitev.** Ker je pri njih proces, ki celico spremeni v rakavo, pospešen, so močno ogroženi za razvoj raka. Nosilci tovrstnih okvar zato za rakom zbolevaro mlajši in pogosteje kot drugi bolniki – pri njih govorimo o **dednih rakih**. Ker je omenjena okvara prisotna v vseh celicah telesa, vključno s spolnimi, se lahko prenese na

potomce. V tem primeru govorimo o zarodnih okvarah dednega zapisa, ki jih lahko zaznamo z genetsko analizo kateregakoli bolnikovega tkiva, najpogosteje pa uporabimo vzorec krvi.

## DEDNA OGROŽENOST ZA RAZVOJ RAKA

Vsak izmed nas lahko zboli za rakom. Ta verjetnost je odvisna od kombinacije dednih in zunanjih dejavnikov tveganja in je od človeka do človeka različna. Pri marsikaterem onkološkem bolniku, ki sicer nima dedne oblike raka, lahko dedni dejavniki delno prispevajo k razvoju bolezni. Le redkokdaj pa igrajo tako odločilno vlogo kot pri bolnikih z dednim rakom.

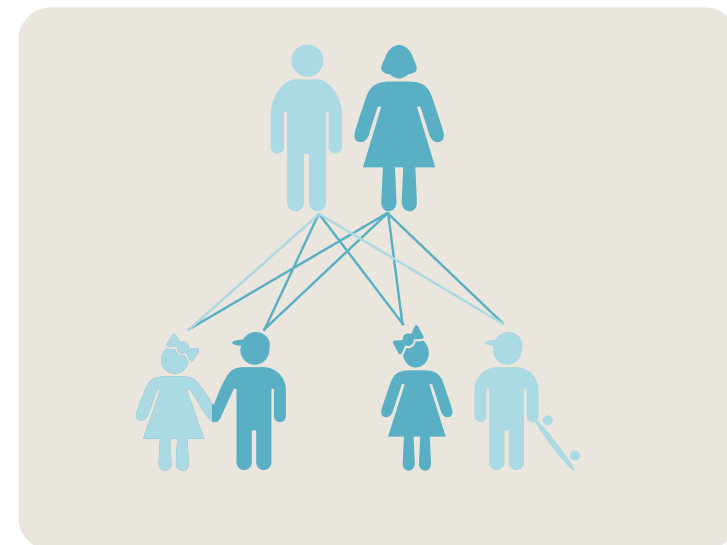
**Večina raziskav kaže, da približno 5-10 % vseh onkoloških bolnikov za rakom zboli predvsem zaradi zarodne okvare DNK, ki jo nosijo. Kot že omenjeno, v teh primerih govorimo o dednih oblikah raka oz. dednih rakih.** Za dedne oblike oz. sindrome raka je značilna velika ogroženost za razvoj praviloma točno določenih rakavih bolezni, odvisno od tega, kateri gen je pri bolniku okvarjen in za kakšno vrsto okvare gre. Ogroženost je v večini primerov podedovana od staršev. Ob tem je treba poudariti, da se iz roda v rod deduje okvara DNK ter z njo povezana ogroženost za razvoj raka, ne pa sama bolezen.

### Številni nosilci dednih okvar, ki ogrožajo za raka, nikoli ne zbolijo

Nekateri nosilci okvar v dednem zapisu, ki močno ogrožajo za razvoj raka, lahko dočakajo visoko starost, ne da bi kadarkoli zboleli za to boleznijo.

### Način dedovanja

Večina omenjenih dednih ogroženosti (predispozicij) se deduje avtosomno dominantno. Geni, ki so povezani s pogostejšim zbolevanjem za rakom, namreč ležijo na nespolnih (avtosomnih) kromosomih. Nosilec okvare, ki je povezana s pogostejšim zbolevanjem za rakom, jo lahko prenese na potomca. Verjetnost, da bo otrok to okvaro podedoval, je 50%. Povedano drugače, kot bi žrebali z metom kovanca. Verjetnost, da se okvara prenese na potomca, je vselej 50%, za vsakega otroka. Tudi če sta na primer že dva otroka v družini podedovala okvaro, je za tretjega otroka verjetnost ponovno 50%. V družini s tremi otroki so tako okvarjeni gen lahko podedovali vsi trije otroci, dva otroka, en otrok ali pa nobeden. Spol starša ne vpliva na dedovanje okvare – okvarjeni gen se na otroke prenese na enak način, ne glede na to, ali je nosilec oče ali mati. Ogroženost za razvoj raka pa je lahko odvisna od spola nosilca okvarjenega gena. Kot primer: moški nosilec okvarjenega gena *BRCA2* ne more zboleli za rakom jajčnikov, je pa močno ogrožen za razvoj raka prostate.



