

SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENOVZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI
IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM

PERSONALIZIRANA PREVENTIVA RAKA

XXXI. seminar "IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE"

Ljubljana, 7. december 2023



ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV
ZA BOJ PROTI RAKU

*V soorganizaciji z Onkološkim inštitutom Ljubljana, Nacionalnim inštitutom za javno zdravje,
Ministrstvom za zdravje RS in Fundacijo za financiranje invalidskih in humanitarnih organizacij v RS.*

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica

SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENOVZGOJNI PROGRAM
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI
IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM

PERSONALIZIRANA PREVENTIVA RAKA

XXXI. seminar "IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE"

Ljubljana, 7. december 2023



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Program in organizacijo sofinancirata Ministrstvo za zdravje RS in FIHO.

SLOVENIJA PROTI RAKU

Desetletni zdravstvenovzgojni program za zmanjšanje zbolevnosti in umrljivosti za rakom

Personalizirana preventiva raka

XXXI. seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«

Ljubljana, 7. december 2023

V organizaciji Zveze slovenskih društev za boj proti raku,
Onkološkega inštituta Ljubljana in Nacionalnega inštituta za javno zdravje

Zbornik sta pripravila in založila: Zveza slovenskih društev za boj proti raku
in Onkološki inštitut Ljubljana.

Izdajo zbornika in izvedbo seminarja so omogočili: Ministrstvo za zdravje
RS, Fundacija za financiranje invalidskih in humanitarnih organizacij v RS,
Onkološki inštitut Ljubljana, Nacionalni inštitut za javno zdravje in sponzorji.
Zbornik je brezplačen. Namenjen je zdravnikom in drugim zdravstvenim
delavcem, profesorjem in predavateljem zdravstvene vzgoje in vsem drugim,
ki delajo na področju zdravstvene vzgoje.

Urednica: doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med.

Tajnica redakcije: Diana Krivic, spec., univ. dipl. kom.

Recenzentka: dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.

Lektorica: Aleksandra Lutar Ivanc, univ. dipl. slov.

Oblikovalka naslovnice: mag. Tjaša Žurga Žabkar

Oblikovanje notranjosti in prelom: Barbara Bogataj Kokalj

Tisk: Tiskarna Atlantik d.o.o.

Naklada: 350 izvodov

Ljubljana, marec 2024

Elektronski zbornik je dosegljiv na: <http://www.protiraku.si/Publikacije/>
Publikacije-za-stroko.

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

616-006-084(082)

SEMINAR In memoriam dr. Dušana Reje (31 ; 2023 ; Ljubljana)

Personalizirana preventiva raka : XXXI. seminar "In memoriam dr. Dušana Reje" : Ljubljana, 7. december 2023 / [v organizaciji Zveze slovenskih društev za boj proti raku [in] Onkološkega inštituta Ljubljana in Nacionalnega inštituta za javno zdravje ; urednica Mateja Krajc]. - Ljubljana : Zveza slovenskih društev za boj proti raku : Onkološki inštitut, 2024

ISBN 978-961-6377-46-1 (Zveza slovenskih društev za boj proti raku)
COBISS.SI-ID 188406275

KAZALO

UVODNIK	
Mateja Krajc.....	5
VLOGA PRIMARNEGA NIVOJA/REFERENČNIH AMBULANT PRI OCENJEVANJU OGROŽENOSTI Z RAKOM IN NAPOTOVANJU NA PERSONALIZIRANE PREVENTIVNE PREGLEDE	
Danica Rotar Pavlič.....	7
INDIVIDUALNA OGROŽENOST Z RAKOM DOJK	
Katja Jarm.....	16
POMEN GENETSKE/DEDNE PREDISPOZICIJE PRI OCENJEVANJU OGROŽENOSTI ZA RAKA - PRIMER POLIGENSKIH TOČKOVALNIKOV	
Tjaša Oblak.....	28
SPREMLJANJE/PRESEJANJE IN PREVENTIVNE OPERACIJE BOLJ OGROŽENIH Z RAKOM DOJK	
Andraž Perhavec, Simona Hotujec, Mateja Krajc.....	39
LYNCH SINDROM IN POLIPOZE: KIRURŠKI POGLED ORGANIZACIJE PREVENTIVE	
Gregor Norčič.....	45
PREGLED IN POMEN ODKRIVANJA REDKIH DEDNIH SINDROMOV ZA RAKA	
Personalizirana preventiva raka	
Ana Blatnik	56
NEVROFIBROMATOZA TIPA 1 IN TVEGANJE RAKA DOJK TER MELANOMA	
Romi Cencelj-Arnež, Ana Blatnik.....	63

**UPORABA MODELA METRO MAPPING PRI LI-FRAUMENIJEVEM
SINDROMU**

Barbara Perić, Nina Boc..... 68

**PRESEJANJE ZA RAKA TREBUŠNE SLINAVKE PRI BOLJ
OGROŽENIH - POMEN PRESEJANJA V VARNEM
RAZISKOVALNEM OKOLJU**

Ksenija Strojnik77

**SLEDENJE POZNIH POSLEDIC ZDRAVLJENJA RAKA
V OTROŠTVU**

Lorna Zadavec Zaletel..... 87

SEZNAM IN NASLOVI AVTORJEV..... 95

UVODNIK

doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med.

Seminar v spomin dr. Dušana Reje že vrsto let naslavlja strokovne vsebine o zdravem življenjskem slogu in preventivi raka. Letošnji, že 31. po vrsti, je bil namenjen vsebinam personalizirane preventive raka.

Zakaj smo se odločili za temo personalizirane preventive raka?

Že dolgo je znano, da vsi posamezniki v populaciji niso enako ogroženi za raka. Nekateri so v bolj ogroženih skupinah za določene rakave bolezni zaradi izpostavljenosti znanim nevarnostnim dejavnikom, tudi zaradi nezdravega življenjskega sloga. Lahko imajo tudi večjo verjetnost, da bodo zboleli za rakom zaradi podedovane genetske okvare ali pa zaradi posledic zdravljenja raka v otroštvu. Pri teh posameznikih je pri načrtovanju preventivnih pregledov in presejanj potreben individualiziran pristop. Velikokrat gre tudi za osebe, ki imajo redko genetsko predispozicijo in zbolijo že zelo mladi za redkimi histološkimi tipi ali pa za rakom, katerega lokacija je redka, na primer rak dojke pri moškem. Taki posamezniki prihajajo iz družin, kjer več sorodnikov po isti krvni veji zbolijo za istim rakom, običajno so 10–20 let mlajši, kot se bolezen sicer pojavlja v populaciji, zbolevali pa lahko tudi za več raki hkrati.

Predstavljajte si, da ste stari 25 let in na podlagi genetskega testiranja ugotovite, da ste bolj ogroženi za določene vrste raka. Za temi raki so zboleli tudi vaši sorodniki. Želite si, da bi vas v sistemu zdravstvene oskrbe obravnavali glede na vašo ogroženost. Obenem

bi radi izvajali vse aktivnosti krepitev zdravja in preprečevanja ter zgodnjega odkrivanja raka. Radi bi videli, da tudi za vas obstajajo z dokazi podprte klinične poti zdravstvene obravnave, ocene ogroženosti za raka, presejalni programi in drugi preventivni ukrepi, kot so na primer preventivne operacije. Obenem bi si želeli psihološko podporo in obravnavo pri specialistu klinične prehrane. Prav tako bi radi vedeli, kakšen pomen ima vaša predispozicija za vaše potomce in kakšne so lahko vaše izbire pri načrtovanju družine. Želeli bi si, da vas vodi multidisciplinarni tim, ki redko dedno predispozicijo in bolezen, povezano z njo, dobro pozna.

Na seminarju smo predstavili in izpostavili vse aktivnosti, ki se že izvajajo v Sloveniji na temo personalizirane preventive raka, niso pa še vse organizirane na populacijskem nivoju, po zgledu populacijskih presejalnih programov za raka.

Letos smo imeli priložnost gostiti strokovnjakinjo iz Švedske, s Karolinske univerze v Stockholmu. Prof. dr. Svetlana Bajalica Lagercrantz je prva profesorica za dednega raka na Švedskem, obenem je tudi molekularna biologinja in specialistka internistične onkologije. Vodi nacionalno šolo za raziskave raka v Stockholmu in je vpeta v mnoge raziskave, tudi kot mentorica mladim raziskovalcem. Prof. Lagercrantz nam je predstavila Švedsko izkušnjo organizacije personalizirane preventive raka in med seminarjem sodelovala pri zanimivih razpravah, ki so sledile predavanjem.

Zahvala

Zveza se iskreno zahvaljuje vsem predavateljicam in predavateljem ter sponzorjem, ki ste sodelovali pri pripravi in izvedbi 31. Rejevega seminarja, pa tudi vsem, ki ste se ga udeležili in aktivno sodelovali v razpravi.

VLOGA PRIMARNEGA NIVOJA/ REFERENČNIH AMBULANT PRI OCENJEVANJU OGROŽENOSTI Z RAKOM IN NAPOTOVANJU NA PERSONALIZIRANE PREVENTIVNE PREGLEDE

prim. prof. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med.^{1, 2, 3}

Povzetek

Danes je posebjena (personalizirana) medicina, ki temelji na molekularnem razumevanju bolezni, privedla do novih klasifikacijskih sistemov ter učinkovitejših preventivnih in terapevtskih posegov. Znanstveni in tehnološki napredek v genomiki revolucionira naš pristop h genetskemu svetovanju in testiranju, ciljnemu zdravljenju ter presejanju in preprečevanju raka, s čimer izpolnjuje obljubo personalizirane medicine. Značilnosti genetskega svetovanja, ki postavljajo nove izzive za onkološke in druge ponudnike zdravstvenih storitev, vključujejo osredotočenost na

¹ Galenia, d. o. o., ambulantna diagnostika in zdravljenje, prim. prof. dr. sc. Danica Rotar Pavlič, dr. med., spec. druž. med., Nova pot 5, 1351 Brezovica pri Ljubljani

² Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Združenje zdravnikov družinske medicine, Dunajska 162, 1000 Ljubljana
E-naslov: danica.rotar@gmail.com

skupnost, družino in posameznika, vse večjo vlogo testiranja pogostih in redkih genomskih označevalcev dovzetnosti za raka ter vlogo onkologa pri obveščanju o zdravstvenih tveganjih. Za nekatere zdravnike, genetike, medicinske sestre in druge člane multidisciplinarne ekipe za zdravljenje raka je prihodnost personalizirane medicine že resničnost; vendar je trenutno navdušenje nad personalizirano genomiko posledica več desetletij znanstvenih odkritij in raziskovanj ter še vedno pušča odprte nekatere dileme s področja etike.

Uvod

Poosebljena (personalizirana) ocena tveganja za preprečevanje in zgodnje odkrivanje raka v primarni oskrbi vključuje ocenjevanje edinstvenih dejavnikov posameznika za oceno verjetnosti razvoja raka. Ta pristop omogoča ciljno usmerjene posege in preglede, s čimer se izboljšajo možnosti zgodnjega odkrivanja in uspešnega zdravljenja. Čeprav je že na voljo veliko strategij za zgodnje odkrivanje in preprečevanje, vlada pomislek glede neželenih izidov, kot sta prekomerni diagnosticiranje in zdravljenje. Poleg tega obstaja več vrst raka, za katere trenutno ne obstajajo preventivne strategije. Nedavne inovacije na področju preprečevanja raka in zgodnjega odkrivanja so se začele premikati proti integraciji molekularnega znanja in profilov stratifikacije tveganja, s čimer bi omogočili natančnejšo predstavitev ogroženih posameznikov. Prihodnost prizadevanj za preprečevanje in zgodnje odkrivanje raka se mora osredotočiti na interdisciplinarno sodelovanje, pri čemer naj se režimi presejanja in preprečevanja raka ujemajo z izračuni tveganj za raka zaradi poznanih genomskih in okoljskih dejavnikov (1).

Vsebina

Presejanje ljudi za odkrivanje raka je prispevalo k zmanjšanju zbolevnosti in umrljivosti za rakom. Prizadevanja za izboljšanje selekcije kandidatov za presejanje, razumevanje bioloških osnov karcinogeneze in razvoj novih tehnologij za presejanje raka bodo sčasoma omogočili izboljšave presejanja (2). Še vedno pa bodo zdravniki in člani njihovega tima poleg sodobne tehnologije uporabljali temeljito jemanje zgodovine tveganj in bolezni, klinični pregled, oceno stanja in pripravo načrta za spremljanje pacienta v prihodnje. V nadaljevanju navajamo osnovne elemente poosebljenih pristopov:

- Bolnikova zgodovina vključuje vprašanja o družinski zgodovini, pri čemer zdravnik oceni bolnikovo družinsko anamnezo raka s ciljem, da ugotovi morebitne genetske predispozicije. Pri osebni zdravstveni zgodovini vrednoti dejavnike življenjskega sloga, prejšnje bolezni in izpostavljenost rakotvornim snovem. Po letu 2011 je v oceno življenjskega sloga in spremljanje kroničnih bolezni v timu družinske medicine dejavno vključena diplomirana medicinska sestra (nekateri jo imenujejo referenčna medicinska sestra), ki delno lahko razbremeni specialista družinske medicine (3).
- Vrednotenje življenjskega sloga in okolijskih dejavnikov zajema podatke o kadilskem statusu, pitju alkoholnih pijač in drugih dejavnikov tveganja, saj so lahko povezani z več vrstami raka. V okviru podatkov o življenjskem slogu zdravnik ali diplomirana medicinska sestra ocenita prehrano, telesno dejavnost in indeks telesne mase (ITM) s ciljem razumevanja dejavnikov tveganja, povezanih z življenjskim slogom.
- Pregled in presejalne protokole prilagodi zdravnik glede na bolnikovo starost, spol ter dejavnike tveganja. Poleg rednih pregledov

glede kroničnih nenalezljivih bolezni vsi člani tima družinske medicine obiskovalce spodbujajo k udeležbi v uveljavljenih pre-sejalnih programih, kot so na primer mamografije, pregled blata na prikrito krvavitev in brisa materničnega vratu. Za večino pre-sejalnih testov, ki jih izvajamo, velja, da rake na tak način lahko odkrivamo v zgodnejših oblikah, ko je zdravljenje zelo uspešno, nekatere pa lahko celo preprečujemo. Pri posebej visoki ogro-ženosti za rakom dojk in/ali jajčnikov so možni pogostejši kli-nični pregledi dojk, pregledi dojk z magnetno preiskavo glede na nacionalne smernice in preventivne odstranitve tkiva dojk ter jajčnikov z jajcevodi (slednje po sklepu multidisciplinarnega tima). Mnenje multidisciplinarnega tima je pomembno tudi za kaskadno testiranje krvnih sorodnikov.

- Načrt rednih kontrolnih pregledov posebej ogroženih skupin prilagodi tim poosebljeno in vključuje redne preglede za spremljanje sprememb dejavnikov tveganja ter ustrezno posodobitev ocene tveganja. Tim družinske medicine prilagodi strategije in spremeni preventivne ter presejalne strategije na podlagi sprememb bolnikovega zdravja in profila tveganja.
- Člani tima družinske medicine morajo bolnike poučiti o zdravem življenjskem slogu in zgodnjih simptomih ter znakih raka. Spodbuditi jih morajo, da se sami pregledujejo (npr. dojke, moda, koža) in obiščejo zdravnika, če odkrijejo neobičajne spremembe.
- Dobra komunikacija je temelj za zagotovitev sodelovanja bolnikov in vključuje tudi obravnavanje pomislekov ter zagotavljanje jasnih priporočil. Vedenjsko svetovanje je temelj vseh ukrepov, pri čemer člani tima ponudijo svetovalne storitve za podporo spremembam življenjskega sloga, kot je opustitev kajenja, ne tve-gano pitje alkoholnih pijač ali sprememba prehrane.

- Družinska medicina je glede na definicijo Svetovnega združenja zdravnikov družinske medicine WONCA zadolžena tudi za zdravstveno ozaveščanje lokalne skupnosti (4). Izobraževalni programi naj vključujejo programe ozaveščanja skupnosti o preprečevanju in zgodnjem odkrivanju raka. Politika in organizatorji zdravstvenih služb morajo zagotoviti, da imajo posamezniki dostop do cenovno dostopnih pregledov in preventivnih ukrepov.
- Državni odločevalci morajo podpirati razvoj zdravstvene informacijske tehnologije ter uvedbo elektronskih zdravstvenih kartotek za poenostavitev zbiranja podatkov in oceno tveganja. Programi morajo omogočati enostaven, a varen ter zaščiten prenos podatkov, s čimer preprečujejo podvajanje ali celo potrojevanje preiskav. Vključevati morajo sisteme za podporo odločanju, ki vključuje tudi dostopna in posodobljena priporočila.
- Modeli stratifikacije tveganja morajo biti strokovno potrjeni na nacionalnem nivoju. V svetu je na voljo več modelov, ki vključujejo pacientovo anamnezo, genetske informacije in dejavnike življenjskega sloga ter izračunavajo posebejna tveganja (IBIS, BRCAPro, BCRAT ...) (5). Prav pa je, da izkoristimo tehnologije v dobrobit ogroženih ljudi tam, kjer se to da in kjer imamo učinkovite ukrepe za preprečevanje ali zgodnje odkrivanje bolezni. Sodobne programske opreme že obetajo učinkovito identifikacijo bolnikov z visokim tveganjem za dedne rake v populaciji na podlagi podatkov, ki jih o bolnikih že imamo zbrane, pa jih ne povezujemo.
- Genetsko svetovanje: V Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje lahko bolnika napoti osebni zdravnik ali specialist, ki trenutno obravnava posameznika, in sicer glede na objavljene

kriterije ob sumu na prisotnost dednega sindroma za raka. V ambulantno je mogoče napotiti posameznika, ki ne izpolnjuje kriterijev, a pri njem obstaja utemeljen sum, da so rakave bolezni ali benigni tumorji pri njem ali v njegovi družini lahko dedno pogojeni. V tovrstnih primerih je zaželeno, da se zdravnik pred napotitvijo posvetuje z ambulantno genetika@onko-i.si. Na Oddelku za onkološko klinično genetiko zdravniki specialisti klinične genetike izvajajo genetske obravnave bolnikov z rakom in njihovih svojcev, in sicer pred in po genetskem testiranju (6). Pri nosilcih genetskih okvar se pripravi program spremljanja oziroma presejanja za rake, ki jih ogrožajo glede na genetsko najdbo (odvisno, kateri gen je okvarjen) in glede na ostale nevarnostne dejavnike za raka, katerim je izpostavljen posameznik. V laični javnosti se pojavlja pošiljanje DNAja v analizo po zelo različnih kanalih, pri čemer večinoma gre za raziskovanje družinskih korenin. Kljub temu pa prihaja do situacij, ko pacient izbranemu zdravniku prinese teste z drugačnimi rezultati. Obstajajo številna podjetja, ki proti plačilu testirajo genom številnih genov, ki so lahko povezani z različnimi boleznimi – dednimi raki, nevrodegenerativnimi boleznimi, boleznimi, ki jih pripisujemo življenjskemu slogu ... Nato pacienti pričakujejo, da bomo zdravniki rezultate interpretirali in jih preventivno zdravili pred boleznimi, ki jih na podlagi teh testov ogrožajo. Vendar vemo, da ne gre tako. Je tudi neetično nekoga testirati za katerokoli stanje, za katerega nimamo ustrezne poti za ukrepanje, saj rezultati preiskav posameznike spravljajo v stisko in jim ne ponujajo rešitve.

- Sodobna družinska medicina vključuje multidisciplinarni pristop. Specialist družinske medicine sodeluje z onkologi, genetskimi svetovalci in drugimi specialisti, da za bolnike zagotovi celovito oskrbo.

- Raziskave in nenehne izboljšave: Zdravnik družinske medicine in diplomirana medicinska sestra morata biti seznanjena z naj-novejšimi raziskavami in napredkom pri oceni tveganja za raka. Vešča morata biti rednega ocenjevanja učinkovitosti strategij ocenjevanja tveganja in po potrebi prilagajati protokole. Evropska raziskovalna mreža družinske medicine (EGPRN) je nedavno objavila posodobljeno raziskovalno strategijo s splošnim ciljem spodbujanja ustreznih raziskav najvišje kakovosti v družinski medicini (GP/FM). Raziskovalna strategija nakazuje globalno usmeritev in je podlaga za podrobnejše načrte v posameznih državah, ki bodo upoštevali značilnosti države, njene specifične potrebe in stopnjo trenutne raziskovalne zmogljivosti. Raziskovalna strategija nakazuje, da je treba razmisliti o primanjkljajih znanja in določiti raziskovalne prioritete. Tudi raziskave v GP/FM bodo morale odražati spremembe v stroki. Potreben je inovativen in trajnostno usmerjen pristop k izvajanju raziskav. Uporaba obstoječih raziskovalnih orodij ter sodelovanje s platformami za paciente in reprezentativnimi skupinami so potrebni za zagotovitev smiselne vključenosti uporabnikov (7).

Državni presejalni programi za raka vključujejo osebe, ki so glede na starost najbolj ogrožene, trenutno pa na primarni ravni ne zajemajo oseb, ki imajo individualno povečano tveganje. To individualno povečano tveganje mora ugotoviti družinski zdravnik in temu prilagoditi presejalni postopek.

