

Dedni rak telesa maternice – kdaj je indicirano genetsko svetovanje? ***Hereditary uterine cancer – indications for referral to genetic counseling?***

Ksenija Strojnik, Ana Blatnik, Mateja Krajc

Povzetek

Tudi genetski dejavniki imajo vlogo pri nagnjenosti k razvoju raka telesa maternice. Najpogosteje se pojavlja v sklopu dednega sindroma Lynch (približno 3 % vseh bolnic z rakom telesa maternice). Pri vseh bolnicah s karcinomom endometrija se zato opravlja presejanje za sindrom Lynch, in sicer z imunohistokemičnim barvanjem za izražanje beljakovin popravljanja neujemanja in/ali z določanjem mikrosatelitne nestabilnosti iz primarnega tumorja. Pri vseh je tudi zelo pomembno natančno preveriti družinsko in osebno anamnezo drugih malignih ali benignih tumorjev. Na ta način aktivno iščemo tiste, ki imajo večjo verjetnost, da so nosilke genetskih okvar, povezanih z dedno obliko raka telesa maternice. Te potrebujejo napotitev in obravnavo pri kliničnem genetiku. V Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana obravnava teh bolnic in njihovih svojcev poteka v okviru multidisciplinarne obravnave. Nosilci podedovanih genskih okvar lahko na podlagi genetskega izvida informirano soodločajo o preventivnih ukrepih glede na njihovo ogroženost za rake, ki so povezani v določen dedni sindrom.

Ključne besede: rak telesa maternice, sindrom Lynch, genetsko svetovanje

Uvod

Z velikim napredkom molekularne genetike odkrivamo zarodne patogene različice v dednem zapisu, t. i. genetske okvare, ki so povezane z večjo ogroženostjo za razvoj nekaterih vrst rakov, tudi raka telesa maternice. Tako lahko med bolnicami z rakom telesa maternice s pomočjo genetskih testov najdemo tiste, ki so najverjetneje zbolele zaradi podedovane okvare v določenem genu.

Približno tri odstotkov raka telesa maternice se pojavlja v sklopu dednega sindroma Lynch, poznamo pa tudi nekatere druge dedne sindrome, ki so povezani z večjo ogroženostjo za raka telesa maternice. Pri vseh bolnicah je zato zelo pomembno natančno preveriti družinsko anamnezo (preverimo, ali je še kdo v družini po isti krvni veji zbolel bodisi za rakom debelega črevesa, danke, jajčnikov, telesa maternice ali drugimi raki (Tabela 1) in tako aktivno iščemo nosilke genetskih okvar ter njim in njihovim svojcem ponudimo genetski posvet, testiranje in posledično preventivne ukrepe, ki so na voljo. Obravnava bolnic in njihovih svojcev na Onkološkem inštitutu Ljubljana poteka v okviru multidisciplinarne obravnave. Program preventivnih pregledov sestavimo individualizirano za vsakega posameznika v okviru konzilija multidisciplinarnega tima za onkološko genetsko svetovanje in testiranje.

Nosilci podedovanih genetskih okvar lahko na podlagi genskega izvida informirano soodločajo o preventivnih ukrepih glede na njihovo ogroženost za rake, ki so povezani v določen dedni sindrom. Tako lahko določene rake, povezane v te dedne sindrome, pri nosilcih preprečujemo oziroma jih odkrivamo v nižjih stadijih in načrtujemo usmerjeno sistemsko in kirurško zdravljenje glede na genetski izvid. Nosilce takih genetskih okvar spremljamo v naši ustanovi v za to subspecializiranih ambulantah (Center za bolezni dojk – Genetika in Center za bolezni rodil – Genetika), po novem pa sodelujemo tudi s Kliničnim oddelkom za gastroenterologijo

UKC Ljubljana, kjer v subspecialistični ambulanti poteka spremljanje nosilcev patogenih različic, povezanih s povečanim tveganje za rake v prebavnem traktu (Ambulanta za predrakave spremembe prebavne cevi oz. APC ambulanta). Smo ena redkih ustanov, ki pacientom omogoča poleg celovitega genetskega svetovanja in testiranja tudi spremljanje (follow-up) ter preventivne posege.