### Značilnosti bolnikov in družin z dednimi raki

Kdaj posumimo, da so raki v družini ali pri bolniku dedno pogojeni? **Poznamo nekatere značilnosti bolnikov s t. i. dednimi raki, na katere moramo biti pozorni:**

- pojav raka, ki je med prebivalstvom sicer pogost, v zgodnji življenjski dobi (npr. rak dojk pred 45. letom)
- bolnik, ki večkrat zbolí za istim rakom
- rak obeh parnih organov
- več različnih rakov pri enem bolniku
- rak v otroštvu, sploh če se v družini ponavlja
- ponavljanje istega raka ali značilne kombinacije različnih rakov v družini; verjetnost dednega raka je povečana 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 neurofibromatozo).

### DEDNI SINDROMI, POVEZANI Z NAGNjenOSTJO K RAZVOJU RAKA

Čeprav ne poznamo vzrokov za vse dedne oblike raka, 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 bomo predstavili le nekaj najbolj prepoznavnih:

**Dedni sindrom raka dojk/jajčnikov** je posledica okvar genov *BRCA1* in *BRCA2*. Ženske nosilke teh okvar v velikem odstotku ( $\approx 70\%$ ) zbolevalo za rakom dojk, bolezen se pri njih pogosto razvije pred 50. letom. 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 gena *BRCA2*. Moški nosilci okvar gena *BRCA2* so bolj ogroženi za pojav raka dojk, 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 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 velika ogroženost za razvoj raka debelega črevesa, diagnoza je pri bolnikih pogosto postavljena pred 50. letom. 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 preiskav (t. i. imunohistokemičnih ali molekularnogenetskih) značilno razlikujejo od tumorjev drugih bolnikov, zato lahko nanj posumimo že na podlagi izvida teh preiskav.

**Dedne oblike polipoz** so posledica okvar več različnih genov, daleč najbolj prepoznavna pa je družinska oz. familiarna adenomatozna polipoza (s kratico FAP). Ta je posledica okvare gena *APC*, ki se pri bolnikih kaže s prisotnostjo 100 in več polipov (adenomov) debelega črevesa. Verjetnost, da se bo izmed katerega od polipov razvil rak, je zelo velika. Bolniki brez ustreznih preventivnih ukrepov pogosto zbolevajo že pred 40. letom. Pri nekaterih bolnikih se pojavljajo tudi tumorji mehkih tkiv ali kosti, nekateri razvijejo raka ščitnice ali možganske tumorje, pogoste so spremembe v področju očesne mrežnice. Nekateri bolniki imajo blažjo (t. i. atenuirano) obliko FAP – pri njih je število polipov manjše (med 10 in 100) ter ogroženost za razvoj raka debelega črevesa manjša.

**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 številni drugi raki. Ker so 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 zato nujna previdnost pri uporabi obsevanja, pa tudi določenih vrst kemoterapije. Ogroženost za razvoj raka je za moške ocenjena na 70 %, za ženske pa na 90 %, a je glede na rezultate novejših raziskav verjetno nekoliko precenjena.

Melanom v večini primerov ni dedno pogojena bolezen. Kadar pa se v družini bolezen ponavlja pri več družinskih članih ali za melanomom bolnik zboli večkrat, lahko posumimo na **dedno obliko melanoma**. Najbolje opredeljena dedna predispozicija za razvoj melanoma je posledica okvare gena *CDKN2A*. Pri nosilcih teh okvar so pogosto, a ne vedno, prisotna številna kožna znamenja (nevusi). Praviloma jih ima posameznik več kot 50. Nekatera izmed teh znamenj so nenavadnega videza, so

torej atipična. Melanom lahko pri bolnikih vznikne iz omenjenih kožnih znamenj ali na novo, ogroženost za pojav bolezni pa je odvisna tudi od tipa kože in izpostavljenosti sončnim žarkom. V nekaterih družinah se občutno pogosteje kot sicer pojavlja rak trebušne slinavke.