Zaključek

Izvajalci primarne zdravstvene oskrbe imajo pomembne vloge v celotnem kontinuumu raka, od spodbujanja presejalnih pregledov in natančne diagnoze do zagotavljanja oskrbe med in po zdravljenju raka in morebitnih komorbidnih stanj. Dokazi kažejo, da so višje stopnje udeležbe pri presejanju za raka povezane z večjo vključenostjo primarne oskrbe. Izvajalci primarne zdravstvene oskrbe so ključnega pomena pri zmanjševanju diagnostičnih zamud, zlasti v zdravstvenih sistemih, ki imajo dolge čakalne dobe za ambulantne diagnostične storitve. Vendar tako imenovane hitre poti, zasnovane za pospešitev napotitev in obravnav v bolnišnicah, ne zadoščajo zaradi velikih razlik zdravstvenega in triažnega osebja pri odločanju o stopnjah nujnosti. Da bi bilo nadaljnje spremljanje v okviru primarne oskrbe uspešno, je treba oblikovati ustrezne smernice, zagotoviti jasno komunikacijo in po potrebi dostopno specialistično oskrbo. Končno so potrebni modeli dolgoročnega spremljanja raka, ki zagotavljajo celostno oskrbo in vključujejo obvladovanje sočasnih bolezni. V prispevku smo razpravljali o vseh teh vidikih primarne oskrbe, pri čemer se v praksi osredotočamo na najpogostejše vrste raka, ki jih zdravimo v ambulantni družinskega zdravnika (8, 9).

Literatura

1. Loomans-Kropp HA, Umar A. Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine, npj Precision Onc. 2019; 3. <https://doi.org/10.1038/s41698-018-0075-9>
2. Loud JT, Murphy J. Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century. Semin Oncol Nurs. 2017; 33(2): 121-128. doi: 10.1016/j.soncn.2017.02.002. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28343835; PMCID: PMC5467686.

3. Medved N, Čuš B, Vračko P, Govc Eržen J. Timska obravnava v referenčnih ambulantah družinske medicine. Pridobljeno 29. 12. 2023 s spletne strani: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/datoteke/clanek_oe_nijz_timska_obravnava_v_radm_04052017.pdf
4. WONCA Europe. 2023 Revision of the Definition of General Practice/ Family Medicine; [citirano 19. oktober 2023]. Pridobljeno 29. 12. 2023 s spletne strani: <https://www.woncaeurope.org/news/view/2023-revision-of-the-definition-of-general-practice-family-medicine>.
5. Guan Z, Huang T, McCarthy AM, Hughes K, Semine A, Uno H, Trippa L, Parmigiani G, Braun D. Combining Breast Cancer Risk Prediction Models. *Cancers (Basel)* 2023 Feb 8; 15(4): 1090. doi: 10.3390/cancers15041090. PMID: 36831433; PMCID: PMC9953824.
6. <https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/skupne-zdravstvene-dejavnosti/oddelek-za-onkolosko-klinicno-genetiko>
7. Collins C. & on behalf of the EGPRN Strategy authorship group The EGPRN Research Strategy for general practice in Europe. *EJGP* 2022; 28(1): 136–141.
8. Emery J, Shaw K, Williams B. *et al.* The role of primary care in early detection and follow-up of cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11: 38–48 (2014). <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.212>
9. Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO, Offit, K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2011; 61: 327–359. <https://doi.org/10.3322/caac.20128>

INDIVIDUALNA OGROŽENOST Z RAKOM DOJK

Katja Jarm, dr. med., spec. javnega zdravja

Povzetek

Presejanje za raka dojk samo na podlagi starosti je za bolj ogrožene ženske manj učinkovito, malo ogrožene pa so lahko preveč izpostavljene bremenu presejanja. Učinkovitost primarne in sekundarne preventive raka dojk lahko izboljšamo z določitvijo stopnje ogroženosti in uvedbo personaliziranega presejanja, kjer upoštevamo individualno ogroženost, ki jo že znamo izračunati z matematičnimi modeli. V Sloveniji sta najbolj prepoznana programa S-IBIS in CanRisk.

Na področju sekundarne preventive raka dojk imamo pri nas več dejavnosti, tudi personalizirane. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni daje strokovno in zakonsko podlago za preventivne preglede žensk in preglede bolj ogroženih žensk. Ženske od 50. do 69. leta vabimo v program DORA, ki daje dobre rezultate. Na nacionalni ravni imamo priporočila za diagnostiko in zdravljenje raka dojk, kjer je opredeljeno zgodnje odkrivanje raka dojk pri asimptomatskih ženskah in predlagano ocenjevanje ogroženosti s programoma

E-naslov: kjarm@onko-i.si

S-IBIS in CanRisk ter protokol presejanja glede na to oceno domrtnne ogroženosti. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana od leta 1999 deluje Ambulanta za onkološko genetsko svetovanje, kamor so glede na družinsko obremenitev napotene potencialno bolj ogrožene družine.

Uvod

Presejanje za raka dojk (RD) se po trenutnih evropskih priporočilih izvaja na podlagi enega merila, in sicer starosti. V ciljni skupini žensk je protokol presejanja enak za vse. Po evropskih priporočilih za RD vsaki dve leti pregledujemo veliko število oseb, da bi med njimi odkrili peščico tistih z rakom. Vse ženske pa niso enako ogrožene; za RD že dobro poznamo pomembne druge nevarnostne dejavnike poleg starosti. Za malo ogrožene presejanje lahko predstavlja breme zaradi prekomernega presejanja, bolj ogrožene pa so lahko pregledovane preredko in premalo.

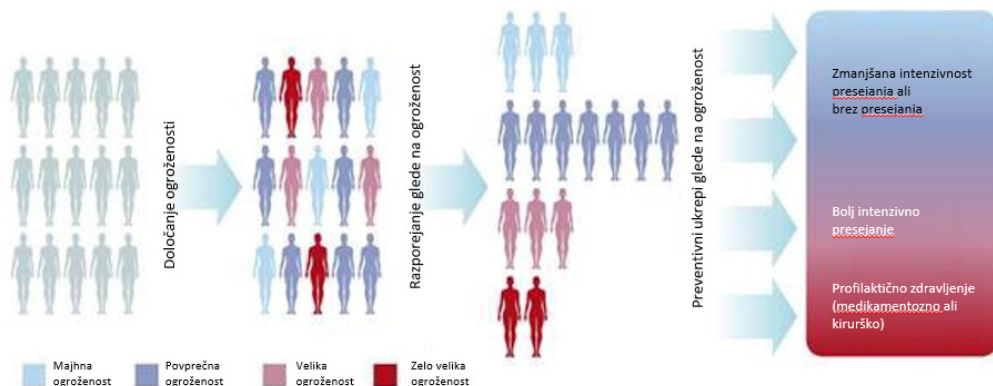
Personalizirano presejanje

Na javnozdravstvenem področju je v zadnjih desetletjih prišlo do premika od enotne preventivne strategije, ki je enaka za vso populacijo, do personaliziranega presejalnega pristopa. Personalizirana medicina pomeni, da se posamezniku z uporabo različnih orodij (genotipizacija, izračun tveganja, da zboli) določi ogroženost z neko boleznijo, na podlagi česar se nato predlagajo preventivni ukrepi ali zdravljenje, ki bodo za posameznika najučinkovitejši (18).

Razmerje med želenimi in neželenimi učinki pri populacijskem presejanju mora biti v prid prvim, kar pa lahko še izboljšamo s

prilagoditvijo presejalne intenzivnosti glede na individualno ogroženost. Univerzalno presejanje za RD samo na podlagi starosti je za bolj ogrožene ženske lahko manj učinkovito, malo ogrožene pa so lahko preveč izpostavljene bremenu presejanja. Učinkovitost primarne in sekundarne preventive RD lahko izboljšamo z določitvijo stopnje ogroženosti in uvedbo personaliziranega presejanja z upoštevanjem individualne ogroženosti. Osebi, ki vstopi v presejalni proces, s preverjenim matematičnim modelom določimo njeno osebno ogroženost z RD, razporedimo jo v ustrezno skupino ogroženosti in ponudimo prilagojene preventivne ukrepe za njeno raven ogroženosti (Slika 1). Tak protokol presejanja pomeni, da bodo nekatere osebe vstopile v presejalni proces mlajše (bolj ogrožene), z drugačnimi presejalnimi intervali (krajšimi) in z dodatnimi presejalnimi metodami (npr. magnetno-rezonančno slikanje pri presejanju za RD). Najbolj ogroženim se lahko ponudi tudi preventivno zdravljenje (operativno, medikamentozno). Za malo ogrožene personaliziran pristop pomeni zmanjšano intenziteto presejanja ali celo nič presejanja.

Slika 1: Shematski prikaz personaliziranega pristopa v presejanju za raka (vir Pashayan et al. 2020)



Matematični algoritmi za ocenjevanje ogroženosti

Individualno ogroženost že znamo matematično izračunati z matematičnimi modeli (37, 38). Poznamo jih več, večina je prosto dostopnih na svetovnem spletu; vsi modeli matematično izračunajo tveganje za RD na podlagi relativnih tveganj posameznih nevarnostnih dejavnikov. Med najstarejše sodita algoritma Gail in Claus z omejitvijo, da ne upoštevata genetskega modela dedovanja in sta namenjena za uporabo v splošni populaciji in ne v populaciji s pozitivno družinsko anamnezo. Trenutno sta Tyrer-Cuzick (TC) in BOADICEA najbolj validirana algoritma za ocenjevanje ogroženosti. Za izračun ogroženosti upoštevata več nevarnostnih dejavnikov, tako genetskih kot negenetskih, poleg družinskih rodovnikov ter podatkov o generacijsko specifičnih populacijskih tveganjih RD tudi osebne lastnosti žensk (npr. reproduktivne dejavnike, predhodne bolezni v dojkah). Namenjena sta tako za splošno populacijo kot za ženske z družinskim pojavljanjem RD. Še novejši program je CanRisk, spletno orodje, ki je namenjeno strokovnim sodelavcem za izračun ogroženosti z RD ter jajčnikov in z besedilnimi ter slikovnimi prikazi pomaga tudi pri komuniciranju ogroženosti s ciljno populacijo. Za izračun ogroženosti vsebuje algoritma TC in BOADICEA, potrebni pa so podatki o osebnih nevarnostnih dejavnikih (reproduktivni, antropometrični dejavniki, pitje alkohola), o pojavljanju rakov v družini (RD, rak jajčnikov, prostate in trebušne slinavke), o genetskih testih za gene, ki najbolj ogrožajo z rakom (npr. *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*), o vrednosti poligenškega točkovnika ogroženosti in o gostoti žleznega tkiva dojk.

Zelo široko poznan program za ocenjevanje ogroženosti v splošni populaciji je računalniški program IBIS (International Breast Cancer Intervention Study). Razvili so ga v Združenem kraljestvu. Vsebuje

Tyrer-Cuzickov algoritem in vključuje veliko znanih in dokazanih nevarnostnih dejavnikov za RD (Tabela 1); tako družinsko anamnezo RD in jajčnikov kot genetske dejavnike (izvid genetskega testiranja na okvaro genov *BRCA1* ali *BRCA2*, saj imajo nosilke teh patogenih različic do osemkrat večjo verjetnost za razvoj RD kot splošna populacija) in znane negenetske nevarnostne dejavnike (starost, reproduktivni dejavniki, višina, teža, predhodne nemaligne spremembe v dojkah, gostota žleznega tkiva dojk, ki jo radiolog odčita z mamograma) ter podatke o generacijsko specifičnih populacijskih tveganjih RD. Poleg desetletne in dosmrtno ogroženosti z RD program IBIS za vsako žensko izračuna tudi verjetnost, da ima patogene različice na genih *BRCA1* in *BRCA2*. Ni primeren za uporabo pri ženskah, ki so že zbolele z RD.

Tabela 1: Nevarnostni dejavniki, vključeni v program IBIS.

SKUPINA NEVARNOSTNIH DEJAVNIKOV	PRIMERI
Dejavniki, ki vplivajo na raven endogenih hormonov	datum menarhe, datum zadnje menstruacije, starost ob prvem porodu
Vnos eksogenih hormonov	nadomestno hormonsko zdravljenje v menopavzi
Antropometrične lastnosti	telesna višina, telesna masa
Biopsija tkiva dojk	opravljena ali ne, rezultat (prisotnost atipične hiperplazije)
Družinska anamneza raka dojk ali/in jajčnikov	sorodniki prvega (starši, sorojenci, hčerke) in drugega (babici, tete, strici, polsestre) kolena
Rak jajčnika pri ženski	da / ne
Gostota žleznega tkiva dojk	različne klasifikacije
Genetski dejavniki	okvara genov <i>BRCA1</i> ali <i>BRCA2</i>

Sekundarna preventiva raka dojk v Sloveniji

V Sloveniji velja Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni iz leta 2002 s spremembami. Opredeljuje tudi ukrepe za zgodnje odkrivanje RD; med 20. in 50. letom ginekolog opravi klinični pregled dojk in preveri anamnezo vsaka tri leta, bolj ogrožene ženske pa so po 40. letu upravičene do pregledov v centrih za dojke vsakih 12–24 mesecev. Med ogrožene po pravilniku sodijo ženske, ki imajo mamo, sestro ali hčer z RD, ženske, ki so prvič rodile po 30. letu starosti, ženske z benignimi spremembami v dojkah in ženske, ki so že bile zdravljene zaradi raka na eni dojki. Pravilnik je zastarel, saj bolj ogrožene ženske opredeljuje samo na podlagi nekaj zelo ohlapnih kvalitativnih meril. Verjetno so na podlagi takih meril ženske lahko na mamografijo napotene po nepotrebnem in pre pogosto.

V Sloveniji od leta 2008 poteka organizirano populacijsko presejanje za RD za ženske, stare od 50 do 69 let, na dve leti z mamografijo v Državnem presejalnem programu za raka dojk DORA (program DORA), torej gre za starosti prilagojeno presejanje. Vključitvena merila so starost žensk (od 50 do 69 let), brez predhodne diagnoze RD (preverimo, ali je registrirana v Registru raka Republike Slovenije), v Sloveniji ima stalno ali začasno prebivališče in ima urejeno osnovno zdravstveno zavarovanje. Nosilec in upravitelj programa DORA je Onkološki inštitut Ljubljana (OIL), mamografsko presejalno slikanje poteka v presejalnih centrih v 16 javnih zdravstvenih zavodih na 19 lokacijah, zdravstvene storitve dodatne diagnostike pa izvajata dva presejalno-diagnostična centra na OIL in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. Vsako leto v program povabijo približno 140.000 žensk in opravijo približno 110.000 presejalnih mamografij, odkrijejo pa več kot 600 rakov dojk, večino v začetnem stadiju bolezni, ko je zdravljenje lahko zelo uspešno. Udeležba žensk

v programu DORA je nad 75 %, minimalni pogoj za dolgoročno uspešnost presejalnega programa za raka in doseganje dolgoročnega cilja pa je 70-odstotna udeležba ciljne populacije. Cilj programa DORA je zmanjšati umrljivost zaradi RD med ciljno populacijo za 25–30 %. Program DORA deluje strogo v skladu z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti presejanja in diagnostike RD.

Način presejanja za RD glede na individualno ogroženost (populacijska, zmerno povečana in velika) opredeljujejo Slovenska priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojk. Za izračun ogroženosti priporočajo uporabo matematičnih programov S-IBIS in CanRisk. Glede presejanja in zgodnjega odkrivanja RD pri asimptomatskih ženskah za splošno populacijo žensk z majhno ogroženostjo (do 15 %) svetujejo redno samopregledovanje in pozornost na pojav sprememb v dojkah (samozavedanje dojk) ter vključitev v program DORA. Po teh priporočilih so zmerno povečano ogrožene z RD tiste ženske, ki imajo med 15 in 30 % verjetnost, da bodo do 85. leta zbolele za RD. Za to skupino žensk priporočajo samopregledovanje dojk, od 40. leta klinični pregled dojk s presejalno mamografijo na 12 mesecev, po 50. letu pa presejalno mamografijo v programu DORA vsaki dve leti, vmesno leto pa klinični pregled dojk in mamografijo v območnem centru za bolezni dojk. Za ženske z veliko ogroženostjo (nad 30 %) so priporočeni samopregledovanje dojk od 18. leta, redni polletni klinični pregledi dojk, magnetno-resonančno slikanje od 25. do 29. leta, od 30. do 75. leta pa letno mamografija oz. tomosinteza in letno magnetno-resonančno slikanje s kontrastom.

Na OIL na Oddelku za onkološko klinično genetiko 23 let poteka onkološko genetsko svetovanje za zelo ogrožene posameznike, ki so lahko nosilci okvarjenih genov, ki ogrožajo z določeno vrsto raka, in predstavljajo približno 2 % populacije. Na onkološko genetsko svetovanje lahko osebo napoti osebni zdravnik ali specialist glede na

določena merila ob sumu na dedni sindrom raka v družini. Zdravniki specialisti klinične genetike izvajajo genetske obravnave za bolnike z rakom in njihove zdrave svojce pred genetskim testiranjem in po njem. Genetsko testiranje se tudi izvaja na OIL na Oddelku za molekularno diagnostiko. Genetsko dejavnost izvaja multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo zdravniki različnih specialnosti (klinični genetik, kirurg, radioterapevt, internist onkolog, ginekolog, radiolog, patolog, pediater), medicinska sestra, molekularni biolog in klinični psiholog. Pri 3–5 % bolnic z RD zaznajo obremenjujočo družinsko anamnezo, bolnice navajajo več sorodnikov z RD v več generacijah; v teh družinah RD povezujejo z dedovanjem genetske okvare, največkrat patogenih različic genov *BRCA1/2*. Za dednega RD pa so lahko odgovorne tudi patogene različice v drugih, manj penetrantnih genih.

Program S-IBIS

Program S-IBIS ali slovenski IBIS je bil pripravljen za uporabo v slovenskem zdravstvenem sistemu za z dokazi podprto razporejanje žensk v skupine ogroženosti z RD. V posebnem slovenskem raziskovalnem projektu so programsko orodje IBIS prilagodili na populacijsko ogroženost z RD v slovenski populaciji, saj angleška različica preceni ogroženost pri Slovenkah za okoli 10 % (IBIS različica 8.0b, 2017). S programom je možno na podlagi individualnih lastnosti asimptomatske ženske razporediti v skupine ogroženosti. Program S-IBIS so najprej uporabljali rutinsko v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje, v pilotni raziskavi pa so ga preizkusili tudi določeni slovenski centri za bolezni dojke. Program poleg ocene ogroženosti tudi izriše družinsko drevo in grafični prikaz individualne ogroženosti ženske v primerjavi s populacijsko ogroženostjo pri

ženskah enake starosti (Slika 2). Program ni namenjen uporabi za ženske z že diagnosticiranim RD. Za redno uporabo pri kliničnem delu bodo uporabniki potrebovali posebno usposabljanje.

Slika 2: Rezultati izračuna ogroženosti s programom S-IBIS

ID:

Starost 50

Menarha 11.

Starost Ob prvem porodu 25.

Perimenopavzalna

Visina 1.7 m.

Teža 70 kg.

Hormonske nadomestne terapije: Nikoli

Ogroženost po 10 letih 4.4%.

Populacijska ogroženost po 10 letih 2%.

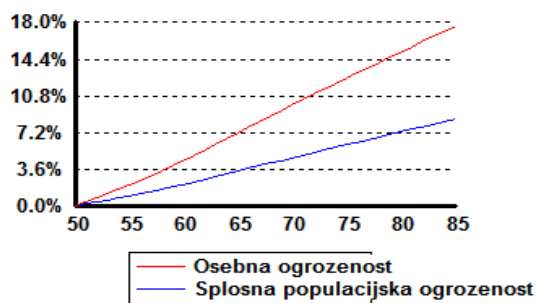
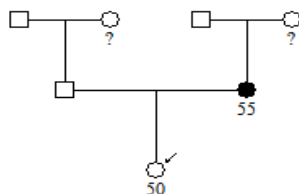
Doživljenska ogroženost 17.5%.

Doživljenska ogroženost populacija 8.5%.

P(BRCA1) 0.22%.

P(BRCA2) 0.43%.

S-IBIS



Zaključek

Personalizirano presejanje za RD upošteva ogroženost posameznika, da bo zbolel za določeno boleznijo, in mu prilagodi način spremljanja. Ogroženost z RD že zmoremo in znamo ocenjevati, na voljo imamo več dobrih orodij. V Sloveniji že imamo zapisano določeno pravno in strokovno podlago za personalizirano presejanje za RD. To pa ni organizirano, temveč oportuno. S posebnimi matematičnimi programi je možno na podlagi individualnih lastnosti in družinske anamneze asimptomatske ženske razporediti v skupine ogroženosti, s čimer bi se lahko v ambulantah za bolezni dojk zmanjšalo število nepotrebnih postopkov pri manj ogroženih ženskah.

V Evropi trenutno potekajo multicentrične raziskave o personaliziranem presejanju, ki bodo v prihodnosti pokazale, ali je personalizirano presejanje boljše ali vsaj enako dobro kot presejanje na podlagi starosti, trenutno pa evropskih priporočil glede personaliziranega presejanja za raka dojk še ni.