Rak telesa maternice in dedni sindromi

Najpogostejši nevarnostni dejavniki za raka maternice so višja starost, stanja povezana s presežkom estrogena (debelost, metabolni sindrom, vključno s sladkorno boleznijo in sindromom policističnih jajčnikov, hormonska nadomestna terapija z estrogeni brez progesterona, jemanje tamoksifena) ter reproduktivni dejavniki (zgodnja menarha, nuliparost, pozna menopavza, anovulatorni ciklusi).

Čeprav je večina rakov telesa maternice sporadičnih in so posledica somatskih genetskih okvar v tumorju, imajo lahko tudi genetski dejavniki vlogo pri nagnjenosti k razvoju raka telesa maternice. Pozitivna družinska anamneza raka telesa maternice pri sorodnici v prvem kolenu zveča verjetnost za pojav tega raka do dvakrat. Genetske dejavnike, ki vplivajo na povečano tveganje, predstavljajo tako pogoste genetske različice oz. polimorfizmi z nizko penetranco, kot tudi redke patogene različice z visoko penetranco. Najpogostejša in napomembnejša močno ogrožujoča dedna predispozicija je sindrom Lynch, ki ga odkrijemo pri 3 % bolnic z rakom telesa maternice.

Sindrom Lynch

Sindrom Lynch (imenovan tudi dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke) je povezan z zarodnimi patogenimi različicami v MMR (angl. mismatch repair oz. MMR) genih (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) in genu *EPCAM*. Deduje se avtosomno dominantno. Značilna je povečana ogroženost predvsem za raka telesa maternice ter raka debelega črevesa in/ali danke, pa tudi drugih rakov prebavil (raka želodca, trebušne slinavke, tankega črevesa, biliarnega trakta), raka jajčnikov, rakov urotelnega trakta, tumorjev centralnega živčevja (predvsem glioblastoma) ter nekaterih tumorjev kože (sebacealni adenom, sebacealni karcinom, keratoakantom). Doživljenjsko tveganje za raka telesa maternice pri nosilkah okvar v MMR genih je bistveno povečano (40 do 60 % v primerjavi z 2 do 3 % v splošni populaciji žensk), prav tako je značilno, da zbolevalo mlajše (povprečna starost 48 proti 63 let v splošni populaciji žensk), večja je tudi verjetnost pojavljanja multiplih primarnih tumorjev iz spektra sindroma Lynch. Tveganje za razvoj raka telesa maternice in drugih rakov iz spektra sindroma Lynch ter starost obolenja so odvisni od vrste genetske okvare in so prikazani v Tabeli 1.

Raki iz spektra sindroma Lynch	<i>MLH1</i>		<i>MSH2</i> in <i>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

Tabela 1. Ogroženost za nastanek rakov iz spektra sindroma Lynch glede na vrsto genetske okvare do 80. leta starosti. Glede na podatke SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, National Cancer Institute) je doživljenjska ogroženost v splošni populaciji za raka maternice okoli 3 %, za raka debelega črevesa /danke pa okoli 4 %. Legenda: NP: ni podatkov.