## OBRAVNAVA NA ODDELKU ZA ONKOLOŠKO KLINIČNO GENETIKO

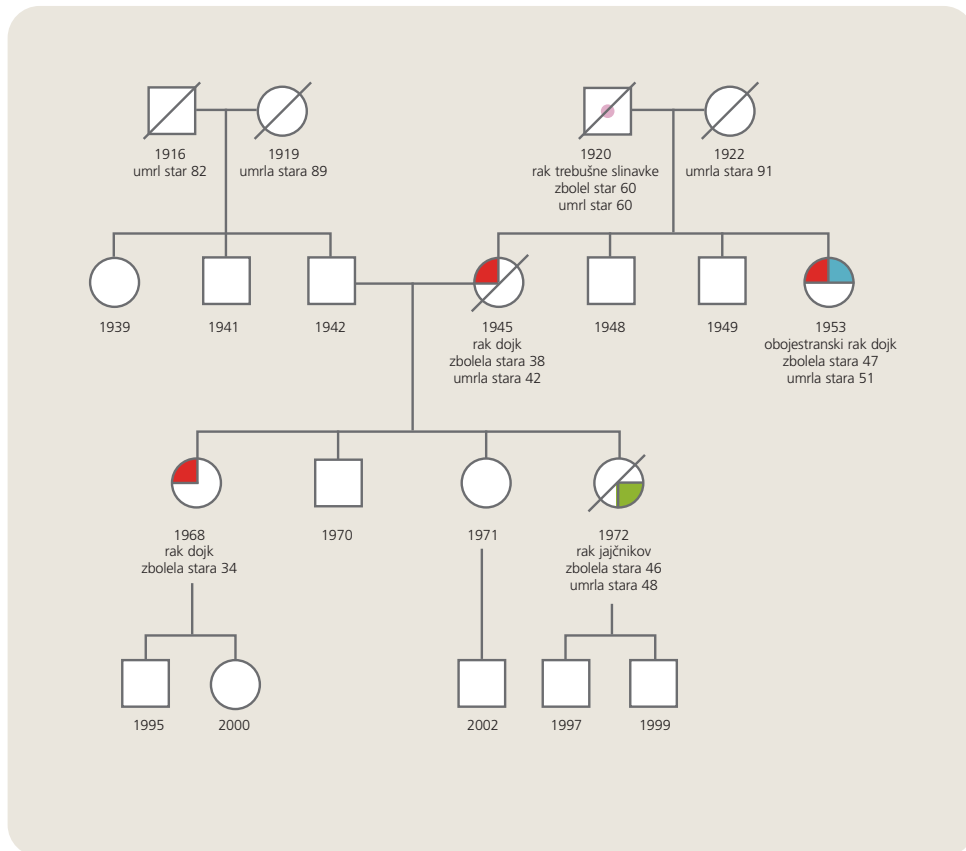
Obravnavo v okviru našega oddelka je možna na podlagi napotnice, ki vam jo izda osebni zdravnik ali katerikoli drug zdravnik specialist.

**Priporočamo, da nam po prejetju napotnice pošljete elektronsko pošto na naslov [genetika@onko-i.si](mailto:genetika@onko-i.si) ali nas v času uradnih ur pokličete na telefonsko številko 01 5879 649. Lahko nam tudi pišete na naslov Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za onkološko klinično genetiko, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana ali pa se osebno zglasite na našem oddelku.**



Naše medicinske sestre vam bodo v pogovoru razložile potek genetske obravnave in vam posredovale informativno gradivo ter vprašalnik o družinski anamnezi. Preden vas naročimo na genetski posvet, potrebujemo namreč podatke o pojavljanju rakov v družini. Ti lahko pomembno vplivajo na potek vaše obravnave na našem oddelku, sploh če ste k nam napoteni na podlagi družinske obremenitve z rakom. Naj ob tem poudarimo, da je poročanje teh podatkov prostovoljno in da boste pri nas obravnavani tudi, če nam vprašalnika ne pošljete. **Ker pa so v določenih primerih prav podatki o rakah v družini ključni, da lahko ocenimo, kako hitro vas moramo naročiti na posvet, se lahko brez njih vaša obravnavo po nepotrebnem zavleče.**