Literatura

1. Anttila A, Lipponen S, Singh D, Lönnberg S, Bingham C, Molina Barceló A, et al. Advances in the criteria for cancer screening. iPAAC Work Package 5, task 5.2. Cancer Screening: Background Paper. 2019. Pridobljeno 11. 8. 2023 s spletne strani: <https://www.ipaac.eu/res/file/20191205-wp5-helsinki/20191205-helsinki-background-paper.pdf>
2. Beishon M. Population screening in the age of personalized medicine. Cancer World January / Feb 2017; 4–11.

3. Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, Widschwendter M, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17:687–705. doi: 10.1038/s41571-020-0388-9
4. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28:115–20.
5. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(24):1879–86. doi: 10.1093/jnci/81.24.1879
6. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004; 91(8):1580–90.
7. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23:1111–30.
8. CanRisk. Centre for Cancer Genetic Epidemiology. University of Cambridge. Pridobljeno 29. 9. 2023 s spletne strani: <https://www.canrisk.org/>
9. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Pridobljeno 29. 9. 2023 s spletne strani: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=NAVO59>
10. Državni presejalni program za raka dojke DORA. Pridobljeno 14. 1. 2024 s spletne strani: <https://dora.onko-i.si>
11. Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, Vidergar-Kralj B, Matos E, Ratoša I, et al. Priporočila diagnostike in zdravljenja raka dojke. Digital repository of Slovenian research organizations. Institute of Oncology Ljubljana. ISBN 978-961-7029-42-0. Pridobljeno 23. 6. 2023 s spletne strani: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2021.pdf
12. Krajc M, Blatnik A, Kerševan T, Hotujec S. Klinična pot obravnave pacienta v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje. 2020.

Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 29. 9. 2023 s spletne strani: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_obravnav_e_pacienta_v_Ambulanti_za_onkološko_genetsko_svetovanje_in_testiranje_2020.pdf

13. Zadnik V, Krajc M. Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti za rakom dojk v slovenski populaciji. *Onkologija* 2018; 22(2):6–10. <https://doi.org/10.25670/oi2018-016on>

POMEN GENETSKE/DEDNE PREDISPOZICIJE PRI OCENJEVANJU OGROŽENOSTI ZA RAKA – PRIMER POLIGENSKIH TOČKOVALNIKOV

Tjaša Oblak, dr. med.

Povzetek

Rak dojk (RD) je dedna bolezen, ki jo lahko delno razložimo kot posledico dedovanja patogenih različic v visoko in srednje penetrantnih genih, do 30 % dednosti pa lahko pripišemo polimorfizmu posameznih nukleotidov (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP). Vpliv SNP-jev izrazimo s poligenskimi točkovniki ogroženosti (angl. *polygenic risk score*, PRS). PRS je neodvisen od drugih dejavnikov ogroženosti, kar se pokaže pri vključevanju podatka o PRS v napovedne modele ogroženosti z RD. Stratifikacija tveganja s PRS je natančnejša kot samo uporaba drugih znanih dejavnikov ogroženosti, kljub temu pa bi bilo presejanje populacije z razširjenjimi modeli ogroženosti stroškovno neučinkovito in bi lahko privedlo do podcenjevanja ogroženosti. Trenutno je ocenjeno, da je PRS lahko predvsem koristen pri natančnejši stratifikaciji ogroženosti pri ženskah z znano višjo ogroženostjo z RD (npr. nosilke patogenih variant v *CHEK2* genu), potrebne pa so dodatne klinične študije na tem področju.

E-naslov: toblak@onko-i.si

Dedna ogroženost pri raku dojk

Rak dojk (RD) je dedna bolezen in po literaturi ima dedno komponento do 30 % RD (1). Okvirno 30–40 % primerov dednega RD (torej približno 5 % vseh RD) lahko obrazložimo kot posledico dedovanja avtosomno dominantnih patogenih različic v visoko in srednje penetrantnih genih, kot so *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* in drugi (2, 3). Dodatnih 30 % dednosti pa lahko pripišemo pogostejšim genetskim variantam, ki so nizko penetrantne, vendar kumulativno pomembno prispevajo k dednosti RD – to so polimorfizmi posameznih nukleotidov (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP SNP) (4).

Polimorfizmi posameznih nukleotidov

V človeškem genomu imamo približno 3 milijarde baznih parov oz. 20–25 tisoč genov. Variacijam v baznih parih na določenih mestih pravimo SNP, teh pa je v človeškem genomu približno deset milijonov. S SNP-ji lahko razložimo normalne variacije v značilnostih populacije, glede na locus, kjer se nahajajo, pa lahko vplivajo na funkcijo določenih genov in posledično na razvoj bolezni (5, 6).

Kateri SNP-ji se statistično značilno večkrat pojavljajo pri osebah z določeno boleznijo (med katere spada tudi RD), je predmet raziskovanja asociacijskih študij na celotnem genomu (angl. *Genome wide association studies*; GWAS). GWAS študije namreč odkrivajo vzročne variante (SNP) in analizirajo njihove funkcionalne posledice ter tako nudijo razlago za manjkajoči dednostni delež pri kompleksnih boleznih (7, 8). Z GWAS študijami so tako odkrili več kot 300 SNP-jev, ki so povezani z RD (9). Glede na pogostost pojavljanja določenih SNP-jev pri bolnih in zdravih posameznikih pa GWAS študije navajajo podatek o razmerju obolevnosti (angl. *odds ratio*, OR) za razvoj

bolezni za vsak SNP (10). Kljub temu da imajo za posameznico visoko penetrantne monogenske mutacije večji pomen, saj imajo večji doprinos k ogroženosti za razvoj bolezni, je za oceno ogroženosti z RD v splošni populaciji pomembnejša pojavnost značilnih SNP-jev, saj so ti pogostejši od mutacij (11). Razlika med točkovno mutacijo in SNP je namreč v tem, da je mutacija po definiciji prisotna pri manj kot 1 % populacije, SNP pa pri več kot 1 % populacije (12). Vsak odkriti SNP, značilen za RD, je lahko povezan le z majhnim doprinosom k ogroženosti za razvoj bolezni, vendar če pri posameznici odkrijemo več značilnih SNP-jev, ti kumulativno prispevajo k višji ogroženosti z RD (13, 14).

Ocena ogroženosti za razvoj RD

Napovedni modeli za izračun ogroženosti za razvoj RD: S-IBIS

Pri oceni ogroženosti z RD se opiramo na različne dejavnike, ki so dokazano povezani s pogostejšim zbolevanjem. Med dokazane dejavnike spadajo spol, reproduktivni faktorji (menarha, starost ob prvem porodu, število otrok, dojenje, starost ob menopavzi, hormonsko nadomestno zdravljenje), indeks telesne mase, telesna višina in družinska onkološka anamneza. Za izračun individualne ogroženosti z RD v prihodnosti uporabljamo različne matematične modele, ki upoštevajo naštetе dejavnike (15).

Med najbolj uveljavljenimi od napovednih modelov je angleški Tyrer-Cuzickov algoritem (16). Na njem je osnovan program IBIS, ki upošteva tako družinske kot nededne dejavnike (17). Prilagojena različica programa S-IBIS upošteva incidenčne podatke za slovensko populacijo (18). Poleg osebnih in družinskih lastnosti, ki so

povezane z višjo ogroženostjo z RD, lahko v S-IBIS vključimo tudi poligenski točkovnik ogroženosti (1).

Poligenski točkovnik ogroženosti

Skupni vpliv različnih SNP na ogroženost za razvoj raka dojke izrazimo s poligenskim točkovnikom ogroženosti (angl. *polygenic risk score*, PRS). PRS izračunamo na podlagi objavljenih vrednosti OR za visokorizični alel za posamezni SNP s formulo, ki temelji na logaritmskem aditivnem modelu tveganja (20, 21). Vrednosti OR se ob tem uravnovesijo z izračunom neutežene populacijske povprečne relativne ogroženosti. Končne vrednosti PRS se nato popravijo glede na frekvence dominantnega alela (angl. *effect allele frequencies*, EAF), tako da se kalibrira srednjo vrednost PRS na srednjo vrednost 1 (22, 23).

Korist PRS-ja, ki temelji na izbranem panelu SNP-jev, ocenimo glede na njegovo sposobnost diskriminacije. Ta se navadno oceni s ploščino pod ROC krivuljo (angl. *Area under the curve*, AUC), ki nam pove, kolikšna je verjetnost, da bo naključno izbranemu posamezniku z boleznijo dodeljena višja ogroženost kot naključno izbranemu posamezniku brez bolezni. Vrednost AUC 0.50 nakazuje slabo diskriminacijo, vrednost 1.00 pa popolno diskriminacijo. Za PRS pri raku dojke so značilne vrednosti AUC med 0.60 in 0.70 (24). Prepoznavanje posameznikov z višjo ogroženostjo z RD s samim PRS-jem torej ni dovolj zanesljiva. PRS pridobi na pomenu predvsem takrat, ko ga vključimo v napovedne modele ogroženosti, ki upoštevajo uveljavljene dejavnike ogroženosti za razvoj RD. Dokazano je, da lahko dodatek PRS-ja osnovnemu napovednemu modelu ogroženosti pripomore k natančnejši razporeditvi žensk v skupine ogroženosti. Pri tem je še posebej pomembna prerazporeditev v skupino

z zmerno ali višjo ogroženostjo (25). Natančnejša razporeditev po razredih ogroženosti pa nam omogoča učinkovitejše prilagajanje preventivnih ukrepov vsaki posameznici.

Iz literature je razvidno, da različne raziskovalne skupine preučujejo različne nabore SNP-jev, od katerih ni še noben v rutinski klinični uporabi (26, 27, 28). Načelno velja, da večji nabor SNP-jev omogoča natančnejšo oceno ogroženosti. Ker posamezni SNP-ji različno prispevajo k ogroženosti, lahko tudi z manjšim naborom izbranih SNP-jev ugotovimo velik delež informacije, ki jo prispevajo PRS-ji z večjimi nabori (29).

PRS in ocena ogroženosti v slovenski populaciji

Na Onkološkem inštitutu smo izvedli študijo, da bi ovrednotili pomen PRS-ja, izračunanega na podlagi pojavljanja 18 SNP-jev, povezanih z višjo ogroženostjo z RD (PRS18), za oceno ogroženosti z RD v starostni skupini od 40 do 50 let. PRS smo vključili v napovedni model ogroženosti S-IBIS in preverili uporabnost razširjenega modela za oceno ogroženosti z RD v preiskovani skupini žensk (30).

V raziskavo smo vključili 502 pacientki, ki so bile zaradi RD obravnavane na Onkološkem inštitutu med letoma 2014 in 2018 in ki so zbolele v starosti med 40 in 49 let. Z vprašalnikom smo pridobili podatke o osebni in družinski anamnezi, iz vzorca periferne krvi pa smo izolirali DNA in izvedli genotipizacijo 18 SNP, povezanih z višjo ogroženostjo za RD. Za kontrolno skupino smo uporabili 250 kontrolnih vzorcev DNA zdravih žensk, starejših od 50 let.

AUC za PRS18 je bila 0,613 (95 % interval zaupanja (CI): 0,570–0,657). Glede na izračunano 10-letno ogroženost z RD s programom S-IBIS brez podatka o PRS18 je bilo 83,3 % preiskovank ocenjenih za

nadpovprečno ogrožene, občutljivost ocene preiskovank ob dodatku PRS pa je bila nižja (80,7 %).

Kljub nižji občutljivosti pa je vključitev PRS18 v izračun S-IBIS izboljšala diskriminacijo modela in razširila porazdelitev preiskovank po razredih ogroženosti.

Zanimiva ugotovitev je bila tudi ta, da je ocena vsakega SNP kot napovednika RD pokazala, da je 5 SNP-jev značilno bolj pripomoglo k napovedi ogroženosti. Izračunali smo PRS na osnovi izbranih SNP-jev (PRS5) in še ustrezno vrednost AUC, ki je za PRS5 bila 0,611 (95 % CI 0,568–0,654), torej primerljiva z AUC za PRS18.

Klinična uporabnost PRS

Rezultati pred kratkim objavljenih angleških študij so potrdili, da bi bila uporaba PRS-jev za presejanje splošne populacije stroškovno neučinkovita in bi lahko celo privedla k podcenjevanju ogroženosti za razvoj raka (31, 32).

Zanimivejša in koristnejša pa bi bila vključitev PRS-jev v oceno ogroženosti za izbrane skupine žensk, npr. pri posameznicah z znanimi patološkimi variantami v genih, povezanih z rakom dojk, sploh v primeru srednje visoke ogroženosti. Dodatek PRS k oceni ogroženosti pri nosilkah mutacij v genih *CHEK2* in *ATM* namreč olajša prepoznavo posameznic z doživljenjsko ogroženostjo z RD, nižjo od 20 % (33). Dodatna stratifikacija nosilk po razredih ogroženosti pa omogoča ustreznejšo prilagoditev preventivnih ukrepov in bolj ali manj intenzivno sledenje. Ameriške smernice za obravnavo nosilk patogenih variant *CHEK2* gena tako zaenkrat spodbujajo klinične študije za oceno personalizirane ocene ogroženosti z vključenim PRS (34).

Zaključek

Stratifikacija tveganja ob vključitvi poligenских točkovnikov ogroženosti je natančnejša kot samo uporaba drugih znanih dejavnikov ogroženosti, vendar bi bilo presejanje populacije z razširjenimi modeli ogroženosti stroškovno neučinkovito in bi lahko privedlo do podcenjevanja ogroženosti. PRS bi lahko bil predvsem koristen pri natančnejši stratifikaciji ogroženosti pri nosilkah patogenih variant v genih, povezanih z znano višjo ogroženostjo z RD, potrebne pa so dodatne klinične študije na tem področju.

Literatura

1. Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet* 2000; 26(4):411–4.
2. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73(3):643–51.
3. Roberts E, Howell S, Evans DG. Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction. *The Breast* 2023 Feb; 67:71–7.
4. Torabi Dalivandan S et al. Risks and Function of Breast Cancer Susceptibility Alleles. *Cancers* 2021.
5. Norrgard K. Genetic variation and disease: GWAS. *Nature Education* 2008; 1(1):87.
6. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 426, 789–796 (2003). Dostopno na: <https://doi.org/10.1038/nature02168>
7. The Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Turnbull C, Ahmed S, Morrison J, Pernet D, Renwick A, in sod. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2010 Jun; 42(6):504–7.

8. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, Beesley J, Hui S, Kar S, in sod. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017 Oct 23; 551(7678):92–4.
9. Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, Couch FJ. Common Genetic Variation and Breast Cancer Risk – Past, Present, and Future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018 Apr; 27(4):380–94.
10. Visscher PM, et al. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet* 2012; 90(1): 7–24.
11. Kapoor NS, Curcio LD, Blakemore CA, Bremner AK, McFarland RE, West JG, in sod. Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic BRCA1/2 Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited BRCA1/2 Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015 Oct; 22(10):3282–8.
12. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining »mutation« and »polymorphism« in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics* 2015 Jul 15; 8:37. doi: 10.1186/s12920-015-0115-z. PMID: 26173390; PMCID: PMC4502642
13. Skol AD, Sasaki MM, Onel K. The genetics of breast cancer risk in the post-genome era: thoughts on study design to move past BRCA and towards clinical relevance. *Breast Cancer Res* 2016; 18(1):99.
14. Collins A, Politopoulos I. The genetics of breast cancer: risk factors for disease. *Appl Clin Genet* 2011; 4:11–9.
15. Park MS, Weissman SM, Postula KJV, Williams CS, Mauer CB, O'Neill SM. Utilization of breast cancer risk prediction models by cancer genetic counselors in clinical practice predominantly in the United States. *J Genet Couns* 2021 Dec; 30(6):1737–1747. doi: 10.1002/jgc4.1442. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34076301
16. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004 Apr 15; 23(7):1111–30.
17. Evans DG, Howell A. Can the breast screening appointment be used to provide risk assessment and prevention advice? *Breast Cancer Res [Internet]* december 2015. [citirano 6. januar 2019]; 17(1). Dostopno na: <http://>

breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-015-0595-y

18. Zadnik V, Krajc M. Development and implementation of personalised breast cancer risk evaluation tool for Slovenian population. *Onkologija*, december 2018; XXII(2):6–10. doi:10.25670/oi2018-016on
19. Evans DGR, Warwick J, Astley SM, Stavrinou P, Sahin S, Ingham S, in sod. Assessing Individual Breast Cancer Risk within the U.K. National Health Service Breast Screening Program: A New Paradigm for Cancer Prevention. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2012 Jul 1; 5(7):943–51.
20. Mealiffe ME, Stokowski RP, Rhees BK, Prentice RL, Pettinger M, Hinds DA. Assessment of Clinical Validity of a Breast Cancer Risk Model Combining Genetic and Clinical Information. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2010 Nov 3; 102(21):1618–27.
21. Mavaddat N, Pharoah PDP, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, et al. Prediction of Breast Cancer Risk Based on Profiling With Common Genetic Variants. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet] maj 2015 May [citirano 6. januar 2019]; 107(5). Dostopno na: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv036>
22. Roberts E, Van Veen EM, Byers H, Barnett-Griness O, Gronich N, Lejbkowitz F, et al. Breast cancer polygenic risk scores derived in White European populations are not calibrated for women of Ashkenazi Jewish descent. *Genet Med* 2023 Sep; 25(9):100846.
23. Evans DG, Veen EM, Byers H, Roberts E, Howell A, Howell SJ, et al. The importance of ethnicity: Are breast cancer polygenic risk scores ready for women who are not of White European origin? *Int J Cancer* 2022 Jan; 150(1):73–9.
24. Chatterjee N, Shi J, Garcia-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet* 2016; 17(7): 392–406.
25. Dite GS, MacInnis RJ, Bickerstaffe A, Dowty JG, Allman R, Apicella C, in sod. Breast Cancer Risk Prediction Using Clinical Models and 77 Independent Risk-Associated SNPs for Women Aged Under 50 Years: Australian Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016 Feb 1; 25(2):359–65.

26. Evans DG, Brentnall A, Byers H, Harkness E, Stavrinou P, Howell A; FH-risk study Group; Newman WG, Cuzick J. The impact of a panel of 18 SNPs on breast cancer risk in women attending a UK familial screening clinic: a case-control study. *J Med Genet* 2017 Feb; 54(2):111-113. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104125. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27794048
27. Lakeman IMM, Hilbers FS, Rodríguez-Girondo M, Lee A, Vreeswijk MPG, Hollestelle A, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, Olah E, Vasen HFA, van Asperen CJ, Devilee P. Addition of a 161-SNP polygenic risk score to family history-based risk prediction: impact on clinical management in non-*BRCA1/2* breast cancer families. *J Med Genet* 2019 Sep; 56(9):581-589. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106072 Epub 2019 Jun 11. PMID: 31186341.
28. Lakeman IMM, Rodríguez-Girondo M, Lee A, Ruiter R, Stricker BH, Wijnant SRA, Kavousi M, Antoniou AC, Schmidt MK, Uitterlinden AG, van Rooij J, Devilee P. Validation of the BOADICEA model and a 313-variant polygenic risk score for breast cancer risk prediction in a Dutch prospective cohort. *Genet Med* 2020 Nov; 22(11):1803-1811. doi: 10.1038/s41436-020-0884-4 Epub 2020 Jul 6. PMID: 32624571; PMCID: PMC7605432.
29. Brentnall AR, Evans DG, Cuzick J. Distribution of breast cancer risk from SNPs and classical risk factors in women of routine screening age in the UK. *Br J Cancer* 2014 Feb 4; 110(3):827-8. doi: 10.1038/bjc.2013.747 Epub 2014 Jan 21. PMID: 24448363; PMCID: PMC3915120.
30. Oblak T, Škerl P, Narang BJ, Blagus R, Krajc M, Novaković S, Žgajnar J. Breast cancer risk prediction using Tyrer-Cuzick algorithm with an 18-SNPs polygenic risk score in a European population with below-average breast cancer incidence. *The Breast* 72 (2023) 103590
31. Huntley C, Torr B, Sud A, Houlston RS, Hingorani AD, Jones ME, Turnbull C. The impact of risk stratification by polygenic risk and age on breast cancer screening in women aged 40–49 years: a modelling study. *Lancet* 2023 Nov; 402 Suppl 1:S54. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02103-7 PMID: 37997097.
32. Vassy JL, Brunette CA, Lebo MS, MacIsaac K, Yi T, Danowski ME, Alexander NVJ, Cardellino MP, Christensen KD, Gala M, Green RC, Harris E, Jones NE, Kerman BJ, Kraft P, Kulkarni P, Lewis ACE, Lubitz SA, Natarajan

- P, Antwi AA. The GenoVA study: Equitable implementation of a pragmatic randomized trial of polygenic-risk scoring in primary care. *Am J Hum Genet* 2023 Nov 2; 110(11):1841-1852. doi: 10.1016/j.ajhg.2023.10.001 PMID: 37922883; PMCID: PMC10645559.
33. Gao C, Polley EC, Hart SN, Huang H, Hu C, Gnanaolivu R, Lilyquist J, Boddicker NJ, Na J, Ambrosone CB, Auer PL, Bernstein L, Burnside ES, Eliassen AH, Gaudet MM, Haiman C, Hunter DJ, Jacobs EJ, John EM, Lindström S, Ma H, Neuhausen SL, Newcomb PA, O'Brien KM, Olson JE, Ong IM, Patel AV, Palmer JR, Sandler DP, Tamimi R, Taylor JA, Teras LR, Trentham-Dietz A, Vachon CM, Weinberg CR, Yao S, Weitzel JN, Goldgar DE, Domchek SM, Nathanson KL, Couch FJ, Kraft P. Risk of Breast Cancer Among Carriers of Pathogenic Variants in Breast Cancer Predisposition Genes Varies by Polygenic Risk Score. *J Clin Oncol* 2021 Aug 10; 39(23):2564-2573. doi: 10.1200/JCO.20.01992 Epub 2021 Jun 8. PMID: 34101481; PMCID: PMC8330969.
 34. Hanson H, Astiazaran-Symonds E, Amendola LM, Balmaña J, Foulkes WD, James P, Klugman S, Ngeow J, Schmutzler R, Voian N, Wick MJ, Pal T, Tischkowitz M, Stewart DR; ACMG Professional Practices and Guidelines Committee. Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2023 Oct; 25(10):100870. doi: 10.1016/j.gim.2023.100870 Epub 2023 Jul 25. PMID: 37490054; PMCID: PMC10623578.