Več kot 90 % rakov, ki se pojavijo v sklopu sindroma Lynch, ima nepravilno delovanje mehanizma popraviljanja 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 (IHK) ugotovljeno izgubo izražanja vsaj ene izmed MMR beljakovin. Standardna patohistološka obravnava vseh epiteljskih karcinomov telesa maternice je tudi presejanje za sindrom Lynch z IHK ugotavljanjem izražanja MMR beljakovin in/ali z določanjem MSI v primarnem tumorju. S pomočjo teh testiranj odkrivamo tiste bolnice, ki imajo povečano verjetnost, da so nosilke zarodnih genetskih okvar, povezanih s sindromom Lynch. MMR beljakovine so namreč vpletene v proces popraviljanja neujemanja baznih parov in manjših delecij/insercij, ki je ključnega pomena za ohranjanje stabilnosti genoma. Posledično okvare v MMR genih vodijo v mikrosatelitno nestabilnost, kjer zaradi pomanjkljivega popraviljanja prihaja do razlik v dolžini mikrosatelitnih zaporedij. MSI lahko dokazujemo v tumorskem tkivu z molekularnogenetskim testom, ki uporablja nabor mononukleotidnih in dinukleotidnih markerjev. V rutinski praksi za dokazovanje motnje v delovanju MMR beljakovin uporabljamo tudi IHK barvanja, s katerimi ugotavljamo, ali je izražanje beljakovin MLH1, MSH2, MSH6 in PMS2 v tumorskih celicah ohranjeno. Glede na podatke iz literature ima približno četrtnina bolnic z rakom telesa maternice dMMR tumor, pri 29 % od teh z genetskim testiranjem ugotovimo prisotnost zarodnih patogenih različic v genih, povezanih s sindromom Lynch.

V večini primerov (glede na podatke iz literature 88 %) mikrosatelitno nestabilnih tumorjev z izgubo izražanja beljakovin MLH1 in PMS2 gre za posledico sporadične, somatske epimutacije - metilacije promotora *MLH1*, zato je potrebno pred nadaljnji genetskimi preiskavami izključiti možnost *MLH1* metilacije. Pri bolnicah, kjer preiskave tumorskega tkiva z IHK kažejo na izgubo vsaj ene izmed MMR beljakovin in je bila v primeru izgube izražanja MLH1/PMS2 izključena metilacija *MLH1* gena, obstaja povečana verjetnost zarodne okvare v MMR genih, zato je indicirano genetsko testiranje iz vzorca krvi. V kolikor je genetski test iz vzorca krvi negativen in zarodne patogene različice v genih za MMR beljakovine nismo našli, pa je izguba izražanja MMR beljakovin najpogosteje posledica bialelnih somatskih različic v tumorju.

Identifikacija dedne genetske okvare omogoča kaskadno testiranje tudi pri krvnih sorodnikih. Bolnicam ter njihovim krvnim sorodnikom, pri katerih smo ugotovili prisotnost zarodne genetske okvare, povezane s sindromom Lynch, v sklopu multidisciplinarnе obravnave v Ambulanti za onkološko klinično genetiko pripravimo program preventivnih in kontrolnih pregledov ter preventivnih operativnih posegov z namenom zgodnjega odkrivanja ali celo preprečevanja nastanka novih rakov. Program je individualiziran glede na starost, vrsto

genetske okvare in pojavljanje raka telesa maternice oz. drugih rakov ter glede na starost zbolelih sorodnic in sorodnikov v družini.

Spremljanje zdravih nosilk z namenom zgodnjega odkrivanja morebitnega raka telesa maternice se prične med 30. in 35. letom starosti in ga opravljajo v subspecializirani ginekološki ambulanti na Onkološkem inštitutu (Center za bolezni rodil – Genetika), ki je namenjena tudi nosilkam drugih zarodnih genetskih okvar, povezanih z povečano ogroženostjo za razvoj ginekoloških rakov. Glede na trenutna mednarodna priporočila imajo nosilke genetskih okvar, povezanih s sindromom Lynch, možnosti preventivne histerektomije, ki sicer zmanjša incidenco raka telesa maternice, ne vpliva pa na zmanjšanje umrljivosti. Glede na povečano ogroženost za raka jajčnikov se lahko odločijo tudi za preventivno adneksektomijo. Čas preventivne operacije je individualiziran, in sicer po zaključku rodne dobe ter glede na starosti ob diagnozi raka telesa maternice ali raka jajčnikov pri krvnih sorodnicah in glede na vrsto genetske okvare. Ker lahko raka telesa maternice pogosto odkrijemo v zgodnjem stadiju zaradi težav, ki jih povzročajo (neredne in/ali pomenopavzne krvavitve), vsem ženskam z navedenimi težavami svetujemo čim hitrejšo diagnostično ginekološko obravnavo (običajno v Centru za bolezni rodil - Genetika na Onkološkem inštitutu, kjer se tudi spremljajo). Zaenkrat z dokazi podprtega presejanja za raka telesa maternice ne poznamo. Je pa glede na odločitev ginekologa, ki jih spremlja, možno opravljati presejanje za raka maternice in jajčnikov z letnim transvaginalnim UZ, določanjem serumske vrednosti tumorskega markerja CA125 ter biopsijami endometrija na eno do dve leti do histerektomije. V primeru hkratne adneksektomije se premenopavznim ženskam ponudi možnost nadomestne hormonske terapije z estrogeni.