Po prejemu ustrezne medicinske dokumentacije in izpolnjenega vprašalnika na oddelku izrišemo vaš rodovnik/družinsko drevo. Če je mogoče, diagnoze rakov v družini tudi preverimo. Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov ocenimo ali pa s pomočjo ustreznih napovednih orodij izračunamo verjetnost, da je v družini prisoten dedno pogojen rak. Obenem izračunamo tudi vašo ogroženost za razvoj določenega raka. Zdravnik nato oceni, ali je pri vas ali katerem izmed vaših sorodnikov smiselno opraviti genetsko testiranje, in določi, kako hitro boste naročeni v ambulanto za onkološko genetsko svetovanje.



## Prednostna obravnava

**Prednostno obravnavamo predvsem tiste onkološke bolnike, ki potrebujejo izvid genetskih preiskav za namen zdravljenja.** Prizadevamo si, da bi k nam čim prej povabili tudi posameznike, kjer se zdi verjetnost dedne oblike raka velika, ter tiste, ki imajo v družini že dokazano dedno predispozicijo za razvoj raka.

## Multidisciplinarni tim Oddelka za onkološko klinično genetiko

Če glede na prejete podatke genetsko testiranje pri vas ni nedvoumno potrebno, boste na obravnavo čakali dlje. Tovrstne primere namreč vedno predstavimo oddelčnem konziliju, po potrebi pa se o njih pogovorimo tudi na rednem sestanku **multidisciplinarnega tima strokovnjakov** z različnih področij onkologije, ki delujejo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (klinični genetik, molekularni biolog, onkološki kirurg, internist onkolog, radioterapevt, radiolog, ginekolog, patolog, psiholog, diplomirana medicinska sestra). V okviru teh sestankov predstavimo vse zahtevnejše primere, ki potrebujejo poglobljeno obravnavo – tako posameznike pred prvim genetskim posvetom kot tiste, ki so dokazani nosilci dednih okvar, povezanih z razvojem raka. Dogovorimo se, ali in pri kom je smiselno opraviti genetsko preiskavo, ter izdamo priporočila za preventivne ukrepe in kontrolne preglede.

## Genetski posvet

Vabilo na posvet v ambulanti za onkološko genetsko svetovanje praviloma pošljemo po pošti. Genetski posvet vodi specialist klinične genetike, pri njem pa sodeluje tudi diplomirana medicinska sestra. Svetovanje v primeru predvidenega genetskega testiranja vključuje pogovor o prednostih in slabostih preiskav in podpis soglasja za genetsko testiranje. **S podpisom med drugim potrdite, da ste prebrali in razumeli prejeto informativno gradivo.** Če je to potrebno, ob posvetu opravimo



usmerjen klinični pregled. Pogovorimo se tudi o vaši ogroženosti za razvoj raka in preventivi raka. Priporočamo, da si že pred posvetom pripravite vprašanja, ki vas najbolj zanimajo, in jih ob posvetu postavite zdravniku.



**Obraznava v okviru našega oddelka vedno poteka v skladu s trenutno veljavnimi smernicami in priporočili.** Za testiranje se tako odločamo ob upoštevanju splošno sprejetih kriterijev za test, ki so tudi javno objavljeni in jih redno posodabljam. Priporočila za preventivne ukrepe in spremljanje izdamo na podlagi strokovnih usmeritev in znanstvene literature.

## ONKOLOŠKO GENETSKO TESTIRANJE

**Kadar je genetsko testiranje smiselno, je izvid preiskave izjemnega pomena za natančnejšo opredelitev ogroženosti naših bolnikov in njihovih svojcev.** Nosilci dedne predispozicije za razvoj raka, ki se zavedajo svoje večje ogroženosti, namreč lažje in z večjo gotovostjo soodločajo pri oblikovanju programa kontrolnih pregledov in preventivnih ukrepov ter načrtovanju zdravljenja. Po drugi strani lahko tisti, ki niso nosilci genetskih okvar, opustijo nepotrebne kontrolne 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 pa še ne poznamo dednega vzroka rakov, ki se pojavljajo v družini, in so obstoječi testi neuporabni.