SPREMLJANJE/PRESEJANJE IN PREVENTIVNE OPERACIJE BOLJ OGROŽENIH Z RAKOM DOJK

doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.
Simona Hotujec, mag. menedž. kak.
doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med.

Povzetek

Ženske s povečano ogroženostjo z rakom dojk lahko intenzivno spremljamo z ali brez kemoprevencije ali pa jim ponudimo preventivno mastektomijo (angl. *risk-reducing mastectomy* – RRM). Najbolj občutljiva slikovna preiskava za odkrivanje malignih sprememb v dojkah je magnetnoresonančna (MR), ki jo kombiniramo z mamografijo. Na ta način odkrijemo manjše tumorje in zmanjšamo umrljivost za rakom dojk za okrog 50 %. Z RRM zmanjšamo ogroženost z rakom dojk za 95 % in odkrijemo okrog 5 % okultnih rakov pri skrbno presejani populaciji. Poznamo različne vrste mastektomij in rekonstrukcij. O vseh možnostih se z žensko natančno pogovorimo, saj je dobro razumevanje pričakovanih izidov ključno pri sprejemanju odločitev.

Intenzivno spremljanje bolj ogroženih žensk

Ženski, pri kateri smo odkrili povečano ogroženost z rakom dojk, ponudimo tri možnosti – intenzivno spremljanje s kliničnim pregledom in slikovnimi preiskavami, kemoprevencijo z zdravili, ki zmanjšajo ogroženost z rakom dojk, in preventivno mastektomijo (angl. *risk-reducing mastectomy* – RRM). O vseh treh možnostih se z žensko izčrpno pogovorimo.

Največ žensk se odloči za intenzivno spremljanje s kliničnim pregledom in slikovnimi preiskavami. Najbolj občutljiva slikovna preiskava za odkrivanje malignih sprememb v dojkah je magnetnoresonančna (MR), ki ima po podatkih iz literature občutljivost 74–94 %. Občutljivost mamografije je 9–33 %, a je edina slikovna preiskava, ki zanesljivo prikaže mikrokalcinacije, zato jo opravljamo v kombinaciji z MR.

Pri posameznicah z visoko ogroženostjo z rakom dojk (več kot štirikrat povišana ogroženost; nosilke patogenih različic genov *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* in drugih) opravimo klinični pregled vsake pol leta s pričetkom pri 25. letih, z MR pričnemo prav tako pri 25. letih, z mamografijo pa pri 30. letih starosti. Kombinacija MR in mamografije ima občutljivost 95 %, velika večina rakov (75–85 %) je ob odkritju manjših od 2 cm in z negativnimi pazdušnimi bezgavkami. S takšnim spremljanjem zmanjšamo umrljivost za 55 %. Zdravljenje ob morebitnem odkritju raka pa je kljub zgodnejšemu odkritju bolezni intenzivno in največkrat vključuje tudi sistemsko zdravljenje s kemoterapijo. Odločitev o sistemskem zdravljenju je namreč odvisna predvsem od bioloških značilnosti raka in ne toliko od velikosti tumorja in statusa pazdušnih bezgavk. Warner in sodelavci so v raziskavi 489 žensk, obravnavanih med leti 1997 in 2011, ugotovili, da je verjetnost smrti zaradi raka dojk pri tistih, ki se samo intenzivno spremljajo, 1,9 % v 20 letih.

Pri ženskah z zmerno povečano ogroženostjo z rakom dojk (dvakrat do štirikrat povečana ogroženost; nosilke patogenih različic genov *ATM*, *CHECK2* in drugih) prav tako kombiniramo MR in mamografijo, vendar z obema preiskavama pričnemo kasneje kot pri ženskah z visoko ogroženostjo (z MR navadno pričnemo pri 35., z mamografijo pa pri 40. letih starosti). Pri ženskah z neznano ogroženostjo z rakom dojk (ne testirane z obremenilno družinsko anamnezo, ženske s patogeno različico neznanega pomena, ne informativne negativne) s slikovnimi preiskavami pričnemo 10 let prej kot je zbolel najmlajši sorodnik.

Moški z odkrito patogeno različico gena *BRCA1* ali *BRCA2* so bolj ogroženi za pojav predvsem raka dojk in prostate. Njim ponudimo redno spremljanje s kliničnim pregledom in merjenjem PSA enkrat letno.

Posameznike s povečano genetsko ogroženostjo za raka dojk spremljamo v t. i. CBD-GEN ambulantni Onkološkega inštituta. V letu 2022 je to ambulantno vsaj enkrat obiskalo 822 oseb (nekateri se spremljajo dvakrat letno). Od tega je bilo 694 (84 %) žensk in 128 (16 %) moških. Mediana starost je bila 48 let (razpon od 22 do 89 let). 738 (90 %) posameznikov je imelo pozitiven genetski test, 47 (6 %) negativnega, medtem ko jih 37 (4 %) ni bilo testiranih. Največ posameznikov (393; 48 %) je imelo patogeno različico gena *BRCA1*, sledili so posamezniki s patogeno različico gena *BRCA2* (245; 30 %), *CHEK2* (33; 4 %), *ATM* (30; 4 %), *PALB2* (16; 2 %), *NF1* (8; 1 %), *CDH1* (6; 1 %) in drugimi patogenimi različicami genov (15; 2 %; *BARD1*, *STK11*, *BRIP1*, *RAD51D*, *RAD51C*, *MSH2*, *NTHL1*, *PTEN*).

Kemopreventiva raka dojk

Med intenzivnim spremljanjem lahko ženski ponudimo t. i. kemoprevencijo, torej zdravila, ki zmanjšajo ogroženost z rakom dojk. Najbolj raziskano zdravilo v ta namen je tamoksifen v dozi 20 mg dnevno. Raziskave so pokazale, da zniža ogroženost za kontralateralni rak dojk pri nosilkah gena *BRCA1* in *BRCA2* za 45–60 %. Obetaven je tudi t. i. »Babytam« (tamoksifen v dozi 5 mg dnevno), ki zniža ogroženost z rakom dojk pri ženskah z LCIS (*lobular carcinoma in situ*), DCIS (*ductal carcinoma in situ*), ADH (*atypical ductal hyperplasia*) za okrog 50 % in ima zelo malo stranskih učinkov. Raziskuje se tudi denosumab in druga zdravila, a so podatki zaenkrat še zelo skopi.

Preventivna mastektomija

Najbolj radikalna možnost, za katero se lahko ženska z visoko ogroženostjo odloči, je RRM, ki za 95 % zmanjša ogroženost z rakom dojk. Rezidualna ogroženost z rakom dojk je po RRM 1–2 %, kar je bistveno manj kot ogroženost splošne populacije (okrog 10 %). V populacijah, ki so skrbno spremljane z MR in mamografijo, najdemo približno 5 % okultnih rakov v odstranjenih dojkah. Umrljivost za rakom dojk pri posameznicah, ki so se odločile za tak poseg, je nizka (okrog 1 %). Za RRM se po podatkih iz literature odloči 5–50 % posameznic, na Onkološkem inštitutu Ljubljana pa je bilo med letoma 1999 in 2019 takih posameznic 25 %.

Poznamo tri vrste mastektomij – enostavna mastektomija, mastektomija z ohranitvijo kože in mastektomija z ohranitvijo kolobarja in bradavice. Slednji omogočata izvedbo takojšnje rekonstrukcije

dojke, ki jo lahko opravimo s telesu lastnim tkivom (največkrat odvzetim iz trebuha) ali z vsadkom. Oba tipa rekonstrukcije imata prednosti in slabosti. Pri rekonstrukciji s telesom lastnim tkivom zamenjamo podobno s podobnim (tkivo dojke s tkivom trebuha), zato ponuja bolj naraven izgled in obenem omogoča zmanjšanje maščobnega tkiva na trebuhu, potrebnih je manj operacij in zagotavlja boljše dolgoročne rezultate. Slabost takšne rekonstrukcije sta daljša operacija in okrevanje ter možnost zapletov na odvzemnem mestu. Po drugi strani pa je rekonstrukcija z vsadkom enostavnejša, traja manj časa, hitreje je tudi okrevanje. Izbor tipa rekonstrukcije torej zavisi od različni potreb, želja, spremljajočih bolezni in stanj ter telesnih danosti ženske. V zadnjem času se največkrat poslužujemo mastektomije z ohranitvijo kolobarja in bradavice, saj omogoča najboljši estetski rezultat. Kljub temu, da pustimo nekaj žleznega tkiva za prsno bradavico in kolobarjem, pa se je izkazalo, da je rakov po takšni mastektomiji zelo malo. Ker je metoda relativno nova in zato srednji čas spremljanja relativno kratek, moramo za dokončno potrditev varnosti počakati še nekaj let. Na Onkološkem inštitutu se za takojšnjo rekonstrukcijo po RRM odloči več kot 95 % žensk.

Najprimernejši čas za RRM je z vidika vpliva na preživetje med 25. in 30. letom starosti, vendar se v tej starosti ženske redko odločijo za tak poseg. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana je bila med letoma 1999 in 2019 srednja vrednost starosti ob opravljeni RRM 38,3 let.

Vsaka izmed možnosti ima torej svoje prednosti in slabosti. Ženska mora biti seznanjena z vsemi dejstvi, saj je dobro razumevanje pričakovanih izidov ključno pri sprejemanju odločitev.

Literatura

1. Al-Hilli MM, Batur P, Hurley K, Al-Hilli Z, Coombs D, Schwarz G, et al. Comprehensive Care of Women With Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancer. *Mayo Clin Proc.* 2023; 98(4): 597–609.
2. Chiarelli AM, Blackmore KM, Muradali D, Done SJ, Majpruz V, Weerasinghe A, et al. Performance Measures of Magnetic Resonance Imaging Plus Mammography in the High Risk Ontario Breast Screening Program. *J Natl Cancer Inst.* 2020; 112(2): 136–44.
3. Lowry KP, Geuzinge HA, Stout NK, Alagoz O, Hampton J, Kerlikowske K, et al. Breast Cancer Screening Strategies for Women With ATM, CHEK2, and PALB2 Pathogenic Variants: A Comparative Modeling Analysis. *JAMA Oncol.* 2022; 8(4): 587–96.
4. Warner E, Zhu S, Plewes DB, Hill K, Ramsay EA, Causer PA, et al. Breast Cancer Mortality among Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation in a Magnetic Resonance Imaging Plus Mammography Screening Program. *Cancers.* 2020; 12,3479.
5. Metcalfe K, Huzarski T, Gronwald J, Kotsopoulos J, Kim R, Moller P, et al. Risk-reducing mastectomy and breast cancer mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 pathogenic variant: an international analysis. *Br J Cancer.* In press 2024.
6. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. 2018; 4(4): CD002748.
7. 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): 1422–42.
8. Ložar T, Žgajnar J, Perhavec A, Blatnik A, Novaković S, Krajc M. Trends and timin gof risk-reducing mastectomy uptake in unaffected BRCA1 and BRCA2 carriers in Slovenia. *EJSO.* 2021; 47: 1900–6.

LYNCH SINDROM IN POLIPOZE: KIRURŠKI POGLED ORGANIZACIJE PREVENTIVE

doc. dr. Gregor Norčič, dr. med.

Povzetek

Manjši delež primerov raka debelega črevesa in danke (RDČD) je posledica dednih genetskih sindromov, od katerih sta najpomembnejša sindrom Lynch (LS) in familiarna polipoza (FAP). V prispevku je na primerih teh dveh dednih sindromov prikazana vloga in pomen preventivnih pregledov in profilaktičnih operacij na debelem črevesu v klinični obravnavi bolnikov. Zaradi velike verjetnosti nastanka raka je profilaktična operacija nesporno indicirana v primeru FAP. Glede na precej manjšo verjetnost za nastanek raka, pa profilaktična operacija pri bolnikih z LS ni indicirana, na mestu je zgolj razmislek o radikalnejši operaciji pri tistih nosilcih LS, ki so za RDČD že zboleli.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo UKC Ljubljana
Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani
E-naslov: gregor.norcic@kclj.si

Uvod

Približno 5–10 % rakov debelega črevesa in danke (RDČD) nastane zaradi zarodne genetske okvare, ki jo običajno posameznik podeduje od enega od staršev (1). Ti raki se praviloma pojavljajo 10–20 let prej, kot se običajno pojavljajo v splošni populaciji. V primerih dednih genetskih okvar praviloma opazamo tudi pozitivno družinsko anamnezo RDČD in rakov, ki se lahko pojavljajo v sklopu določenega dednega sindroma, posamezniki pa lahko zbolevajo tudi za več raki (sinhrono ali metahrono). V primeru, da genetska okvara nastane na novo, ali pa gre za avtosomno recesivno dedovanje (pri določenih dednih polipozah), je družinska anamneza za raka ali polipozo debelega črevesa običajno negativna. Poznamo več dednih sindromov, ki jih povezujemo z večjo ogroženostjo z RDČD. V grobem jih delimo na nepolipozne (na primer dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke – sindrom Lynch) in polipozne dedne sindrome (na primer familiarna polipoza – FAP, sindrom Peutz – Jeghers) (2).

Preventivni ukrepi so načelno namenjeni preprečitvi razvoja določenega bolezenskega stanja. Med preventivne ukrepe sodi izogibanje rizičnim dejavnikom, če so ti eksogeni. Obstaja tudi medikamentozna preventiva, ki ima na področju rakastih bolezni omejeno vlogo. Znano je na primer, da naj bi uživanje acetilsalicilne kisline zmanjšalo verjetnost nastanka RDČD (3, 4). V primeru endogenih patoloških dejavnikov, kot je podedovana genetska okvara, ki z veliko verjetnostjo vodi do nastanka raka na določenem organu, pa se postavlja vprašanje o morebitni preventivni odstranitvi ogroženega organa pred nastankom raka. Vloga takšne kirurške preventive v klinični praksi je v nadaljevanju predstavljena na primeru dveh najpogostejših genetskih predispozicij za nastanek RDČD, to je sindromu Lynch (LS) in familiarni polipozi (FAP).

Sindrom Lynch

Sindrom Lynch (LS) je genetska predispozicija za nastanek RDČD in drugih rakastih bolezni, ki je povezana z zarodnimi patogenimi različicami v MMR (angl. »mismatch repair«) genih (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) in genu *EPCAM*. Deduje se avtosomno dominantno in se v splošni populaciji pojavlja s pogostnostjo približno 1/440 ali celo več. Nosilci zarodnih patogenih različic v MMR genih so lahko visoko ogroženi (do ~60 %), da zbolijo za rakom debelega črevesa in danke, rakom telesa maternice, rakom jajčnikov ter še nekaterimi drugimi rakavimi boleznimi, kot so rak želodca, trebušne slinavke, sečevoda in ledvičnega meha, tankega črevesa, žolčnih vodov in možganski tumorji (3). Posamezniki z LS praviloma za rakavimi boleznimi zbole vajo mlajši kot drugi bolniki in pogosto razvijejo več rakavih bolezni, povezanih z omenjenim sindromom. Več kot 90 % rakov, ki se pojavijo v sklopu LS, ima nepravilno delovanje mehanizma popravljanje neujemanja baznih parov (angl. »MMR deficient« oz. dMMR). Taki tumorji imajo visoko izraženo mikrosatelitno nestabilnost (angl. »MSI-high« oz. MSI-H) in/ali imajo imunohistokemično ugotovljeno izgubo izražanja vsaj ene izmed MMR beljakovin. LS je najpogostejši dedni vzrok za nastanek RDČD (prisoten pri 2–5 % vseh bolnikov) in raka telesa maternice (2–3 % vseh bolnic) ter drugi najpogostejši sindrom, povezan z dednimi oblikami raka jajčnikov, takoj za sindromom dednega raka dojk in jajčnikov. V preteklosti so LS imenovali tudi dedni nepolipozni rak debelega črevesa (angl. »Hereditary nonpolyposis colorectal cancer« – HNPCC), saj pri bolnikih praviloma ni zaznati izrazito povečanega števila polipov. Pri LS se tumorji pogosteje pojavljajo v desnem delu debelega črevesa, bolniki pa lahko razvijejo več sinhronih ali metahronih RDČD. Za LS je značilna nepopolna penetranca (ne zbolijo vsi nosilci genetske okvare) in raznolika ekspresivnost, saj člani iste družine zbole vajo za različnimi rakavimi boleznimi in v različnih starosti (2).

Bolnike z LS v praksi najpogosteje srečujemo v okviru dveh kliničnih scenarijev. Večinoma še vedno sindrom potrdimo pri bolniku, ki ga že zdravimo zaradi ugotovljenega RDČD in smo na LS posumili zaradi mikrosatelitne nestabilnosti tumorja in/ali pozitivne družinske anamneze. Redkeje pa sindrom ugotovimo pri še zdravem nosilcu mutacije po genskem testiranju zaradi pozitivne družinske anamneze, ugotovljene pri epidemiološki analizi družine v okviru kliničnega genskega svetovanja.

Pri bolnikih z dokazanim LS, ki še niso zboleli za RDČD, so indicirani preventivni pregledi. Najpomembnejša je kolonoskopija, ki jo je potrebno opravljati po 20. letu starosti na eno do dve leti, ženske pa usmerimo še na posvet h ginekologu zaradi preventivnih pregledov rodil. Skladno s smernicami bolnikom priporočamo tudi gastroskopije in druge preglede, odvisno od vrste genetske okvare in družinske anamneze rakavih bolezni, saj se priporočila za spremljanje pri nosilcih okvar v različnih MMR genih med seboj nekoliko razlikujejo (1, 3, 5). Preventivne oziroma profilaktične operacije debelega črevesa pri posameznikih z dokazanim LS, ki niso zboleli za RDČD, trenutno ne priporoča nobeno strokovno združenje (1–7). Verjetnost nastanka raka pri posamezniku namreč ne odtehta tveganja operacije. Profilaktična operacija pride v poštev le v redkih specifičnih kliničnih okoliščinah, ko bolnik ni pripravljen na opravljanje rednih kolonoskopskih kontrol ali so te tehnično zelo zahtevne oziroma obstaja družinska anamneza agresivnih primerov RDČD v zgodnji starosti ali pa je prisoten izrazit subjektiven strah pred nastankom RDČD. Tudi v takih primerih pa so po opravljeni totalni kolektomiji potrebne redne endoskopske kontrole danke (6).

Pri bolnikih z RDČD in dokazanim LS se priporočena obravnava nekoliko razlikuje glede na lokacijo raka na debelem črevesu ali v

danki. Pri bolnikih z rakom debelega črevesa (RDČ) je zaradi povečane verjetnosti metahronnega RDČ potrebno individualno pretehtati prednosti in slabosti totalne kolektomije v primerjavi z onkološko segmentno kolektomijo (7). Pri tehtanju med onkološko segmentno resekcijo in totalno kolektomijo si lahko pomagamo tudi s klinično sliko, družinsko anamnezo in vrsto patogene različice (PR), ki je pri pacientu vzrok LS (5, 6). Za nosilce PR *MLH1* in *MSH2*, ki imajo opravljeno segmentno resekcijo, obstaja do 43 % kumulativno življenjsko tveganje za metahroni RDČ. To tveganje je lahko nižje za nosilce PR v genu *MSH6*. Podatkov za nosilce PR v genu *PMS2* je malo, vendar niso poročali opaznega povečanja tveganja za metahroni RDČ, zato se pri njih priporoča segmentna kolektomija, čeprav priporočilo ni podprto z dokazi. Pri bolnikih z LS in rakom danke je praviloma indicirana zgolj onkološka proktokolektomija. Slabši funkcionalni rezultat zdravljenja po proktokolektomiji namreč v večini primerov ne pretehta nad koristjo zaradi zmanjšanja tveganja za nastanek metahronnega RDČD. Odločanje glede obsega resekcije je zato individualno glede na funkcijo analnega sfinktra in pričakovano potrebo po obsevanju medenice. Ameriška delovna skupina za RDČD (U. S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer) na primer priporoča manj obsežno operacijo pri bolnikih, starih nad 60 let in tistih z disfunkcijo analnega sfinktra (2).