Drugi genetski sindromi, povezani z raki telesa maternice

Rak telesa maternice se lahko pojavlja tudi v sklopu drugih, redkejših genetskih sindromov. Okvare gena *PTEN* so vzrok dednega sindroma s *PTEN* povezanih hamartomov (angl. *PTEN* hamartoma tumor syndrome oz. *PHTS*), ki se lahko fenotipsko izraža kot sindrom Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Proteus oz. Proteus-like. Pri *PHTS* ugotavljamo večjo ogroženost še za raka dojke, ščitnice, ledvic, debelega črevesa/danke in kože. Ogroženost za raka telesa maternice je med 20 in 30 %, pogosto so prisotni tudi leiomiomi. Za bolnice je sicer značilno pojavljanje mukokutanih lezij, kot so trihilemomi in papilomatozne papule, akralne in plantarne keratoze, običajno je prisotna tudi makrocefalija.

Povečano tveganje za raka telesa maternice opisujejo tudi pri nekaterih genetskih sindromih, povezanih s polipozo debelega črevesa/danke. Sindrom PPAP (angl. polimerase proofreading-associated polyposis) je povezan s patogenimi različicami v genih *POLE* in *POLD1* in se deduje avtosomno dominantno. Zanj je značilno pojavljanje tubularnih adenomov in raka debelega črevesa/danke pri mlajših, pred 40. letom starosti, opisovali pa so tudi pojavljanje raka jajčnikov, dojke in tumorjev centralnega živčevja. Z *NTHL1* povezana polipoza (angl. *NTHL1*-associated polyposis oz. *NAP*) in z *MUTYH* povezana polipoza (angl. *MUTYH*-associated polyposis oz. *MAP*) sta avtosomno recesivno dedni bolezni, za katere je značilno pojavljanje polipov in raka debelega črevesa/danke, lahko že pri mlajših od 40. let, pojavljajo pa se tudi drugi raki, podobno kot pri PPAP.

Sarkomi telesa maternice se, sicer redko, lahko pojavljajo v sklopu nekaterih do sedaj znanih dednih sindromov. Leiomiosarkom maternice se lahko pojavlja v sklopu sindroma Li-Fraumeni, za katerega pa so bolj značilni karcinomi nadledvičnice, osteosarkomi, drugi mehko tkivni

sarkomi, možganski tumorji ter rak dojke pri mlajših od 31 let. Sarkom telesa maternice se redko lahko pojavi tudi pri bolnicah s HLRCC (angl. hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer), kjer imajo bolnice leiomiomatozo maternice in kože, povečano tveganje pa je tudi za raka ledvičnih celic. Benigni in maligni tumorji maternice so pogostejši tudi pri nosilkah okvar v genu *CDC73*, ki ga sicer povežemo s sindromom hiperparatiroidizma in tumorjev čeljusti, t.i. HPT-JT (angl. hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome).