Genetsko testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana opravlja Oddelek za molekularno diagnostiko. Praviloma poteka na podlagi vzorca krvi (DNK izoliramo 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, povezana z razvojem 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 rakov v družini.

**Na podlagi družinskega drevesa lahko v nekaterih primerih ocenimo, da bi bilo smiselno najprej testirati katerega izmed vaših 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 bolj kakovostno

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. Tako se lahko zgodi, da vam bomo v sklopu genetske obravnave predlagali, da genetsko testiranje opravimo tudi pri pokojnem svojcu, saj nam sodobne metode genetskega testiranja omogočajo analizo tkiva, ki ga po smrti bolnika hranijo patohistološki laboratoriji.

Analiza in interpretacija rezultata genetskih preiskav je lahko dolgotrajen proces, ki včasih traja več mesecev in/ali terja dodatne preiskave (npr. analizo RNK iz vzorca krvi, preiskave tumorskega tkiva).

Izvid testiranja izdamo samo za testirane gene in na podlagi podatkov, s katerimi trenutno razpolagamo. S testiranjem ne moremo izključiti prisotnosti okvar v genih, za katere danes ni dokazano, da bi bili povezani z dednimi raki. S testom ne moremo izključiti morebitnih drugih genetskih bolezni, za katere nismo opravili genetskih testov.



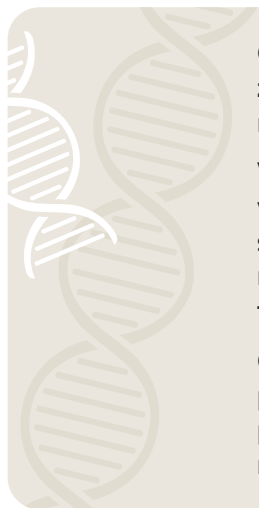
### Izvid genetske preiskave je lahko:

- **pozitiven**, če je dokazana okvara gena, ki je povezan z dedno obliko raka. Nosilec okvare je bolj ogrožen, da zboli za nekaterimi vrstami raka.

Ob testiranju včasih najdemo okvaro v genu, ki je povezan z drugim genetskim sindromom, kot je tisti, za katerega ste bili testirani. V nekaterih, sicer redkih primerih, lahko ugotovimo prisotnost okvare, ki poveča verjetnost za pojav drugih bolezni, ne zgolj raka. Če ocenimo, da bi bila najdba lahko pomembna za vaše zdravje, vas bomo ob predhodno podanem soglasju o tem obvestili.

- **negativen**, če analiza ne pokaže prisotnosti okvar v pregledanih genih. Negativen izvid ne more povsem izključiti genetskega vzroka za bolezen pri vas/v družini, saj je lahko sprememba prisotna v katerem izmed genov, ki ni bil pregledan ali pa je z uporabljenimi metodo ni mogoče zaznati (tehnična omejitev testa);
- **nejasen**, če je ob analizi zaznana sprememba oz. različica v dednem zapisu, katere pomena trenutno ne znamo opredeliti. Tvrstne spremembe se lahko sčasoma izkažejo za vzrok dednih rakov, večinoma pa čez čas ugotovimo, da gre za normalne, neškodljive različice. V primeru nejasnega izvida priporočamo, da ostanete v stiku z našo ambulanto, včasih pa so smiselne tudi dodatne preiskave pri vas ali vaših svojcih.

Vse pozitivne in nekatere negativne izvide (ob testiranju za znano družinsko mutacijo) preverimo s ponovnim odvzemom vzorca. V primeru tehničnih zapletov pri izvedbi testa je včasih treba ponoviti odvzem krvi.



Če je izvid pozitiven ali če opravljamo genetski test za znano družinsko mutacijo, testiranju vedno sledi ponovni genetski posvet.