Tabela 1: Ogroženosti za raka glede na genetsko okvaro pri sindromu Lynch (2)

Raki iz spektra sindroma Lynch	<i>MLH1</i>		<i>MSH2 in EPCAM</i>		<i>MSH6</i>		<i>PMS2</i>	
	ogroženost (%)	leta ob diagnozi	ogroženost (%)	leta ob diagnozi	ogroženost (%)	leta ob diagnozi	ogroženost (%)	leta ob diagnozi
debelo črevo/danka	46-61	44	33-52	44	10-44	42-69	9-20	61-66
telo maternice	34-54	49	21-57	48	16-49	54	13-26	50
želodec	5-7	52	0,2-9	52	1-8	NP	NP	NP
jajčniki	4-20	46	8-38	43	1-13	46	≤ 3	51-59
biliarni trakt	3	50	≤ 1,7	57	≤ 1	NP	0,2-1	NP
urinarni trakt	0,2-5	60	2-28	54-61	0,7-5,5	65-69	≤ 3,7	NP
tanko črevo	0,4-11	47	1-10	48	1-4	54	0.2	NP
pankreas	6	NP	≤ 1,6	NP	1,5	NP	≤ 1,6	NP
možgani	≤ 1,7	NP	2,5-7,7	NP	≤ 1,8	43-54	≤ 1	40

Familiarna polipoza

Klasična familiarna polipoza (FAP) in atenuirana oblika FAP (AFAP) sta avtosomno dominantna dedna sindroma, ki nastaneta zaradi mutacij v genu *APC*. Pri večini gre za podedovano obliko, približno 20–30 % primerov je posledica na novo (de novo) nastalih PR v genu *APC*, nekaj primerov familiarne polipoze pa je mogoče pripisati somatskemu mozaicizmu. Sindromu FAP/AFAP pripisujemo približno 1 % vseh primerov RDČD. Posamezniki s FAP imajo povečano življenjsko ogroženost tudi z drugimi vrstami raka, vključno

z duodenalnim/periapularnim rakom (1–10 %), rakom ščitnice (1,2–12 %), rakom želodca (0,1–7,1 %) in hepatoblastomom (0,4–2,5 %, običajno do starosti 5 let) (3). Intraabdominalni dezmoidni tumorji, ki so povezani s FAP, se pogosteje pojavljajo pri bolnikih s PR gena *APC*, ki se nahajajo za kodonom 1444. Mediani čas do razvoja dezmoidnih tumorjev po abdominalni operaciji je 28,8 do 36 mesecev, približno 25 % pa se jih razvije pri posameznikih brez predhodnega kirurškega posega (2).

V praksi diagnozo klasične oblike FAP večinoma postavimo že klinično z ugotovitvijo številnih adenomatoznih polipov v debelem črevesu in danki. Posamezniki s FAP lahko razvijejo polipe v zgodnji adolescenci, do odrasle dobe pa se jih v poteku debelega črevesa in danke lahko pojavi več sto do tisoč. V kolikor ne opravimo preventivne/profilaktične operacije (tj. odstranitve debelega črevesa in danke) je doživljenjsko tveganje za RDČD pri posameznikih s FAP blizu 100 %, z mediano starostjo ob diagnozi pri 39. letih. Za AFAP je značilen kasnejši pojav bolezni in manjše kumulativno število adenomov, kot velja za klasični FAP. Običajno pri pacientih z AFAP najdemo od 10 do manj kot 100 polipov. Adenomov, povezanih z AFAP, je običajno več v desnem delu debelega črevesa. Če se ne izvajajo polipektomije ali preventivni kirurški poseg, bodo imeli bolniki z AFAP postavljeno diagnozo RDČD od 10 do 20 let kasneje v primerjavi z bolniki s klasičnim FAP. Verjetnost za RDČD se pri teh posameznikih do starosti 80 let približa 70 %. Ogroženost z drugimi tumorji je podobna kot pri bolnikih s klasičnim FAP (2).

Glede na izrazito klinično sliko in pogosto družinsko anamnezo večinoma diagnozo FAP/AFAP uspemo potrditi z genskim testiranjem pred nastankom RDČD. Genetsko testiranje je pomembno za diferencialno diagnozo in razlikovanje z drugimi etiologijami adenomatozne polipoze ter za načrtovanje presejalnih pregledov in

profilaktičnih operacij za rake izven prebavne cevi ter za kaskadno testiranje krvnih sorodnikov. Genetsko testiranje pri ogroženih otrocih je smiselno opraviti najpozneje do starosti 10–15 let, saj je takrat priporočljiv začetek nadzora polipov s kolonoskopijami. Genetsko testiranje za AFAP pri ogroženih posameznikih se lahko opravi v poznih najstniških letih, torej takrat, ko bi tudi pričeli s preventivnimi kolonoskopijami (2).

Pri bolnikih s FAP so indicirani preventivni pregledi, od katerih so najpomembnejše redne kolonoskopije, ki jih izvajamo na vsakih 12 mesecev, z začetkom pri 10.–15. letu starosti. Na podlagi družinske anamneze je mogoče razmisliti o zgodnejšem začetku presejanja, prav tako je priporočljivo razmisliti o zgodnejši preventivni kolonoskopiji, kadar imajo otroci že simptome, ki bi lahko nakazovali večje število polipov (npr. krvavitev, anemija, trdovratna driska). Pri bolnikih z AFAP je spremljanje s kolonoskopijami odvisno od bolnikove starosti in obremenjenosti z adenomi. Pri tistih z majhno obremenitvijo z adenomi (opredeljena kot < 20 adenomov, vsi < 1 cm v premeru in noben z napredovalo histologijo) jih lahko redno odstranjujemo endoskopsko na 1–2 leti. Zelo pomemben del nadzora pri bolnikih s FAP ali AFAP se nanaša na zgornji del gastrointestinalnega trakta, vse do ampule Vateri. Adenomatозна polipoza dvanajstnika se razvije pri več kot 90 % bolnikov s FAP, rak dvanajstnika pa se pojavi pri okoli 10 % bolnikov, starih več kot 40 let. Svetuje se endoskopsko spremljanje na 3–5 let, s pričetkom med 20–25 leti oziroma prej, odvisno od družinske anamneze in števila najdenih polipov (1, 2).

Upošteva se izrazito veliko verjetnost za nastanek RDČD je pri bolnikih s FAP indicirana profilaktična operacija (4, 7). Najprimernejši termin profilaktične operacije je potrebno določiti individualno. Pri večini bolnikov se za profilaktično operacijo odločimo po zaključku

pubertete (7). Načelno jo priporočamo ob pojavu polipoze ali kasneje, odvisno od resnosti družinskega fenotipa in genotipa, obsega polipoze pri diagnozi in individualnih okoliščin bolnika. Taki posegi naj bi se izvajali v specializiranih kirurških ustanovah. Pri mlajših od 18 let, brez hude polipoze in brez družinske anamneze zgodnjega raka ali neugodnega genotipa je potreben individualiziran pristop pri odločitvi o času profilaktične operacije. Če je operacija odložena, potem je priporočljiva letna kolonoskopija do operacije (3, 6).

Glede najprimernejše vrste profilaktične operacije se pri bolnikih s FAP/AFAP načelno odločamo med proktokolektomijo z ilealnim rezervoarjem (IPAA, »ileal pouch-anal anastomosis«) in totalno kolektomijo z ileorektalno anastomozo (IRA). Tako glede najprimernejšega časa operacije kakor glede obsega resekcije se odločamo individualno. Pri AFAP večinoma pride v poštev totalna kolektomija z IRA, pri FAP pa proktokolektomija z IPAA. Potrebo po proktektomiji praviloma določa prizadetost rektuma s polipi (število, velikost, displazija). Glavni dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri izbiri operacije pri FAP in AFAP, sta osebni in družinski fenotip ter genotip vključno z bremenom rektalnih polipov (tj. porazdelitev in število), že predhodno postavljena diagnoza RDČD ter morebitne druge zdravstvene okoliščine (1–7).

Bolnikom s FAP z ohranjeno danko po totalni kolektomiji z IRA je treba omogočiti endoskopski pregled danke vsakih 6–12 mesecev oz. glede na obremenitev s polipi. Po totalni kolektomiji z ileorektalno anastomozo je kumulativno življenjsko tveganje za nastanek raka danke od 10 % do 30 % v primerjavi z manj kot 1–3 % po proktokolektomiji, čeprav te ocene temeljijo na starejših študijah, ki so bile izvedene pred novjšimi praksami izbire pacientov za totalno kolektomijo in ileorektalno anastomozo (2).

Zaključek

Najpomembnejši genetski predispoziciji za nastanek RDČD sta LS in FAP. Diagnozo v obeh primerih postavimo z ustreznim genetskim testiranjem, čeprav je v primeru FAP zelo značilna in za nadaljnjo obravnavo pomembna tudi klinična manifestacija. Pri LS verjetnost za nastanek RDČD ni tako velika, da bi opravičevala preventivno operacijo debelega črevesa in/ali danke, priporočene so zgolj redne endoskopske kontrole. V primeru nastanka RDČD in dokazanem LS je zaradi večje verjetnosti metahronih rakov na mestu razmislek o razširjeni resekciji debelega črevesa (totalna kolektomija) v primeru nastanka tumorja na debelem črevesu, v primeru tumorja na danki pa je na mestu zgolj proktotomija. Pri FAP je verjetnost za nastanek RDČD skoraj 100 % zato se v večini primerov priporoča preventivna odstranitev debelega črevesa in danke (proktokolektomija z IPAA), v primeru manjše prizadetosti danke oziroma v primeru AFAP pa je upravičena totalna kolektomija z IRA. Tudi po profilaktični odstranitvi debelega črevesa in danke pa so potrebni redni kontrolni pregledi zaradi nevarnosti nastanka raka na drugih organih.

Literatura

1. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020; 69(3): 411–44.
2. Krajc M, Blatnik A, Strojnik K, Norčič G. Dedni rak debelega črevesa in preventivna kolektomija (zakaj in kdaj). Kirurgija prebavil: zbornik predavanj: jubilejni simpozij 50 let; Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana. 2023: 17–26.

3. Hampel H, Kalady MF, Pearlman R, Stanich PP. Hereditary Colorectal Cancer. *Hematology/oncology clinics of North America* 2022; 36(3): 429-47.
4. McCarthy RL, Copson E, Tapper W, Bolton H, Mirnezami AH, O'Neill JR, et al. Risk-reducing surgery for individuals with cancer-predisposing germline pathogenic variants and no personal cancer history: a review of current UK guidelines. *British journal of cancer* 2023; 129(3): 383-92.
5. Cunningham LA, Gasior A, Kalady MF. Management of Colorectal Cancer in Hereditary Syndromes. *Surgical oncology clinics of North America* 2022; 31(2): 307-19.
6. Aoun RJN, Kalady MF. The importance of genetics for timing and extent of surgery in inherited colorectal cancer syndromes. *Surgical oncology* 2022; 43: 101765.
7. Kelm M, Wiegering A, Germer CT, Flemming S. [Surgical strategies for hereditary colorectal cancer]. *Chirurgie (Heidelberg, Germany)* 2023; 94(5): 412-6.

PREGLED IN POMEN ODKRIVANJA REDKIH DEDNIH SINDROMOV ZA RAKA

Personalizirana preventiva raka

asist. dr. Ana Blatnik, dr. med.

Povzetek

Za rakave bolezni je značilna nenadzorovana rast ter delitev celic. Gre za posledico sprememb v dednem zapisu, ki so v večini primerov pridobljene, t. i. somatske, pri manjšem deležu pacientov pa se rak razvije kot posledica zarodnih patogenih različic, povezanih z dedno predispozicijo za razvoj bolezni. Nekatere predispozicije za razvoj raka so v populaciji razmeroma pogoste, poseben izziv pa predstavljajo tisti sindromi raka, ki so v splošni populaciji redki. Pacienti s temi sindromi dostikrat niso deležni ustreznih zdravstvenih oskrb zaradi pomanjkanja specializiranih centrov, kjer bi kompleksne diagnostične in terapevtske postopke opravljali izkušeni strokovnjaki. V okviru Oddelka za onkološko klinično genetiko Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) je bilo do sedaj obravnavanih približno 350 oseb z diagnozo katerega izmed redkih dednih predispozicij za razvoj tumorjev/raka. Večini omenjenih pacientov smo na OIL v sodelovanju s strokovnjaki drugih zdravstvenih ustanov po Sloveniji lahko ponudili možnost

Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana

preventivnega spremljanja in ukrepov za zgodnje odkrivanja in preprečevanja raka. Tovrstna obravnava poteka v okviru več-disciplinarnih timov in v skladu s priporočili evropske referenčne mreže za paciente s sindromi genetske predispozicije za razvoj tumorjev, ERN GENTURIS. Ta je namenjena vsem pacientom v Evropi z znano dedno nagnjenostjo k razvoju tumorjev/raka, predvsem pa tistim z redkimi dednimi sindromi. Cilj ERN GENTURIS je z integriranimi dejavnostmi na področju zdravstvene nege, smernic, izobraževanja in raziskav izboljšati zaznavanje, genetsko diagnostiko, preprečevanje in zdravljenje raka.

Uvod

Izraz *rak* danes uporabljamo za večje število različnih bolezni, ki jim je skupna nenadzorovana rast ter delitev celic. Te bolezni so pri vseh pacientih posledica škodljivih sprememb v dednem zapisu. V večini primerov gre za posledico pridobljenih, na tumor omejenih t. i. somatskih različic. Pri manjšem deležu onkoloških pacientov se rak razvije kot posledica zarodnih patogenih različic, ki so prisotne v vseh celicah telesa, vključno s spolnimi, pogosto so podedovane in povezane z dedno predispozicijo za razvoj bolezni. V večini omejenih primerov gre za različice v genih, ki kodirajo za beljakovine s t. i. tumor supresorsko vlogo in uravnavajo celično rast in delitev ali pa so komponente različnih celičnih mehanizmov, ki popravljajo napake v DNK. Ocenjujemo, da je delež dedno pogojenih oblik raka približno 5–10 %, skoraj 80 % vseh nosilcev teh dednih predispozicij pa trenutno nima pravilno postavljene diagnoze in se ne zaveda svoje močno povečane ogroženosti za razvoj raka, ki lahko dosmrtno dosega tudi 100 %. S tem je pri njih zamujena priložnost za oblikovanje ustreznega, povečani ogroženosti prilagojenega preventivnega

programa pregledov/posegov za zgodnje odkrivanje in preprečevanje raka. Obenem posamezniki, ki zaradi neprepoznane dedne nagnjenosti zbolijo za rakom, pogosto nimajo možnosti tarčnega sistemskega zdravljenja, ki bi jim sicer pripadalo ob upoštevanju njihovega genetskega statusa. Za dedne predispozicije za razvoj tumorjev/raka je sicer značilno, da nosilci vzročnih genetskih okvar z rakom praviloma zbole vajo mlajši in večkrat, kot to velja za druge paciente, obenem pa pogosteje poročajo o večjem številu rakov v družini. Kompleksno in ponavljajoče se onkološko zdravljenje, sploh pri mlajših, je dostikrat povezano s škodljivimi stranskimi učinki pa tudi z dolgoročnimi posledicami in s tem povezano izgubo najaktivnejših let življenja. Ker težav pacientov z dedno obliko raka pogosto ni možno ustrezno razrešiti v okviru standardne onkološke obravnave, potrebujejo dostop do specializiranih centrov, kjer jim lahko ponudimo usmerjeno preventivno spremljanje, zgodnje odkrivanje in posamezniku prilagojeno zdravljenje.

Dedne predispozicije za razvoj raka

Nekatere dedne predispozicije za razvoj raka so v populaciji razmeroma pogoste, kot je npr. dedni sindrom raka dojke in jajčnikov ali najpogostejša dedna predispozicija za razvoj raka debelega črevesa, sindrom Lynch. Prav poseben izziv pa predstavljajo tisti sindromi raka, ki so v splošni populaciji redki in jih zato prištevamo med redke bolezni. V Evropski uniji sicer velja definicija redke bolezni kot stanja, ki prizadene manj kot 50 na 100.000 oziroma 1 na 2000 prebivalcev. Danes poznamo več kot 6000 različnih redkih bolezni, 72 % jih je genetskega izvora. Zaradi težav pri prepoznavanju redkih bolezni 70 % pacientov na pravilno postavljeno diagnozo čaka več kot leto dni, povprečna doba do postavljene diagnoze pa je kar pet

let. Ob upoštevanju pogosto pomanjkljive oskrbe, ki so je pacienti deležni, in dejstva, da za veliko večino redkih bolezni trenutno nimamo učinkovitega zdravljenja, tako ne preseneča, da je po podatkih združenja EURORDIS simptomov depresije med temi pacienti trikrat več kot v splošni populaciji. Nekatere izmed redkih dednih predispozicij za razvoj raka so klinično zelo prepoznavne in zanje usmerjeno genetsko testiranje opravljamo že leta. Tako imamo danes v teh primerih na voljo z dokazi podprte programe preventivnih ukrepov, ki podaljšajo pričakovano življenjsko dobo pacientov. Kot primer lahko navedemo sindrom von Hippel-Lindau ali multiplo endokrino neoplazijo tipa 2. Kljub temu pacienti včasih niso deležni ustrezne zdravstvene oskrbe, saj sploh v manjših populacijah primanjkuje specializiranih centrov, kjer bi kompleksne diagnostične in terapevtske postopke opravljali izkušeni strokovnjaki. Ko gre za dedne sindrome, ki jih poznamo šele krajši čas ali pa so v populaciji izjemno redki, imamo praviloma na voljo zelo malo podatkov tako o vrstah raka, ki so z njimi povezani, kot o mehanizmih njihovega razvoja. Pomanjkanje podatkov o mehanizmu nastanka raka pri nosilcih med drugim pomeni, da jim ne moremo ponuditi smiselnega tarčnega sistemskega zdravljenja. Dostikrat primanjkuje tudi kliničnih podatkov, npr. o starosti, v kateri pacienti zbole vajo, o poteku njihovih bolezni ter o odzivnosti na onkološko zdravljenje. Programi spremljanja, ki jih predlagamo pacientom, so tako dostikrat bolj plod izkušenj in konsenza strokovnjakov s področja kot seznam z dokazi podprtih in preverjeno učinkovitih ukrepov.

Obravnava pacientov z redkimi dednimi sindromi raka

Po podatkih Državnega registra testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom, je bilo v okviru Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL) do sedaj obravnavanih približno 350 oseb s potrjeno diagnozo katerega izmed redkih dednih predispozicij za razvoj tumorjev/raka. Gre za zelo raznoliko skupino pacientov, ki vključuje tako tiste z boleznimi, kot je nevrofibromatoza tipa 1, ki se v populaciji pojavlja s pogostnostjo približno 1 na 3000 do 1 na 2000, kot tiste z izjemno redkimi dednimi predispozicijami za razvoj raka, kot sta npr. sindrom Bloom ali z *MSH3* povezana polipoza debelega črevesa. Večini omenjenih pacientov smo na OIL v sodelovanju s strokovnjaki drugih zdravstvenih ustanov po Sloveniji lahko ponudili možnost preventivnega spremljanja in ukrepov za zgodnje odkrivanja in preprečevanja raka. Tovrstna obravnava poteka v okviru večdisciplinarnih timov in v skladu s priporočili evropske referenčne mreže za paciente s sindromi genetske predispozicije za razvoj tumorjev. V letu 2017 je bilo namreč vzpostavljenih 24 virtualnih mrež, tj. evropskih referenčnih mrež (ERN) z namenom izboljšanja kakovosti obravnave pacientov z redkimi in/ali kompleksnimi boleznimi v Evropi. Evropska referenčna mreža za paciente s sindromi genetske predispozicije za razvoj tumorjev, ERN GENTURIS (genetic tumour risk syndromes), je namenjena vsem pacientom v Evropi z znano dedno nagnjenostjo k razvoju tumorjev/raka, predvsem pa tistim z redkimi dednimi sindromi. Cilj te mreže je z integriranimi dejavnostmi na področju zdravstvene nege, smernic, izobraževanja in raziskav izboljšati zaznavanje, genetsko diagnostiko, preprečevanje in zdravljenje raka. Trenutno združuje 52 centrov na področju dednega raka iz 17 evropskih držav, ki so polnopravne članice, in 6 evropskih držav, ki so pridružene članice. OIL je v omenjeno mrežo vključen od ustanovitve leta 2017.

Na ERN GENTURIS se lahko zdravnik, ki obravnava pacienta z dednim rakom, obrne s kakršnim koli vprašanjem, povezanim s potjo zdravstvene oskrbe, kar vključuje identifikacijo, diagnostiko, zdravljenje in obvladovanje ogroženosti. Zdravnik lahko mnenje glede primerne ukrepanja pridobi od posameznega lokalnega ali mednarodnega strokovnjaka ERN ali od večdisciplinarnega tima strokovnjakov ERN GENTURIS, ki se srečuje virtualno vsaka dva tedna. Mreža v sodelovanju z združenji, kot sta ESHG (European Society of Human Genetics) ter ESMO (European Society for Medical Oncology), redno, tj. vsaki dve leti, organizira tečaje na temo dednih oblik raka. Obenem dvakrat mesečno organizira izobraževanja, ki so prosto dostopna na spletni strani mreže. Do sedaj je izdala lastne klinične smernice za obravnavo pacientov z diagnozo sindroma Li-Fraumeni (nosilcev patogenih različic v genu *TP53*), diagnozo s *PTEN* povezane predispozicije za razvoj tumorjev, diagnozo nevrofibromatoze tipa 1 in diagnozo švanomatoze ter sodelovala pri pripravi oziroma podprla implementacijo številnih drugih smernic. Trenutno ERN GENTURIS pripravlja evropski register pacientov z dedno obliko raka, ki bo zajemal standardiziran minimalni nabor podatkov o genotipu in fenotipu, zajet po mednarodnih klasifikacijah in ontologiji. V okviru omenjene mreže potekajo številni raziskovalni projekti, v katere so se že vključili tudi slovenski pacienti.