Študije so pokazale, da z večgenskim testiranjem z metodo sekvenciranja naslednje generacije (angl. next generation sequencing oz. NGS) pri 10 do 15 % bolnic z rakom telesa maternice ugotovimo prisotnost zarodnih patogenih različic, najpogosteje v MMR genih, pa tudi v drugih genih, predvsem tistih, povezanih s homologno rekombinacijo. Zaenkrat vseh tovrstnih najdb še ne znamo jasno vzročno povezati z večjo ogroženostjo za raka telesa maternice, so pa lahko povezane s povečano ogroženostjo za druge rake in so tako pomembne za spremljanje ter za kaskadno testiranje krvnih sorodnikov. Med omenjenimi geni najpogosteje odkrijemo zarodne patogene različice v genih *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51D*. V teh primerih je pomembna družinska in osebna anamneza drugih rakov in obravnava v okviru multidisciplinarnega tima. Nekatere raziskave kažejo predvsem na možno povezavo med seroznim karcinomom telesa maternice in zarodnimi patogenimi različicami v genu *BRCA1*. Bolnicam s tem podtipom raka telesa maternice je glede na trenutno veljavna priporočila možno ponuditi genetsko svetovanje in testiranje, predvsem glede na nove možnosti tarčnega zdravljenja, pa tudi zaradi možnosti spremljanja in kaskadnega testiranja zdravih krvnih sorodnikov.

Monogensko dedno predispozicijo, ki je povezana z visoko ogroženostjo za raka telesa maternice, kot že omenjeno, ugotovimo le pri manjšem številu bolnic. K razvoju bolezni pa naj bi prispevali tudi številni manj penetrantni dedni dejavniki (polimorfizmi oz. v populaciji pogosti aleli z nizko penetranco), ki lahko predvsem v kombinaciji z dejavniki okolja zvišujejo ogroženost vsake posameznice. Čeprav asociacijske študije na velikem številu preiskovank (t.i. GWAS – genome-wide association studies) kažejo na možno povezavo določenih kromosomskih regij s tveganjem za razvoj raka telesa maternice, je klinična uporabnost tovrstnih dognanj trenutno še zelo omejena.

Indikacije za napotitev na obravnavo v Ambulanto za onkološko genetsko svetovanje na Onkološki inštitut zaradi suma na sindrom Lynch ali drugi dedni sindrom pri bolnicah z rakom telesa maternice:

- če je v družini že znana patogena različica v genu, povezanem s sindromom Lynch ali drugim znanim dednim sindromom;
- če je zbolela pred 50. letom starosti;
- če ima sinhroni ali metahroni rak iz spektra sindroma Lynch (Tabela 1), ne glede na starost ob diagnozi;
- če ima vsaj enega sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom iz spektra sindroma Lynch (Tabela 1), ki je zbolel pred 50. letom starosti;
- če ima 2 ali več sorodnika v prvem ali drugem kolenu z rakom iz spektra sindroma Lynch (Tabela 1), ne glede na starost ob diagnozi;
- če je izračun verjetnosti za sindrom Lynch z orodjem PREMM ≥ 2.5 %;
- če ima dMMR karcinomom telesa maternice: v primarnem tumorju z IHK ugotovljena izguba izražanja vsaj ene izmed MMR beljakovin (v primeru izgube izražanja MLH1/PMS2 je potrebno

prej izključiti metilacijo promotorja *MLH1*), ali z molekularnogenetsko preiskavo (običajno PCR) ugotovljen MSI-H tumor;

- če je iz vzorca primarnega tumorja opravljeno večgensko testiranje z NGS in ugotovljena ena ali več patogenih/verjetno patogenih različic v genih, povezanih s sindromom Lynch ali drugimi znanimi dednimi sindromi;

- če je prisotna osebna anamneza drugih primarnih benignih ali malignih tumorjev, ki bi lahko govorile za katerega izmed znanih dednih sindromov (kot so npr. PHTS, PPAP, NAP, MAP, Li-Fraumeni, HLRCC, HPT-JT).