V primeru jasno negativnega izvida genetskih preiskav vam lahko na vašo željo tak izvid pošljemo po pošti, skupaj z mnenjem, ki vsebuje priporočila glede nadaljnjih kontrolnih pregledov in preventivnih ukrepov. O teh ukrepih se pogovorimo že ob prvem posvetu.

Če izvid kaže prisotnost različice nejasnega kliničnega pomena, vam izvid v določenih primerih lahko pošljemo po pošti, sicer pa vas povabimo na genetski posvet v našo ambulanto.

Vsaka diskriminacija na podlagi izvida genetskega testiranja (genetska dediščina) je v Sloveniji prepovedana. Podatki o izvidu testiranja so zaupni, medicinsko osebje pa je v skladu z zakonom zavezano k molčečnosti. Podatkov o izvidih genetskega testiranja nima pravice od vas nihče zahtevati, sami pa jih niste dolžni nikomur posredovati.

### Pravica »ne vedeti«

Odločitev za genetsko testiranje je svobodna. Morebitna odklonitev testiranja je vaša pravica in ne sme v ničemer vplivati na vaš odnos z zdravnikom. Če se ne odločite za ponujeno genetsko testiranje, bomo program kontrolnih pregledov oblikovali glede na vašo družinsko obremenjenost z rakom.

## OBRAVNAVA GENETSKO OGROŽENIH POSAMEZNIKOV

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

Namen obravnave na oddelku onkološke klinične genetike je torej ponuditi celostno oskrbo nosilcem dednih predispozicij za razvoj raka in jim tako pomagati pri obvladovanju ogroženosti za razvoj raka. **V sklopu specialističnih ambulant Onkološkega inštituta Ljubljana vam (če bo to potrebno) lahko ponudimo organizirane preglede z namenom zgodnjega odkrivanja raka.** Ob tem naj izpostavimo center za bolezni dojke za genetsko ogrožene (CBD GEN) in center za bolezni roditelja za genetsko ogrožene (CBR GEN), kjer kirurgi in ginekologi obravnavajo 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; odstranimo namreč 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 Ljubljana) organiziramo spremljanje in preventivne posege za nosilce okvar, povezanih z razvojem rakov prebavil.

### Multidisciplinarna obravnava

Spremljanje posameznikov z redkejšimi dednimi sindromi raka, kjer je smiselna obravnava pri različnih specialistih (npr. endokrinologih, nevrologih, nevrokirurgih, oftalmologih, otorinolaringologih, urologih, kardiologih...) vedno načrtujemo

multidisciplinarno. Otroke z dednimi sindromi raka praviloma spremljajo zdravniki Pediatrične klinike UKC Ljubljana. Po potrebi lahko organiziramo obravnavo tudi za nosilce dednih okvar, ki načrtujejo nosečnost in si želijo posveta glede možnosti prenatalne in predimplantacijske genetske diagnoze. V zahtevnejših primerih se posvetujemo s strokovnjaki iz tujine.



## 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, do predvidenega operativnega posega pa opravljajo pogostejše ginekološke preglede. Moški nosilci okvar v genih *BRCA1/BRCA2* lahko opravljajo klinične preglede dojke ter letno določanje tumorskega označevalca PSA z namenom zgodnjega odkrivanja raka prostate.

Bolniki s **sindromom Lynch** z endoskopskimi pregledi debelega črevesa (kolonoskopijami) praviloma pričnejo med 20. in 25. letom in jih opravljajo vsako leto. V posamičnih primerih je smiselno 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.

Pri **dednih oblikah polipov** je program preventivnih preiskav in posegov smiselno prilagoditi genetskemu izvidu in klinični sliki posameznika. Večina nosilcev okvar gena *APC* se v poznih najstniških letih oz. zgodnji odrasli dobi odloči za preventivno odstranitev debelega črevesa, saj je omenjena operacija najbolj učinkovita zaščita pred razvojem raka. Ponudimo jim tudi endoskopske preiskave zgornjih prebavil, usmerjene preglede ščitnice ter redne klinične preglede pri zdravniku, seznanjenem z boleznijo. Pri nekaterih dednih oblikah polipov je breme polipov mogoče obvladovati z rednimi kolonoskopijami in odstranjevanjem polipov.