Zaključek

Vsak ukrep, ki prispeva k preprečevanju raka, manjši zbolewnosti ali boljšemu preživetju v populaciji dedno ogroženih, je velikega zdravstvenega, socialnega in finančnega pomena tako za paciente in njihove družine kot za javni zdravstveni sistem in s tem širšo družbo. Naštete aktivnosti ERN GENTURIS so namenjene boljšemu

prepoznavanju pacientov z dednimi predispozicijami za razvoj raka ter bolj uspešnemu preprečevanju, odkrivanju in zdravljenju raka v tej populaciji.

Literatura

1. Nguengang Wakap, Stéphanie et al. *Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database*. European journal of human genetics: EJHG vol. 28,2 (2020): 165–173.
2. Spletna stran EURORDIS. Pridobljeno 08. 01. 2024 s spletne strani:<https://www.eurordis.org/who-we-are/our-vision-mission/>
3. Državni register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom. 2023. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana. Pridobljeno 15. 11. 2023 s spletne strani: <https://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena-dejavnost/skupne-zdravstvene-dejavnosti/oddelek-za-onkolosko-klinicno-genetiko>
4. Spletna stran ERN GENTURIS. Pridobljeno 08. 01. 2024 s spletne strani: <https://www.genturis.eu/l=eng/About-us/About-ERN-GENTURIS.html>
5. Vos, Janet R et al. *Boosting care and knowledge about hereditary cancer: European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes*. Familial cancer vol. 18,2 (2019): 281–284.

NEVROFIBROMATOZA TIPA 1 IN TVEGANJE RAKA DOJK TER MELANOMA

asist. Romi Cencelj-Arnež, dr. med.

asist. dr. Ana Blatnik, dr. med.

Povzetek

Nevrofibromatoza tipa 1 (NF-1) je dedna predispozicija za razvoj različnih benignih in malignih tumorjev, med drugim tumorjev ovojnice periferne živca, možganskih tumorjev, feokromocitomov/paragangliomov, gastrointestinalnih stromalnih tumorjev in raka dojk. Rak dojk se v povezavi z NF-1 pojavlja pri mlajših kot v splošni populaciji, pacientke imajo ob diagnozi višji stadij bolezni, njihova umrljivost je višja. Pacientke z NF-1 zato intenzivneje spremljamo med 30. in 50. letom starosti s polletnim kliničnim pregledom in slikovnimi preiskavami dojk. Pregled literature kaže, da se kožni melanom pri pacientih z NF-1 v primerjavi s splošno populacijo pojavlja prej, je ob diagnozi debelejši in da imajo bolniki krajše preživetje, a priporočil glede intenzivnejšega spremljanja melanocitnih lezij pri bolnikih z NF-1 še ni.

Nevrofibromatoza tipa 1

Nevrofibromatoza tipa 1 (NF-1) je dedna predispozicija za razvoj tumorjev z ocenjeno populacijsko prevalenco med 1/2000 in 1/4000. Gre za avtosomno dominantno dedno obolenje, ki je posledica zardnih patogenih različic v genu *NF1* – te so v približno polovici primerov podedovane od starša, v polovici primerov pa nastanejo na novo. Za NF-1 je značilna multiorganska prizadetost, pacienti pa se med seboj zelo razlikujejo glede na to, kakšne težave imajo in v katerem življenjskem obdobju se te izrazijo. Večina jih ima značilne kožne spremembe, tj. večje število madežev barve bele kave ter kožnih in podkožnih nevrofibromov. Pacienti z NF-1 lahko sicer razvijejo tako benigne kot maligne tumorje, njihova celokupna ogroženost za razvoj raka pa naj bi bila približno dvakrat višja kot v splošni populaciji. Med drugim so nosilci okvar gena NF1 bolj ogroženi za pojav tumorjev ovojnice perifernega živca, možganskih tumorjev, feokromocitomov/paragangliomov, gastrointestinalnih stromalnih tumorjev, raka dojke in specifične oblike levkemije. Pri njih se pogosteje izrazijo tudi določene žilne bolezni in skeletne nepravilnosti, v nekaterih primerih pa tudi nevrokognitivne motnje.

Nevrofibromatoza tipa 1 in tveganje raka dojke

Kot že omenjeno, imajo pacienti z NF-1 večje tveganje za več vrst rakov, med njimi tudi raka dojke, ki se pojavlja pri mlajših kot v splošni populaciji (1–5).

Metaanaliza in pregled literature, ki ga je opravila Suarez-Kelly s sodelavci, je zajela 286 pacientk z NF-1 in rakom dojke. Mediana starost pacientk je bila 46 let. Pacientke, ki so bile ob diagnozi mlajše od

50 let, so imele statistično značilno višji stadij bolezni v primerjavi z pacientkami, ki so bile starejše od 50 let (56 % vs. 22 % v stadiju III–IV, $p < 0.005$). Mediana starost ob smrti pacientk z NF-1 in rakom dojke je bila 48 let. Kar 64 % bolnic, umrlih za rakom dojke, je bilo mlajših od 50 let. Glede na metaanalizo je tveganje za rak dojke pri pacientkah z NF-1 v primerjavi s splošno populacijo petkrat večje, pacientke imajo ob diagnozi višji stadij bolezni, njihova umrljivost je višja (2). V primerjavi s splošno populacijo so ti tumorji agresivnejši – hormonsko neodvisni in s pomnoženim HER-2 statusom (4, 6).

Glede na priporočila ERN GENTURIS (evropske referenčne mreže za paciente s sindromi genetske predispozicije za razvoj tumorjev) bolnice z NF-1 intenzivneje spremljamo med 30. in 50. letom starosti s polletnim kliničnim pregledom in slikovnimi preiskavami.

Nevrofibromatoza tipa 1 in tveganje melanoma

Gen *NF-1* je tretji najpogostejši somatsko mutiran gen pri melanomu. Klinična pomembnost teh somatskih različic v NF-1 še ni povsem pojasnjena. Pregled literature o melanocitnih lezijah in njihovi povezavi z NF-1, ki jo je opravil Meyer s sodelavci, pokaže, da se kožni melanom pri pacientih z NF-1 v primerjavi s splošno populacijo pojavlja prej (49,1 vs. 58,6 let, $p = 0.0012$), je ob diagnozi debelejši (debelina po Breslowu 3,7 vs. 1,2 mm, $p = 0.006$) in imajo bolniki krajše preživetje (12,9 vs. 34,2 meseca). Od vseh melanomov pri bolnikih z NF-1 je melanom očesa prisoten pri 15 %, v splošni populaciji pa le pri 1,5 % (7).

Priporočil glede bolj intenzivnejšega spremljanja melanocitnih lezij pri bolnikih z NF-1 še ni.

Literatura:

1. Landry JP, Schertz KL, Chiang YJ, Bhalla AD, Yi M, Keung EZ, Scally CP, Feig BW, Hunt KK, Roland CL, Guadagnolo A, Bishop AJ, Lazar AJ, Slo-pis JM, McCutcheon IE, Torres KE. Comparison of Cancer Prevalence in Patients with Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population From 1985 to 2020. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1; 4(3): e210945. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0945. PMID: 33734413; PMCID: PMC7974640.
2. Suarez-Kelly LP, Yu L, Kline D, Schneider EB, Agnese DM, Carson WE. Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019 Mar 25; 17: 12. doi: 10.1186/s13053-019-0110-z. PMID: 30962859; PMCID: PMC6434896.
3. Seminog OO, Goldacre MJ. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *Br J Cancer* 2015 Apr 28; 112(9): 1546-8. doi: 10.1038/bjc.2015.78. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25742481; PMCID: PMC4453683.
4. Evans DGR, Kallionpää RA, Clementi M, Trevisson E, Mautner VF, Howell SJ, Lewis L, Zehou O, Peltonen S, Brunello A, Harkness EF, Wolkenstein P, Peltonen J. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five Country cohort study. *Genet Med*. 2020 Feb; 22(2): 398-406. doi: 10.1038/s41436-019-0651-6. Epub 2019 Sep 9. Erratum in: *Genet Med*. 2019 Oct 8; PMID: 31495828; PMCID: PMC7000349.
5. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Leppävirta J, Ylä-Outinen H, Riccardi VM, Pukkala E, Pitkaniemi J, Peltonen S, Peltonen J. Distinctive Cancer Associations in Patients with Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 10; 34(17): 1978-86. doi: 10.1200/JCO.2015.65.3576. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26926675.
6. Yap YS, Munusamy P, Lim C, Chan CHT, Prawira A, Loke SY, Lim SH, Ong KW, Yong WS, Ng SBH, Tan IBH, Callen DF, Lim JCT, Thihe AA, Tan PH, Lee ASG. Breast cancer in women with neurofibromatosis type 1 (NF1): a comprehensive case series with molecular insights into its aggressive

- phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Oct; 171(3): 719–735. doi: 10.1007/s10549-018-4851-6. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29926297.
7. Meyer SN, Simmons E, Studer AC, Rauen KA, Kiuru M. Melanocytic neoplasms in neurofibromatosis type 1: a systematic review. *Melanoma Res.* 2023 Dec 1; 33(6): 437–446. doi: 10.1097/CMR.0000000000000912. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37578532; PMCID: PMC10615867.

UPORABA MODELA METRO MAPPING PRI LI-FRAUMENIJEVEM SINDROMU

doc. dr. Barbara Perić, dr. med.*[§]

Nina Boc, dr. med.**

Povzetek

Sindrom Li Fraumeni je redka oblika dednega tveganja za razvoj različnih rakov. Najpogosteje se patogena različica gena *TP53* deduje avtosomno dominantno. Zarodne patogene različice gena pri nosilcih zvečajo tveganje za pojav kostnega sarkoma, sarkomov mehkih tkiv, raka dojke, tumorjev centralnega živčevja, limfomov/levkemije in raka nadledvičnice pred 45. letom starosti. Sindrom potrdimo z genskim testiranjem, nosilce patogene različice gena *TP53* pa vključimo v program genskega svetovanja in presejanja. V sklopu presejalnega programa zdravim osebam z visokim tveganjem za pojav tumorjev svetujemo ustrezne kontrolne preglede in slikovno diagnostiko. Soočanje s sindromom in predlaganim presejanjem posameznika in svojce postavlja pred veliko zahtevnih odločitev. Personaliziran pristop s pomočjo novih orodij bi lahko osebam z Li Fraumeni, njihovim svojcem in klinikom olajšal načrtovanje, upravljanje in razumevanje poti oskrbe. V prispevku je predstavljen Li Farumeni sindrom in možnost personalizirane rabe modela Metro Mapping.

* Oddelek za onkološko kirurgijo, Onkološki inštitut Ljubljana

** Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

§ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod

Frederick Li in Joseph Fraumeni sta značilnosti sindroma Li Fraumeni opisala leta 1969, zarodne mutacije gena *TP53* pa so bile pri osebah s sindromom prvič opisane leta 1990. Gen nosi zapis za beljakovino p53, ki v celici deluje kot varuh genskega zapisa. Pri osebah s patogeno različico gena je funkcija p53 okrnjena, to pa vpliva na popravilne mehanizme dednega materiala, apoptozo in celični metabolizem. Somatska sprememba gena in beljakovine je ena od prvih dogodkov, ki vodijo v nastanek tumorske celice številnih rakov. Somatske spremembe se, za razliko od zarodnih, ne prenašajo na potomce.

V družinah z zarodno patogeno različico *TP53* lahko odkrijemo številne bolnike z raznolikimi raki, kot so sarkomi mehkih tkiv, kostni sarkomi, rak nadledvičnice, maligni tumorji centralnega živčevja, rak dojk. Bolniki lahko zbolijo že v zgodnjih otroških letih, najpogosteje pa pred 45. letom starosti. Bolnice z rakom dojk pogosto zbolijo pred 31. letom starosti, kar je bolj zgodaj celo v primerjavi z drugimi znanimi sindromi, ki povečajo tveganje raka dojk. Prav zato nosilce patogenih različic gena najpogosteje odkrijemo med otroci z rakom in med mladimi ženskami z rakom dojk. Družinska anamneza nam pri tem sindromu ni vedno v pomoč, saj mladi bolniki in bolnice pogosto ne navajajo sorodnikov z rakom.

Omenjeni najpogosteje odkriti raki in družinska anamneza raka so bili v preteklosti poimenovani Chompret kriteriji prepoznavne sindroma Li Fraumeni. Z leti pa je postalo jasno, da se sindrom lahko izrazi mnogo bolj raznoliko, kot so sprva domnevali, zato je morda bolj smiselna raba poimenovanja sindrom z zarodno obliko *TP53* povezanih rakov (*angl.* heritable *TP53*-related cancer (*hTP53rc*) syndrome).

Pri nosilcih patogene različice gena se ta izrazi v 80 odstotkih do 70. leta starosti. Različni raki se pri nosilcih pojavljajo v določenih življenjskih obdobjih. Za otroško in zgodnje najstniško obdobje so značilni rak nadledvičnice, rabdomiosarkom in meduloblastom centralnega živčevja. Nekoliko starejši najstniki in odrasli zbolijo pogosteje za kostnimi sarkomi, sarkomi mehkih tkiv, rakom dojk, levkemijo, glioblastomom, kolorektalnim in pljučnim rakom. Po 50. letu starosti sta najpogostejša rak trebušne slinavke in prostate. Chompret kriteriji so se zato posodobili.

Prav tako je bilo potrebno posodobiti način določanja patogene variante *TP53*. Sodoben način določanja patogenih različic genov pri posameznikih z visokim tveganjem izvajamo s sekvenciranjem naslednje generacije (*angl.* next generation sequencing, NGS). To omogoča pregled nabora več genov, ki jih povezujemo z določenim rakom. Tako so bili odkriti nosilci patogene različice *TP53* tudi v primerih, ko sama diagnoza ali družinska anamneza na to nista kazali. Določanje *TP53* ponudimo tudi vsem sorodnikom nosilca patogene različice v prvem kolenu sorodstva in staršem otroka, ki ima sorodnika s potrjeno patogeno različico in diagnozo raka v otroštvu, ali pa so se v družini nosilca pojavljali raki v otroštvu.

Potrjena patogene različica *TP53* je za številne nosilce in njihove sorodnike šele prvi korak na poti obravnave.

Presejanje oseb z visokim tveganjem

Evropska referenčna mreža za osebe z redkimi dednimi sindromi z rakom GENTURIS je v zadnjem letu prenovila priporočila, namenjena nosilcem patogene različice *TP53*. Da bi osebam z visokim tveganjem raka omogočili zgodnje odkritje bolezni in pravočasno

zdravljenje, jih je smiselno po opravljenem genetskem posvetu in testiranju vključiti v ustrezen presejalni program. Ta je prilagojen starosti nosilca.

Otrokom se ponudi redne UZ preglede trebušne votline, kasneje v življenju temu dodamo MRI slikanje celega telesa in glave. Ženskam po 20. letu starosti poleg tega svetujemo MRI slikanje dojk, vsem odraslim pa tudi kolonoskopijo. Redno presejanje s pomočjo MRI je smiselno opravljati v ustanovah z ustrezno opremo in izkušenimi specialisti radiologije. Poleg diagnostike sočasno opravljamo tudi klinične preglede oseb.

Kot metoda slikovnega presejanje je MRI celega telesa smiseln predvsem zato, ker telesa ne obremenjujemo s kontrastnim sredstvom, ni ionizirajočega sevanja obenem pa ima preiskava dobro kontrastno resolucijo mehkih tkiv. To omogoča oceno morebitnih lokalnih tumorjev, metastatske bolezni, pa tudi oceno kostnega mozga. Ima pa MRI preiskava celega telesa brez kontrasta nekaj pomanjkljivosti: nizka specifičnost, nezmožnost ocene parenhima pljuč ali detekcija kalcinacij v malignomih so najpogostejše izpostavljene, za preiskovanje pa je zahteven predvsem čas trajanja – v povprečju 60 minut. Metoda vključuje slikanje telesa v več delih, sekvencah, nato pa se serije slik združujejo. Trenutno še ni jasnega dogovora, katere sekvence ali kombinacija sekvenc zagotavlja najvišjo diagnostično uporabnost in so časovno sprejemljive, dolžina sekvenc se namreč med proizvajalci, kot tudi med modeli MR aparatov istega proizvajalca, razlikuje.

MRI preiskave dojk in glave se nekoliko razlikujejo, saj so sicer krajše rutinske preiskave (20–30 min), opravimo pa jih z uporabo kontrastnega sredstva.

Tako klinični pregledi kot slikovna diagnostika si sledijo v 6 mesečnih presledkih. S pregledi in diagnostiko pričnemo že v otroštvu oziroma takoj, ko potrdimo prisotnost patogene različice gena.

Soočanje osebe, staršev ali sorodnikov z novico o prisotnosti patogene različice *TP53* in posledicami te najdbe je lahko stresno. Pojavijo se številna nova vprašanja, sprejeti je potrebno pomembne odločitve in ustrezno prilagoditi način življenja, ki bo omogočal sledenje priporočilom strokovnjakov. Poleg tega nekatera priporočila zahtevajo ustrezen individualen pristop, upoštevajoč želje in pričakovanja osebe, kot na primer predlog preventivne odstranitve dojke.

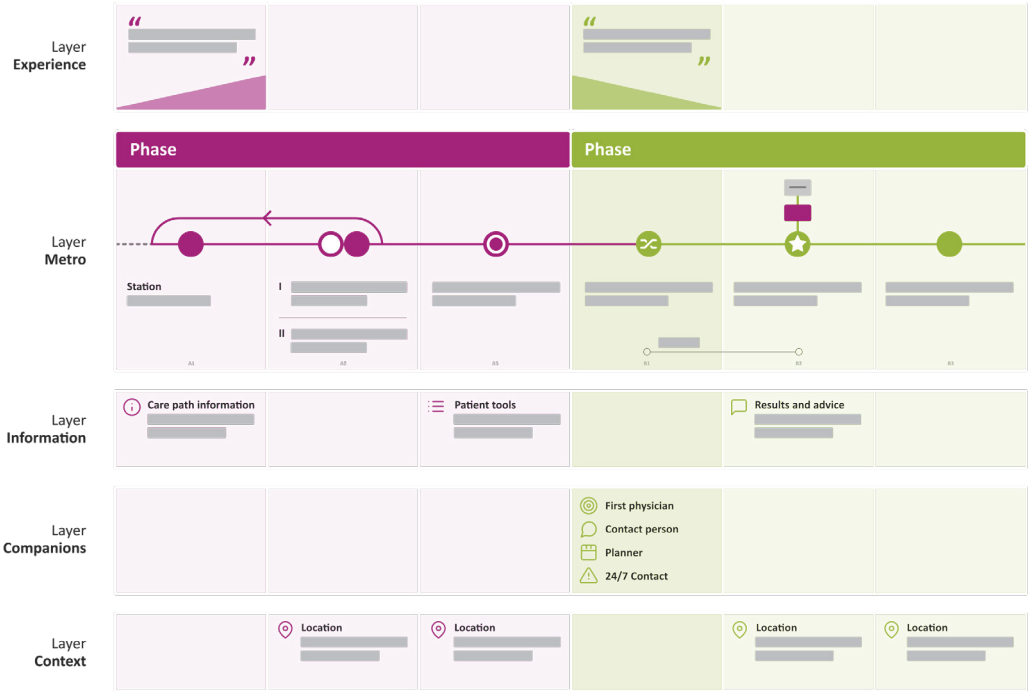
Genetsko svetovanje, ki ga izvede klinični genetik, vsebuje vse elemente individualne obravnave. Podoben pristop je smiseln tudi med presejanjem in morebitnim zdravljenjem.

Metro Mapping model je razvila nizozemska oblikovalka in bolnica z rakom dojke, ki je sprva spremljala svojega moža med obravnavo raka trebušne slinavke, nato pa se soočila še z lastno boleznijo. V času obeh zdravljenj je imela možnost kritične presoje postopkov in obravnav, obenem pa beleženja lastnih in moževih stisk in dvomov. Oblikovan personaliziran pristop naj bi bolnikom z rakom ali visoko ogroženim osebam, vključenim v presejalne programe, omogočil večjo mero individualne obravnave z vključevanjem osebnih izkušenj in možnosti odločanja ob sočasni ustrezni multidisciplinarni obravnavi.

Metro Mapping V osnovi si je oblikovalka zamislila obravnavo onkološkega bolnika kot postaje podzemne železnice, kjer ima potnik na vsaki posamezni postaji možnost odločitve, ali bo pot nadaljeval ali ne in za katero smer se bo odločil.