- genetsko testiranje je možno pri osebni anamnezi seroznega karcinoma telesa maternice.

Pravni in etični vidik genetskega testiranja

Za gensko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo pacienta. Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebje pa zavezano k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati.

Za posameznike, ki so nosilci genskih okvar in vedo za visoko ogroženost za določene rake, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Prav zato je zelo pomembna možnost obravnave testiranih posameznikov pri kliničnem psihologu ali psihiatru v sklopu multidisciplinarne obravnave, ki jo nudimo tudi na Onkološkem inštitutu.

Zaključek

Genetsko testiranje za zarodne genetske okvare, ki so povezane z večjim tveganjem za razvoj nekaterih rakov, so lahko pomembne tako za zdravljenje že obolelih, kot za načrtovanje kontrolnih in preventivnih pregledov ter za kaskadno testiranje njihovih krvnih sorodnikov. Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za raka in vedo, da so nosilci genske okvare, lahko lažje in bolj informirano soodločajo pri programu kontrolnih in preventivnih pregledov ali celo preventivnih operativnih posegov. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci genetske okvare, opustijo pogoste kontrolne preglede. V primeru znane genetske okvare v družini negativen izvid testa lahko predstavlja olajšanje tako za preiskovano osebo kot za njene sorodnike. Zavedati se moramo, da populacijska ogroženost za raka tudi pri teh posameznikih z negativnimi izvidi ostaja in da je pomembno, da se vključujejo v presejalne programe, ki jih država omogoča splošni populaciji (presejalni programi DORA, ZORA in SVIT).

Literatura

1. Karen HL, Boraddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2053-64.
2. Gordhandas S, Rios-Doria E, Cadoo KA, et al. Comprehensive analysis of germline drivers in endometrial cancer. *JNCI*, 2023,00(0),1-10.
3. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, V2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
4. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2022;399:1412-28.
5. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 Nov 29 [Updated 2021 Feb 11]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>

6. Wang X, Glubb DM, O'Mara TA. 10 Years of GWAS discovery in endometrial cancer: Aetiology, function and translation. *EBioMedicine*. 2022 Mar;77:103895.
7. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I., et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for management of patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.
8. Oakin A., Bosse TJ, Creutzberg CL., et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022 Sep;33(9):860-877.
9. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*. 2019 Oct;21(10):2167-2180.
10. Spurdle AB, Bowman MA, Shamsani J, Kirk J. Endometrial cancer gene panels: clinical diagnostic vs research germline DNA testing. *Mod Pathol*. 2017 Aug;30(8):1048-1068.
11. Palles C, Martin L, Domingo E, et al. The clinical features of polymerase proof-reading associated polyposis (PPAP) and recommendations for patient management. *Familial Cancer* 2022;21:197–209.
12. Levine MD, Pearlman R, Hampel H, et al. Up-Front Multigene Panel Testing for Cancer Susceptibility in Patients With Newly Diagnosed Endometrial Cancer: A Multicenter Prospective Study. *JCO Precis Oncol*. 2021 Nov;5:1588-1602.
13. Klinična pot obravnave pacienta v Ambulanti za onkološko genetsko svetovanje in testiranje, Onkološki inštitut Ljubljana, 2020, dosegljivo na https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Klinicna_pot_obravnave_pacienta_v_Ambulanti_za_onkološko_genetsko_svetovanje_in_testiranje_2020.pdf
14. Krajc M., Blatnik A. Dedni rak materničnega telesa in onkološko genetsko svetovanje in testiranje na Onkološkem inštitutu Ljubljana. V: Merlo S. (ur.), Smrkolj Š. (ur.), Šegedin B. (ur.). *Rak materničnega telesa: zbornik*. Ljubljana, 2016: 28-36.
15. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, V3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
16. Sherman ME, Foulkes WD. BRCA1/2 and Endometrial Cancer Risk: Implications for Management. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Sep 4;113(9):1127-1128.