**Sindrom Li Fraumeni** je za zdravnike, ki želijo bolnikom 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 bolnikom ponudimo, precej obsežen in vključuje ultrazvočne preiskave trebuha, magnetnoresonančno slikanje glave in določene biokemične preiskave. Ženskim nosilkam ponudimo tako spremljanje z magnetnoresonančnim slikanjem dojk kot preventivno odstranitev tkiva dojk. Zadnja leta pa se čedalje bolj uveljavlja tudi magnetnoresonančno slikanje celotnega telesa, ki omogoča zgodnje zaznavanje npr. mehkokivnih tumorjev.

Pri bolnikih **z dedno predispozicijo za razvoj melanoma** so ključnega pomena redni in pogosti dermatološki pregledi z dermatoskopijo, ki jih priporočamo vsakih šest mesecev. Preventivni ukrepi vključujejo izogibanje izpostavljenosti sončnim žarkom oz. uporaba ustreznih zaščitnih sredstev. Ker je pri nosilcih okvar gena *CDKN2A* dokazano večja tudi ogroženost za razvoj raka trebušne slinavke, jim nekatere zdravstvene ustanove že ponujajo slikovne preiskave, namenjene zgodnjemu odkrivanju te bolezni, pogosto v sklopu raziskovalnih projektov.

**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 preventivnih pregledov. Nekateri programi so namreč v času posveta slabo opredeljeni in niso jasno podprti z dokazi o svoji učinkovitosti, zato je obveščanje in sledenje novostim v takih primerih še prav posebej pomembno. Obenem priporočamo, da nas bolniki obveščajo o morebitnih novostih v družini ali pa se ponovno naročijo na genetski posvet, če imajo za nas dodatna vprašanja.

## Zmerno ali blago ogrožajoči dedni dejavniki za razvoj raka

Čeprav se praviloma ukvarjamo z iskanjem močno ogroženih posameznikov, lahko z genetskim testiranjem zaznamo tudi spremembe dednega zapisa, ki so zmerno ali blago ogrožajoči dejavniki za razvoj raka. Med prebivalstvom so tovrstne spremembe načeloma pogostejše kot zelo ogrožajoče okvare. Pri nosilcih se rak pojavlja pogosteje kot v splošni populaciji, a redkeje kot pri močno ogroženih. Kot primer lahko navedemo okvare v genih, ki so povezani z zmerno ogroženostjo za razvoj raka dojk – *CHEK2*, *ATM*, *NBN*. Priporočila za spremljanje so v takih primerih nekoliko slabše opredeljena, saj pomembno vlogo v razvoju raka igrajo tudi zunanji dejavniki ter nekateri dodatni, pogosto še neraziskani dedni dejavniki. Obenem so ti (manj prodorni) genetski dejavniki ogroženosti večinoma poznani šele krajši čas in zato slabše raziskani. Preventivne ukrepe je tako treba pri nosilcih skrbno pretehtati v sklopu multidisciplinarnih obravnave in v največji možni meri prilagoditi posamezniku ob upoštevanju obremenitve z raki v družini.

## Genetski izvid je lahko pomemben za načrtovanje zdravljenja

**Izvid genetskih preiskav za prisotnost zarodnih okvar, povezanih z večjo ogroženostjo za razvoj raka, ima vse večji pomen tudi za načrtovanje zdravljenja.** Lep primer so zdravila, ki delujejo kot zaviralci encimov PARP. Te učinkovine so v zadnjih letih korenito spremenile potek in izboljšale učinek zdravljenja bolnic z rakom jajčnikov, ki so nosilke okvar v genih *BRCA1/BRCA2*. Uveljavljajo se tudi na področju zdravljenja raka prostate, trebušne slinavke in dojk. Za posameznike s sindromom Lynch je ob razširjeni bolezni že več let na voljo zdravljenje z imunoterapijo.

Že ob postavitvi diagnoze raka pa lahko genetski izvid pomembno vpliva na načrtovanje operativnega zdravljenja. Obseg operacije

lahko namreč prilagodimo tako, da hkrati z zdravljenjem raka omogočimo tudi preprečevanje morebitne nove rakave bolezni. Bolnicam z veliko dedno ogroženostjo za razvoj raka dojk lahko tako kirurg ponudi popolno odstranitev tkiva obeh dojk. Nekateri nosilci okvar, povezanih z razvojem raka debelega črevesa, se lahko v primeru, ko je potrebno kirurško zdravljenje raka debelega črevesa, odločijo za obsežnejšo operacijo, kot bi bila opravljena sicer.