Podobno kot potnik se bolnik z rakom sooča s številnimi odločitvami, ki jih mora sprejeti med obiski onkologov različnih strok in drugega zdravstvenega osebja. Od določenih odločitev je lahko odvisen nadaljnji pristop obravnave v Metro Mapping shemi, prikazan kot nadaljnja pot. Vsak pristop je označen z določeno barvo, vsaka točka odločitev pa s posebnim znakom kot prikazuje Slika 1.

Slika 1: Metro Mapping shema personalizirane obravnave onkološkega bolnika



Metro Mapping omogoča prikaz petih nivojev obravnave. V prvem (angl. Layer Experience) nivoju beležimo izkušnje v času zdravljenja, v drugem (angl. Layer Metro) ključne dogodke samega zdravljenja, v tretjem nivoju (angl. Layer Information) informacije, izmenjane med bolnikom, svojci, zdravstvenimi delavci, ki so vplivale na sprejete odločitve, v četrtem nivoju (angl. Layer Companions) je prostor za beleženje udeleženih zdravstvenih delavcev in kontaktnih številk/naslovov, v petem (angl. Layer Context) pa zapisujemo okolje, v katerem zdravljenje poteka.

V posamezne nivoje dodajamo predvidene simbole ali besedilo in tako gradimo bolnikovo individualno pot oskrbe. Uporabljamo lahko prosto dostopen računalniški program ali pa natisnjeno obliko poti oskrbe. Trenutno je Metro Mapping na voljo v angleščini in nizozemščini, v kratkem bo sledila še nemščina in drugi evropski jeziki.

Namen vizualizacije poti oskrbe jo je izboljšati ne zgolj s prikazom dogajanja, temveč tudi z vključevanjem skupnega odločanja bolnika (angl. patient shared decision making) z zdravstvenim osebjem in multidisciplinarnega pristopa k zdravljenju.

Metro Mapping model sodi pod okrilje Metro Mapping Fundacije in je del projekta 4D PICTURE, ki ga financira Evropska unija iz raziskovalnega programa Obzorje (European Union's Horizon Research and Innovation Program under grant agreement N0 101057332). Tako fundacija, kot v določenem delu tudi projekt 4D PICTURE, sta namenjena izboljšanju poti oskrbe bolnikov.

Zaključek

Personalizirana pot oskrbe z vključevanjem možnosti skupnega odločanja bolnika (skupaj s svojci) in multidisciplinarna obravnava z upoštevanjem vseh vidikov bolnikovih potreb je realnost in prihodnost onkološkega zdravljenja. Ker je tveganje za pojav raka pri nosilcih patogenih različic gena *TP53* večje kot v splošni populaciji, so te osebe vključene v presejalne programe, ki se izvajajo pogosto znotraj multidisciplinarnih onkoloških ustanov. Grajenje poti oskrbe oziroma diagnostike v primeru presejanja s pomočjo Metro Mappinga bi tudi tem osebam omogočilo optimalno personalizirano multidisciplinarno obravnavo. Tako ne bi zagotovili zgolj visoko raven obravnave, temveč tudi ponudili odgovor na morebitna vprašanja, stiske in dvome oseb z visokim tveganjem in njihovih svojcev.

Literatura

1. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2020 Oct.
2. Rocca V, Blandino G, D'Antona L, Iuliano R, Di Agostino S. Li-Fraumeni Syndrome: Mutation of *TP53* Is a Biomarker of Hereditary Predisposition to Tumor: New Insights and Advances in the Treatment. *Cancers (Basel).* 2022 Jul.
3. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, Eeles RA. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res.* 2003 Oct.
4. ERN GENTURIS [spletna stran na internetu]. Nijmegen: Radboud university medical center - ERN GENTURIS; 2023 Pridobljeno 3. 1. 2024 na spletu: <https://www.genturis.eu/>

5. Metro Mapping Foundation [spletna stran]. Deventer: Metro Mapping Foundation; 2023. Pridobljeno 3. 1. 2024 na spletu:: <https://metromapping.org/>
6. Metro Mapping Foundation [spletna stran]. Deventer: Metro Mapping Foundation; 2023, Pridobljeno 3. 1. 2024 na spletu:: <https://metromapping.org/>.

PRESEJANJE ZA RAKA TREBUŠNE SLINAVKE PRI BOLJ OGROŽENIH – POMEN PRESEJANJA V VARNEM RAZISKOVALNEM OKOLJU

dr. Ksenija Strojnik, dr. med.,
spec. klinične genetike in internistične onkologije

Povzetek

Duktalni adenokarcinom trebušne slinavke je agresivna bolezen, povezana s slabo prognozo. Najpomembnejši nevarnostni dejavniki so starost, kajenje ter dedni dejavniki. Pri 4–20 % bolnikov zaznamo prisotnost zarodnih patogenih različic (PR) v genih, povezanih z dedno nagnjenostjo k razvoju rakov. V družinah z dvema ali več zbolelih krvnih sorodnikov, kjer z genetskimi testi ne ugotovimo monogenske dedne predispozicije, govorimo o družinskem raku trebušne slinavke. Raziskave do sedaj niso pokazale dobrobiti presejanja v smislu zmanjšanja zbolewnosti in/ali umrljivosti zaradi raka trebušne slinavke pri populacijskem tveganju, potekajo pa številne raziskave o možnostih presejanja oz. spremljanja tistih s povečano ogroženostjo. Glede na mednarodna priporočila lahko takim posameznikom ponudimo možnost sodelovanja v programih presejanja za zgodnje odkrivanje

E-naslov: kstrojnik@onko-i.si

rakavih ali predrakavih sprememb, in sicer v izkušenih oz. terciarnih centrih, z multidisciplinarnim pristopom, na organiziran način, po možnosti v sklopu raziskovalnih projektov ali kliničnih registrov. V Sloveniji je bila leta 2021 oblikovana Klinična pot pre-sejanja oseb z visoko ogroženostjo z rakom trebušne slinavke. Pomembna je tudi primarna preventiva z zdravim življenjskim slogom in predvsem ne kajenjem, zlasti pri tistih z družinsko obremenitvijo z rakom trebušne slinavke.

Uvod

Duktalni adenokarcinom predstavlja več kot 90 % vseh malignih tumorjev eksokrinega dela trebušne slinavke. Povprečna starost zbolelih je nad 70 let, vrh incidence pri moških je med 65. in 69. letom starosti, pri ženskah pa med 75. do 79. letom. Gre za agresivno bolezen s slabo prognozo, saj je celokupno 5-letno preživetje le med 9 in 11 %. Le 10–20 % rakov je ugotovljenih v zgodnjem oz. operabilnem stadiju, vendar se pri večini teh bolezni ponovi.

Najpomembnejši nevarnostni dejavniki so, poleg starosti, kajenje, ki mu pripisujemo do tretjino teh rakov, debelost, telesna neaktivnost, sladkorna bolezen tipa 2, pankreatogeni diabetes ob kroničnih boleznih trebušne slinavke, cistične neoplazme trebušne slinavke ter dedni dejavniki.

Dedni sindromi in rak trebušne slinavke

Glede na podatke iz literature pri 4–20 % bolnikov z duktalnim adenokarcinomom trebušne slinavke zaznamo prisotnost zarodnih PR

v genih, povezanih z dedno nagnjenostjo k razvoju rakov. Za dedne oblike je značilno, da zbolevalo mlajši kot v splošni populaciji, kajenje pa še dodatno poveča tveganje za pojav tega raka.

Najpogosteje se rak trebušne slinavke pojavlja v sklopu dednega sindroma raka dojk/jajčnikov, kjer z genetskim testiranjem iz krvi največkrat ugotovimo PR v genu *BRCA2*, redkeje v *BRCA1*. V družinah, kjer se pojavlja rak trebušne slinavke, lahko odkrijemo tudi PR v genih *ATM* in *PALB2*. Prav tako imajo lahko povečano ogroženost tudi posamezniki, ki so nosilci PR v genih, povezanih s sindromom Lynch.

Ogroženost je povečana tudi pri nekaterih sicer redkih dednih sindromih raka. Tveganje je tako občutno povečano pri nosilcih patogenih različic v *CDKN2A* genu (t. i. sindrom FAMMM oz. angl. Familial Atypical Multiple Mole Melanoma syndrome), kjer se pojavlja še kožni in/ali očesni melanom. Največjo ogroženost za razvoj raka trebušne slinavke imajo bolniki s sindromom Peutz-Jeghers, ki so nosilci PR v genu *STK11*. Rak trebušne slinavke se lahko pojavlja tudi v sklopu sindroma Li-Fraumeni (PR v genu *TP53*), za katerega je sicer bolj značilno pojavljanje karcinoma nadledvičnice, mehko-tivnih in kostnih sarkomov, možganskih tumorjev, raka dojk, praviloma v zgodnji odrasli ali otroški dobi. Povečano ogroženost z rakom trebušne slinavke imajo tudi bolniki z dednim kroničnim pankreatitisom, pri katerih ugotovimo zarodne PR v genih *PRSS1* ali *SPINK1*.

Ocene doživljenjske ogroženosti z rakom trebušne slinavke glede na vrsto genetske okvare so navedene v Tabeli 1.

V družinah z dvema ali več zbolelih krvnih sorodnikov, kjer z genetskimi testi ne ugotovimo monogenske dedne predispozicije, govorimo o družinskem raku trebušne slinavke. V takih družinah je

tveganje za zdrave krvne sorodnike lahko povečano, zlasti če so zboleli trije ali več sorodnikov ali pa je najmlajši zbolel pred 50. letom starosti. Starost zbolevanja je v takih družinah podobna kot v splošni populaciji. Kajenje še poveča tveganje in kadilci zbolijo mlajši.

Genetsko testiranje

Genetsko testiranje z metodo sekvenciranja naslednje generacije s panelom zgoraj naštetih genov ponudimo vsem bolnikom z duktalnim adenokarcinomom trebušne slinavke, saj je rezultat genetskega testa lahko pomemben za internističnega onkologa za načrtovanje sistemskega zdravljenja, pa tudi zaradi možnosti kaskadnega presejanja krvnih sorodnikov za pripravo personaliziranega programa spremljanja in morebitnih preventivnih operacij.

Napotitev na genetsko obravnavno se priporoča tudi posameznikom s pozitivno družinsko anamnezo karcinoma trebušne slinavke pri sorodniku v prvem kolenu (če testiranje pri obolelem sorodniku ni možno), ob družinski anamnezi karcinoma trebušne slinavke in drugih benignih ali malignih tumorjev, ki se pojavljajo v sklopu katerega izmed zgoraj naštetih dednih sindromov, ter ob družinski anamnezi karcinoma trebušne slinavke in kroničnega pankreatitisa.

Za načrtovanje ustreznega sistemskega zdravljenja bolnikov z rakom se vse pogosteje opravlja genetsko testiranje iz tumorskega tkiva – v kolikor je v tumorju ugotovljena genetska okvara, ki bi lahko bila zarodna in klinično pomembna za bolnika ali krvne sorodnike, se priporoča napotitev h kliničnem genetiku.

Presejanje oseb s povečano ogroženostjo z rakom trebušne slinavke

Raziskave niso pokazale dobrobiti presejanja v smislu zmanjšanja zbolewnosti in/ali umrljivosti zaradi raka trebušne slinavke pri populacijskem tveganju, zato se to zaenkrat odsvetuje. Potekajo pa številne raziskave o možnostih presejanja oz. spremljanja tistih s povečano ogroženostjo. Nekatere izmed njih kažejo na potencialno dobrobit različnih protokolov presejanja, predvsem v smislu odkrivanja prekancerov in benignih cističnih neoplazem z visokim tveganjem (kot npr. intraduktalna papilarna mucinozna neoplazija glavnega voda – IPMN), ugotavljanje bolezni v nizkem stadiju z visoko resektabilnostjo (75–90 %) primarnega tumorja ter nakazane nižje umrljivosti v primerjavi s historičnimi kontrolami. Zaenkrat še ni jasnih dokazov o učinkovitosti presejanja pri zmanjšanju umrljivosti, dolgoročno preživetje ni dobro kljub zgodnejšim stadijem ob diagnozi, ni jasnih primerjav dobrobiti v primerjavi s tveganji (kot so npr. nepotrebni diagnostični in kirurški posegi ter zapleti zaradi lažno pozitivnih izvidov presejalnih testov). Prav tako ni podatkov o stroškovni učinkovitosti (trenutne metode presejanja so drage in zapletene). Optimalni način oz. protokol presejanja še ni dorečen, večina raziskav pa uporablja letno spremljanje z endoskopskim ultrazvokom in/ali magnetno resonanco (MR) oz. magnetnoresonančno holangiopankreatografijo (MRCP). Zato je presejanje zaenkrat smiselno in priporočeno le v izkušenih oz. terciarnih centrih, z multidisciplinarnim pristopom, na organiziran način, po možnosti v sklopu raziskovalnih projektov ali kliničnih registrov. Vključevanje se priporoča le pri osebah z visoko ogroženostjo, ki so kandidati za kirurško zdravljenje, in ob njihovem informiranem soglasju (to pomeni, da smo jim na razumljiv način razložili morebitne dobrobiti, tveganja ter trenutno pomanjkanje dokazov o vplivu presejanja na zmanjšanje umrljivosti).

Posameznikom, ki imajo povečano ogroženost zaradi družinske obremenitve s to boleznijo in/ali dokazanega nosilstva dedne predispozicije, lahko glede na mednarodna priporočila ponudimo možnost sodelovanja v programih presejanja za zgodnje odkrivanja rakavih ali predrakavih sprememb. V ta namen je bila v Sloveniji leta 2021 oblikovana Klinična pot presejanja oseb z visoko ogroženostjo za razvoj raka trebušne slinavke. Klinična pot je rezultat multidisciplinarnega sodelovanja med Onkološkim inštitutom, Kliničnim oddelkom za gastroenterologijo in Kliničnim oddelkom za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana.

V skladu z omenjeno klinično potjo klinični genetik po zaključeni genetski obravnavi osebo, ki je nosilec genetske okvare, povezano s povečano ogroženostjo raka trebušne slinavke, napoti na spremljanje h gastroenterologom v UKC Ljubljana. Način presejanja z MR/MRCP s kontrastom ali z endoskopskim ultrazvokom ter priporočeni nadaljnji ukrepi ob odstopanjih so natančneje navedeni v omenjeni klinični poti. Podatki o pričetku presejanja glede na starost nosilca in glede na vrsto ugotovljene genetske okvare so prikazani v Tabeli 1.

Tabela 1. Doživljenjska ogroženost z rakom trebušne slinavke in starost ob pričetku presejanja po vrsti gena

Gen	Doživljenjska ogroženost z rakom trebušne slinavke (%)#	Pričetek presejanja pri nosilcih
<i>BRCA2</i>	5–10 %	od 50. leta dalje*, če je v družini za karcinomom eksokrinega dela trebušne slinavke zbolel ≥1 sorodnik v 1. ali 2. kolenu po isti krvni veji, kot je podedovana genetska okvara
<i>BRCA1</i>	≤ 5 %	
<i>PALB2</i>	2–5 %	
<i>ATM</i>	5–10 %	
<i>MSH2</i> <i>MLH1</i> <i>MSH6</i> <i>EPCAM</i>	< 5–10 %	
<i>TP53</i>	5 %	
<i>CDKN2A</i>	> 15 %	od 40. leta dalje*
<i>STK11</i>	> 15 %	od 30.–35. leta dalje*
<i>PRSS1, SPINK1</i>	25–44 %	le pri tistih s kroničnim pankreatitisom: od 40. leta dalje oz. 20 let po pričetku pankreatitisa

#populacijska doživljenjska ogroženost 1–2 %

*oz. 10 let prej, kot je za karcinomom eksokrinega dela trebušne slinavke zbolel najmlajši v družini

Zaključek

Raziskave niso pokazale dobrobiti presejanja v smislu zmanjšanja zbolewnosti in/ali umrljivosti zaradi raka trebušne slinavke pri populacijskem tveganju, zato se zaenkrat odsvetuje. Potekajo pa številne raziskave o možnostih presejanja oz. spremljanja tistih s povečano ogroženostjo zaradi dednih genetskih okvar in/ali pozitivne družinske anamneze tega raka. Glede na mednarodna priporočila se pri

njih, kljub omejenim dokazom o dobrobiti, priporoča presejanje oz. spremljanje, vendar le pri tistih, ki so potencialni kandidati za operacijo. Optimalen način presejanja še ni dorečen, večina protokolov predvideva letno spremljanje z endoskopskim ultrazvokom in/ali MR/MRCP. Spodbujajo se nadaljnje raziskave o doprinosu umetne inteligence ter biomarkerjev za povečanje občutljivosti presejalnih protokolov.

Presejanje oz. spremljanje je zaenkrat priporočeno le v izkušenih oz. terciarnih centrih, z multidisciplinarnim pristopom, na standardiziran način, z vključitvijo v klinične registre, ob informiranem soglasju, po možnosti v okviru kliničnih raziskav in z zbiranjem biomarkerjev. Pomembna je tudi primarna preventiva v smislu zdravega življenjskega sloga in predvsem ne kajenja, zlasti pri tistih z družinsko obremenitvijo z rakom trebušne slinavke. Raziskave so pokazale tudi jasno dobrobit opustitve kajenja, saj se približno 15 let po prenehanju kajenja ogroženost s tem rakom vrne na izhodiščno raven.

Literatura:

1. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(7): 493–502.
2. Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, V2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
3. Canto IM. Familial risk factors for pancreatic cancer and screening of high-risk patients. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Dostopno 01. 12. 2023.)
4. del Castillo CF, Jimenez RE. Epidemiology and nonfamilial risk factors for exocrine pancreatic cancer. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Dostopno 01. 12. 2023.)

5. Jesenšek V, Blatnik A, Tomažič A, Gavrić A, Štabuc B, Novaković S, Krajc M, Perić B. Klinična pot presejanja oseb z visoko ogroženostjo za razvoj raka trebušne slinavke. *Gastroenterolog* 2022; 1: 26–33.
6. Porter N, Laheru D, Lau B, He J, Zheng L, Narang A, Roberts NJ, Canto MI, Lennon AM, Goggins MG, Hruban RH, Klein AP. Risk of Pancreatic Cancer in the Long-Term Prospective Follow-Up of Familial Pancreatic Cancer Kindreds. *J Natl Cancer Inst.* 2022 Dec 8; 114(12): 1681–1688.
7. van Dongen JC, van der Geest LGM, de Meijer VE, van Santvoort HC, de Vos-Geelen J, Besselink MG, Groot Koerkamp B, Wilmink JW, van Eijck CHJ; Dutch Pancreatic Cancer Group. Age and prognosis in patients with pancreatic cancer: a population-based study. *Acta Oncol.* 2022 Mar; 61(3): 286–293.
8. Henrikson NB, Aiello Bowles EJ, Blasi PR, Morrison CC, Nguyen M, Pillarisetty VG, Lin JS. Screening for Pancreatic Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2019 Aug 6; 322(5): 445–454.
9. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, Bassi C, Carrato A, Farrell J, Fishman EK, Fockens P, Gress TM, van Hooft JE, Hruban RH, Kastrinos F, Klein A, Lennon AM, Lucas A, Park W, Rustgi A, Simeone D, Stoffel E, Vasen HFA, Cahen DL, Canto MI, Bruno M; International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020 Jan; 69(1): 7–17.
10. Partyka O, Pajewska M, Kwaśniewska D, Czerw A, Deptała A, Budzik M, Cipora E, Gąska I, Gazdowicz L, Mielnik A, Sygit K, Sygit M, Krzych-Falta E, Schneider-Matyka D, Grochans S, Cybulska AM, Drobnik J, Bandurska E, Ciećko W, Ratajczak P, Kamecka K, Marczak M, Kozłowski R. Overview of Pancreatic Cancer Epidemiology in Europe and Recommendations for Screening in High-Risk Populations. *Cancers (Basel)* 2023 Jul 15; 15(14): 3634.
11. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology* 2020 Jul; 159(1): 358–362.

12. Sawhney MS, Calderwood AH, Thosani NC, Rebbeck TR, Wani S, Canto MI, Fishman DS, Golan T, Hidalgo M, Kwon RS, Riegert-Johnson DL, Sahani DV, Stoffel EM, Vollmer CM Jr, Qumseya BJ; Prepared by: ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE. ASGE guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2022 May; 95(5): 817-826.

SLEDENJE POZNIH POSLEDIC ZDRAVLJENJA RAKA V OTROŠTVU

doc. dr. Lorna Zadavec Zaletel, dr. med.

Povzetek

Pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu, tako somatske posledice kot sekundarne maligne neoplazme (SMN), so pogoste. Eno ali več somatskih posledic v življenju doživi približno tri četrtine posameznikov, tveganje za SMN je do šestkrat večje kot pri njihovih vrstnikih. V Sloveniji spremljamo pozne posledice pri vseh, ki so preživeli raka v otroštvu v ambulantni za sledenje poznih posledic na Onkološkem inštitutu od leta 1986. Spremljanje poznih posledic, tako somatskih kot SMN, poteka v skladu z evropskimi priporočili za sledenje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu ter adolescenci in je prirojeno posamezniku glede na vrsto maligne bolezni, način zdravljenja in morebitne spremljajoče bolezni.

Zelo pomembno je čim prej odkrivanje morebitnih poznih posledic, ker tako lahko preprečimo oz. upočasnimo njihovo napredovanje in tako izboljšamo preživetje ter kakovost življenja preživelih raka.

E-naslov: lzaletel@onko-i.si

Uvod

Pojavnost raka pri otrocih v zadnjih desetletjih stalno narašča, umrljivost pa upada. V Sloveniji vsako leto zaradi raka zboli približno 70 otrok v starosti do 19 let, od tega se jih približno 60 pozdravi. Pozne posledice zdravljenja raka so neželeni učinki zdravljenja maligne bolezni, ki se pojavijo nekaj mesecev ali več let po končanem zdravljenju. Zdravljenje (operacija, obsevanje (RT), kemoterapija) namreč ne deluje le na tumorske celice, ampak lahko poškoduje tudi zdrave, zato je možna okvara različnih tkiv in organov. Pozne posledice delimo na somatske posledice, SMN in funkcionalne motnje na področju inteligence in čustvovanja. Pri otrocih so pozne posledice pogostejše kot pri odraslih, ker zdravljenje vpliva tudi na rast organizma in organov. Poleg tega njihova pogostnost z leti narašča, otroci pa po končanem zdravljenju živijo dlje in imajo več možnosti za razvoj katere od poznih posledic. Eno ali več poznih posledic na organih doživi približno 80 % preživelih raka v otroštvu.

Vrste poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu

Somatske posledice pomenijo okvaro organov/tkiv. Okvarjene so lahko žleze z notranjim izločanjem, srce, ledvici, oko, notranje uho, živčevje, mišice in kosti, pljuča, sečni mehur, prebavila, hematopoetski sistem, imunski sistem ... Stopnja okvare določenega organa je odvisna od celokupnega odmerka za organ škodljivega citostatika/agensa, od celokupnega odmerka ionizirajočega sevanja in volumna organa, ki je v obsevalnem polju, predhodne bolezni organa in drugih dejavnikov tveganja za okvaro tega organa. Podrobneje pogledimo nekatere somatske posledice.

Žleze z notranjim izločanjem so za kvarno delovanje onkološkega zdravljenja občutljive, zato so po zdravljenju raka najpogostejše okvarjene.

- Okvaro spolnih žlez (primarni hipogonadizem) lahko povzročajo citostatiki, predvsem alkilirajoči agensi, obsevalno zdravljenje (RT) in kirurgija (orhiektomija, ovariektomija). Posledica je lahko zmanjšana rodna sposobnost in tudi zmanjšano izločanje spolnih hormonov.
- Okvara ščitnice se najpogostejše kaže v obliki zmanjšanega delovanja žleze (primarna hipotiroza) in je posledica zdravljenja z RT (po RT vratu, zgornjega medpljučja) ali kirurgije (tiroidektomija). Po RT je tudi večja možnost nastanka nodozne golše in avtoimunskih bolezni ščitnice.
- Okvara hipotalamusa in hipofize je posledica poškodbe teh žlez zaradi samega tumorja ali operativnega posega in zaradi RT. Po RT so najpogostejše okvarjeni nevrosekretorni nevroni hipotalamusa, ki izločajo somatotropin. Z višanjem odmerka RT pa pride lahko tudi do pojava sekundarne/terciarne hipotiroze, hipogonadizma in/ali hipokorticisma.

Okvara srca

Številna protirakava zdravila, tako citostatiki kot biološka zdravila, lahko povzročijo okvaro srca. Najpogostejši vzrok zapletov na srcu po zdravljenju raka v otroštvu so antraciklini, ki se veliko uporabljajo pri zdravljenju otrok z rakom. Povzročajo okvaro miokarda. To lahko v obdobju nekaj let oz. desetletij po zdravljenju privede do posledične kongestivne kardiomiopatije in kongestivnega popuščanja srca. Ionizirajoče sevanje lahko povzroči tako okvaro srčne mišice s kardiomiopatijo in kongestivno srčno odpovedjo kot tudi okvaro

perikarda, bolezen srčnih zaklopk, okvaro prevodnega sistema srca in koronarno arterijsko bolezen. Srce je najpogostejše v obsevalnem polju pri RT medpljučja, ki so ga deležni predvsem bolniki z malignimi limfomi. Okvara srca je med somatskimi posledicami najpomembnejši vzrok smrti preživelih raka v otroštvu po več kot 5 letih od diagnoze primarnega raka.

Okvara ledvic

Citostatiki (Cisplatin, Karboplatin, Ifosfamid) lahko povzročijo okvaro glomerula, proksimalnega ali distalnega tubula. Tudi RT lahko povzroči pozni obsevalni nefritis, ki se kaže s proteinurijo, zmanjšano glomerulno filtracijo, arterijsko hipertenzijo, stenozo ledvične arterije ...). Ledvična funkcija se lahko poslabša tudi po odstranitvi ledvice (npr. zaradi nefroblastoma).

Okvara pljuč

Nekateri citostatiki (Bleomicin, preparati Nitrozouree (CCNU, BCNU), Ciklofosfamid, Busulfan, Metotreksat) in RT pljuč lahko povzročijo pljučno fibrozo. Posledica tega je zmanjšan volumen pljuč in zmanjšana difuzijska kapaciteta za ogljikov monoksid.

Sekundarne maligne novotvorbe (SMN)

Ena izmed najresnejših neželenih poznih posledic po zdravljenju raka pri otrocih je razvoj novih malignih novotvorb. SMN je nov rak, ki se pojavi pri posamezniku kot posledica predhodnega onkološkega zdravljenja. Običajno se pojavi več mesecev ali let po zdravljenju prvega raka. Kumulativna incidenca SMN 30 let po diagnozi primarnega raka se približuje 15 %, kar predstavlja od 3- do 6-krat

večje tveganje za preživele z rakom v primerjavi s splošno populacijo. SMN je vodilni vzrok smrti preživelih raka v otroštvu po več kot 5 letih od diagnoze primarnega raka, če izvzamemo recidiv/progres primarnega tumorja. Obsevanje (radioterapija, RT) je poglaviti povzročitelj sekundarnih rakov. Običajno povzroča vznik solidnih tumorjev, najpogosteje v obsevanem področju. Tveganje za nastanek tovrstnih tumorjev je najvišje po izpostavljenosti sevanju v mlajših letih in narašča s povečanjem doze sevanja in z daljšanjem časa sledenja. Najpogostejši SMN, ki so povezani z RT, so rak dojke, rak ščitnice, možganski tumorji in bazalnocelični karcinom kože.

Sekundarni rak dojke predstavlja velik zaplet pri preživelih raka v otroštvu. Pojavnost je največja pri bolnicah, ki so imele incidentalno obsevanje tkiva dojke v pubertetnem obdobju. Tveganje za sekundarni rak dojke pri teh bolnicah je enak tistemu pri nosilkah mutiranega BRCA1 gena.

Kumulativna incidenca raka debelega črevesa in danke do 50. leta starosti je pri preživelih raka v otroštvu, ki so imeli RT trebuha/medenice 1,4 %, kar je podobno tveganju za tega raka pri posameznikih z dvema ali več sorodniki v prvem kolenu z rakom debelega črevesa in danke.

Sekundarni raki ščitnice so posledica obsevanja, prav tako tudi možganski tumorji, ki so največkrat benigni meningeomi. Tudi bazalnocelični karcinomi kože običajno vzniknejo v predelu kože, ki je bila v obsevalnem polju. Večje tveganje za nastanek karcinoma sečnika imajo tisti, ki so imeli kemoterapijo s ciklofosamidom ali ifosfamidom oz. RT medenice.

Spremljanje poznih posledic zdravljenja

Pri vsakem, ki je preživel raka v otroštvu, ob kontrolnem pregledu v naši ambulanti vzamemo anamnezo in opravimo klinični pregled. Za nadaljnje preiskave se odločimo v skladu s priporočili za sledenje poznih posledic, ki izhajajo iz evropskih priporočil za spremljanje poznih posledic pri preživelih raka v otroštvu in adolescenci. Sledenje je prikrojeno posamezniku glede na vrsto maligne bolezni, način zdravljenja in morebitne spremljajoče bolezni.

Tako opravimo preiskave delovanja posameznih organov, ki zajemajo laboratorijske, slikovne in funkcijske preiskave, v sodelovanju z različnimi specialisti (endokrinolog, kardiolog, pulmolog ...). Pomembno je namreč, da odkrijemo morebitno zmanjšano delovanje organov preden ima posameznik zaradi tega težave. Z ustreznim zdravljenjem lahko namreč funkcijo organa izboljšamo in preprečimo napredovanje okvare.

Poleg zgodnjega odkrivanja somatskih poznih posledic je zelo pomembno tudi zgodnje odkrivanje in preprečevanje SMN. V odvisnosti od prejetega zdravljenja preživele raka v otroštvu napotimo na določene preiskave. Tako npr. dekleta, ki so imela RT medpljučja ali pazduh, po dopolnjenem 25. letu starosti (in več kot 8 let po RT) napotimo na slikovne preiskave dojk (mamografija ali MRI). Tiste, ki so imeli RT trebuha, napotimo na kolonoskopijo v petletnih razmakih (začenši z dopolnjenim 30. letom starosti in več kot 5 let po RT). Za zgodnje odkrivanje raka ščitnice lahko posameznike, ki so imeli RT vratu, napotimo na UZ vratu in po potrebi k tireologu. Pri ogroženih za raka sečnega mehurja redno opravljamo pregled sedimenta urina.

Zelo pomembno je, da preživele raka v otroštvu poučimo o pomenu zdravega načina življenja, saj lahko s tem zmanjšamo poja-

vljanje poznih posledic (npr. kardiovaskularnih zapletov, SMN ...). Vsakemu svetujemo tudi redno samopregledovanje (dojke, koža, testisi, blato ...).

Literatura

1. Byrne, J, Schmidtman, IRH, Hagberg, O et al. Impact of era of diagnosis on cause-specific late mortality among 77,423 five-year European survivors of childhood and adolescent cancer: the PanCareSurFup consortium. *Int J Cancer* 2021; 150(3): 406–419.
2. Česen, M, Reulen, R, Jazbec, J, Zaletel Zadravec, L. Trends in treatment of childhood cancer and subsequent primary neoplasm risk. *Radiology and Oncology* 2022; 56(3): 380–389.
3. Erman N, Todorovski L, Jereb B. Late somatic sequelae after treatment of childhood cancer in Slovenia. *BMC Res Notes* 2012; 5: 254. *Pediatr. Endocrinol.* 1997; 44: 489–503.
4. Feijen, EAM, Font-Gonzalez, A, Reulen, RC. et al. Late cardiac events after childhood cancer: methodological aspects of the pan-European study Pan-CareSurFup. *PloS one* 2016; 11 (9): 1–11.
5. Gregory TA et al. Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 2328–2338.
6. Hjorth, L, Haupt, R, Skinner, R, et al. Survivorship after childhood cancer : PanCare : a European Network to promote optimal long-term care. *European Journal of Cancer* 2015; 51 (10): 1203–1211.
7. Jereb, B. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Med. Pediatr Oncol* 2000; 34(4): 256–8.
8. Prestor, VV, Rakovec, P, Kozelj, M, Jereb, B. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2000; 1787(7): 527–40.

9. Sklar, C A. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. Saurabh A, Jasmine K, Rohit A. Chemotherapy-related Cardiotoxicity. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013; 7(2): 87–98.
10. Zadavec, ZL, Bratanic, N, Jereb, B. Gonadal function in patients treated for leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45(9): 1797–802.
11. Zadavec Zaletel, L, Kos, G. Screening colonoscopy according to guidelines in longterm survivors of childhood cancer : results of a population based study. *Journal of cancer survivorship* 2022; 16: 455–460.
12. Zadavec Zaletel, L, Česen, M, Jazbec, J, Kos, G, Toplak, M, Štrbac, D. Excellent results of screening for subsequent breast cancers in long-term survivors of childhood Hodgkin's lymphoma : results of a population-based study. *Frontiers in pediatrics* 2023; 11: 1–6.
13. Česen, M, Reulen, RC, Jazbec, J, Zadavec Zaletel, L. Trends in treatment of childhood cancer and subsequent primary neoplasm risk. *Radiology and oncology* 2022; 56(3): 380–389.
14. Popit, M, Zaletel, M, Žvan, B, Zaletel, LZ. Long-Term Adverse Effects of Neck Radiotherapy in Childhood on the Carotid Arteries in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *Cancers* 2023; 15(15): 3992.
15. Zadavec Zaletel, L, Popit, M, Zaletel, M. Is carotid stiffness a possible surrogate for stroke in long-term survivors of childhood cancer after neck radiotherapy? *Radiology and oncology* 2018; 52 (2): 136–142.
16. van Kalsbeek, RJ, van der Pal, HJH, Kremer, L CM et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer* 2021; 154: 316–328.
17. Reulen, RC, Frobisher, C, Winter, DL. et al. Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer. *JAMA* 2011; 305(22): 2311–2319.

SEZNAM IN NASLOVI AVTORJEV*

asist. dr. Ana Blatnik, dr. med.	Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana Zaloška 2, 1000 Ljubljana E: ablatnik@onko-i.si
Nina Boc, dr. med.	Oddelek za radiologijo Onkološki inštitut Ljubljana Zaloška 2, 1000 Ljubljana E: nboc@onko-i.si
asist. Romi Cencelj Arnež, dr. med.	Onkološki inštitut Ljubljana Zaloška 2, 1000 Ljubljana E: rcencelj@onko-i.si
Simona Hotujec, mag. menedž. kak.	Onkološki inštitut Ljubljana Zaloška 2, 1000 Ljubljana E: SHotujec@onko-i.si
Katja Jarm, dr. med.	Vzgojno-izobraževalna komisija, Zveza slovenskih društev za boj proti raku Trubarjeva 76 a, 1000 Ljubljana Register in klicni center programa DORA, Epidemiologija in register raka Onkološki inštitut Ljubljana Zaloška 2, 1000 Ljubljana T: +386 1 587 9573 E: kjarm@onko-i.si
doc. dr. sc., B, Mateja Krajc, dr. med.	Podpredsednica Zveze slovenskih društev za boj proti raku Trubarjeva 76 a, 1000 Ljubljana Oddelek za onkološko klinično genetiko, Onkološki inštitut Ljubljana Zaloška 2, 1000 Ljubljana T: +386 1 587 9649 E: mkrajc@onko-i.si

* po abecedi priimkov

doc. dr. Gregor Norčič, dr. med.	Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo UKC Ljubljana Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana T: +386 1 522 25 01 E: gregor.norcic@kclj.si
Tjaša Oblak, dr. med.	Onkološki inštitut Ljubljana Zaloška 2, 1000 Ljubljana E: toblak@onko-i.si
doc. dr. Andraž Perhavec, dr. med.	Onkološki inštitut Ljubljana Zaloška 2, 1000 Ljubljana E: aperhavec@onko-i.si
doc. dr. Barbara Perić, dr. med.	Oddelek za onkološko kirurgijo Onkološki inštitut Ljubljana Zaloška 2, 1000 Ljubljana Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana E: BPeric@onko-i.si
prim. prof. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med.	Galenia, d. o. o., ambulantna diagnostika in zdravljenje Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana Združenje zdravnikov družinske medicine Dunajska 162, 1000 Ljubljana E: danica.rotar@gmail.com
dr. Ksenija Strojnik, dr. med.	Onkološki inštitut Ljubljana Zaloška 2, 1000 Ljubljana E: kstrojnik@onko-i.si
doc. dr. Lorna Zadavec Zaletel, dr. med.	Onkološki inštitut Ljubljana Zaloška 2, 1000 Ljubljana E: LZaletel@onko-i.si

[illegible]

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

**XXXI. seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«
so finančno podprli:**

AstraZeneca UK Limited, podružnica v Sloveniji

Mediline, mešana trgovska družba, d.o.o.

Merck Sharp & Dohme, Inovativna zdravila, d.o.o.

Novartis Pharma Services Inc., podružnica v Sloveniji

Roche farmacevtska družba, d.o.o.

SIEMENS Healthcare, d.o.o.



AstraZeneca Onkologija

KORAK NAPREJ

pri zdravljenju onkoloških bolnikov

Naša ambicija je zagotoviti zdravila za vse oblike raka. Sledimo znanosti, da bi razumeli vso kompleksnost raka ter odkrili, razvili in proizvedli zdravila, ki lahko spremenijo življenja ljudi po svetu.

Dodatne informacije so na voljo pri družbi:
AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji,
Verovškova 55, 1000 Ljubljana, tel.: 01/51 35 600

Datum priprave informacije: maj 2023
SI-3080





Novartis onkologija

Soustvarjamo medicino, skupaj.

Rak dojke



Rak prostate



Kožni melanom



Krvne bolezni





know now

*what the next steps are to protect
her from **cervical cancer***

Roche Cervical Cancer Solutions

SCREEN

cobas[®]
HPV TEST

TRIAGE

CINtec[®] **PLUS**
CYTOLOGY

DIAGNOSE

CINtec[®]
HISTOLOGY

MC-SI-00486
For HCPs only

Roche farmacevtska družba d.o.o
Stegne 13G
1000 Ljubljana
www.roche.si
www.zdravjezensk.si

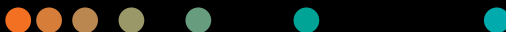
zdravjezensk.si



Natančnost diagnostičnega slikanja v onkologiji

Inovativne rešitve računalniške
tomografije omogočajo optimalno
zdravljenje

siemens-healthineers.com/ct-in-oncology



Računalniška tomografija je pomembno napredovala z inovacijami, kot so iterativne rekonstrukcije ter spektralno in perfuzijsko slikanje, ki so razširile nabor diagnostičnih orodij pri računalniški tomografiji v onkologiji.

Inovativne rešitve družbe Siemens Healthineers na področju računalniške tomografije zagotavljajo vrhunsko kakovost slik in pomembno izboljšajo natančnost diagnostičnih postopkov.

Diagnostični postopki med drugim vključujejo izključitev malignega obolenja, natančno določanje stadija bolezni in vse do zagotavljanja potrebnih informacij za najboljše načrtovanje in nadzor zdravljenja. Navedeno omogoča zagotavljanje personalizirane oskrbe, ki je prilagojena potrebam vsakega posameznega bolnika, pa naj gre za najmanjši možni odmerek sevanja za mlade bolnike ali hitro oceno pri bolečinah.



Seeking a better solution to stratify patient risk following an HPV-positive result?



Use the QIASure[®] Methylation Test.

For up-to-date licensing information and product-specific disclaimers, see the respective QIAGEN kit handbook or user manual. QIAGEN kit handbooks and user manuals are available at www.qiagen.com or can be requested from QIAGEN Technical Services or your local distributor.

Self-screen B.V. is the legal manufacturer of the QIASure Methylation Test.

Trademarks: QIAGEN[®], Sample to Insight[®], QIASure[®] (QIAGEN Group). Registered names, trademarks, etc. used in this document, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law.

PROM-22637-001 11/23 © QIAGEN 2023, all rights reserved.

Ordering www.qiagen.com/shop | Technical Support www.support.qiagen.com | Website www.qiagen.com



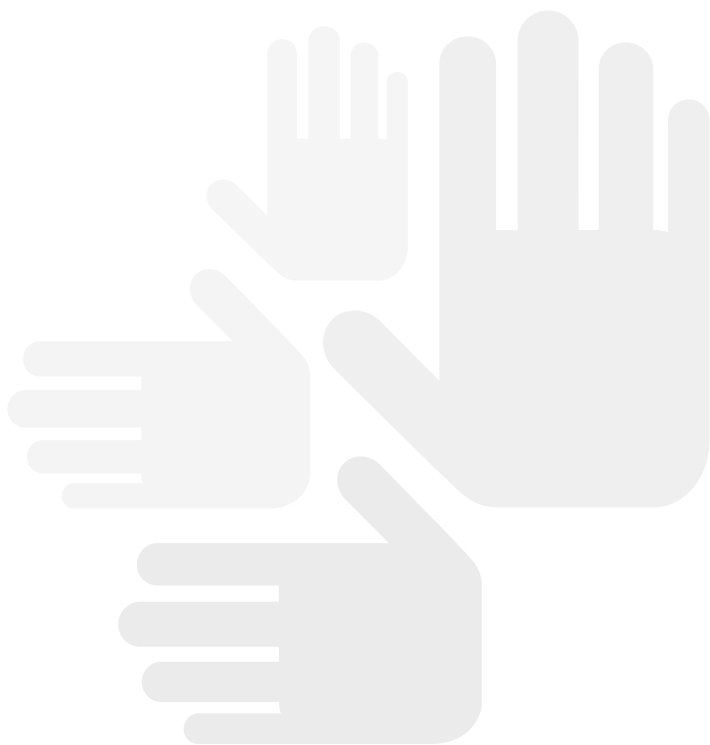
Odkrivamo za prihodnost.

Pri svojem delu se posvečamo zdravstvenim težavam, ki danes predstavljajo največje izzive znanosti - kot so rakava obolenja, nalezljive bolezni in virusne okužbe, protimikrobna odpornost, kot tudi sladkorna bolezen ter kardiometabolična obolenja. Aktivno vlagamo v raziskave in razvoj, zaradi česar se uvrščamo med vodilne razvojno-raziskovalne družbe na svetu.

Odkrivamo za bolj zdravo prihodnost.



www.protiraku.si



ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU
Trubarjeva 76A, 1000 Ljubljana
T: +386 1 430 9780, E: info@protiraku.si, <https://www.protiraku.si>