### 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).

**Obravnavanje pri psihologu je na Onkološkem inštitutu Ljubljana na voljo vsem, ki jo potrebujejo.**



Genetski izvid pogosto ne odgovori na vprašanje, zakaj se rak pojavlja pri bolniku ali v njegovi družini. **Če pri vas ne dokažemo dedno pogojene ogroženosti za razvoj raka, to ne pomeni nujno, da je verjetnost razvoja raka pri vas majhna in primerljiva s splošno populacijo.** Zato boste od nas prejeli priporočila glede smiselnih ukrepov za obvladovanje ogroženosti za razvoj raka, tudi če bo izvid testiranja negativen oz. genetsko testiranje ne bo 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.**

### Referenčni center Evropske referenčne mreže za bolnike s sindromi genetske predispozicije za razvoj tumorjev: ERN GENTURIS

Naša ustanova kot ustanovni član in referenčni center aktivno sodeluje v evropski referenčni mreži GENTURIS, katere cilj je izboljšati in poenotiti obravnavo bolnikov z dednimi sindromi raka v Evropski uniji.

Namen mreže je ponuditi kakovostno oskrbo bolnikov z dednimi raki, ki ni omejena na območje določene države in se med državami ne razlikuje. Prek meja tako poteka nemoten pretok medicinskega znanja in razvoja, ne da bi bilo treba potovati bolnikom. Pomembno je tudi, da se s pomočjo ERN naši bolniki lahko vključujejo v raziskave, ki bodo prispevale k hitrejšemu razvoju novih smernic obravnave bolnikov s temi redkimi boleznimi.

## RAZISKAVE

Na Oddelku za onkološko klinično genetiko in Oddelku za molekularno diagnostiko redno opravljamo znanstveno raziskovalno delo. Vključeni smo tudi v nekatere mednarodne raziskovalne projekte. Namen našega raziskovalnega dela je prispevati k odkrivanju genetskih okvar, povezanih z razvojem raka v tistih družinah, kjer se zdi dedna oblika raka zelo verjetna, a do sedaj opravljene preiskave niso pojasnile vzroka težav. Pri že znanih dednih sindromih raka skušamo bolj natančno opredeliti ogroženost in značilnosti rakov, ki se pojavljajo pri naših bolnikih. Oskrbo naših bolnikov izboljšujemo s sprotno analizo rezultatov našega kliničnega dela (ambulantno delo, genetsko testiranje). V sklopu vaše obravnave pri nas vam bomo morda ponudili, da se vključite v katero od omenjenih raziskav. **Če to možnost zavrnete, ne bo to v ničemer vplivalo na siceršnji potek vaše obravnave na našem oddelku.**

Odvzete vzorce krvi po opravljeni analizi z vašim dovoljenjem shranjujemo v našem laboratoriju. Soglasje za hrambo lahko kadarkoli prekličete. Vzorce krvi hranimo predvsem za primer, da bi bili v prihodnosti potrebni dodatni testi, včasih pa jih uporabimo za standardizacijo in razvoj novih testov ali v raziskovalne namene. Uporaba krvnih vzorcev v raziskovalne namene je vedno anonimna (vzorca ni mogoče povezati z dajalcem) in poteka z vašo privolitvijo. Soglasje za uporabo vzorca v raziskovalne namene lahko kadarkoli umaknete.

## MOJI ZAPISKI



A large, empty rectangular area with rounded corners and a light beige border, intended for taking notes. It contains several horizontal lines for writing.

## MOJI ZAPISKI



A large rectangular area with horizontal lines, intended for taking notes. The lines are evenly spaced and cover most of the page's width and height.

### KONTAKT:



**OSEBNO ALI PO TELEFONU:**  
01/5879 – 649 (pon., sre., pet., od 9. do 10. ure)



**PO EL.POŠTI:**  
genetika@onko-i.si

Za obisk naše ambulante potrebujete veljavno  
napotnico (VZS koda za eNapotnico: 2587).



