

POPULACIJSKO ONKOLOŠKO GENETSKO PRESEJANJE

Mateja Krajc, Onkološki inštitut Ljubljana

Visoko penetrantne patogene/verjetno patogene zarodne različice (v nadaljevanju «mutacije») v določenih genih lahko visoko ogrožajo za nekatere vrste raka. Te mutacije lahko torej dramatično povečajo življenjsko ogroženost, da bo posameznik zbolel za rakom. Prepoznavanje nosilcev okvar je zato zelo pomembno. Vključimo jih lahko namreč v učinkovite presejalne programe za visoko ogrožene.

Trenutno se za odkrivanje posameznikov z zarodnimi mutacijami uporablja model družinske anamneze. Algoritmi, ki napovedo, kdo je upravičen do testiranja in kdo ne, namreč uporabljajo podatke o diagnozah raka v družinah. Ta model pa se žal ni izkazal za učinkovitega, saj vemo, da več kot polovica nosilcev mutacij po trenutnih kriterijih ni upravičena do testiranja. Čeprav se je ozaveščenost in odkrivanje nosilcev mutacij v zadnjih nekaj letih malenkost izboljšala, še vedno več kot 90 % posameznikov z mutacijami ostane neprepoznanih. Posledično ti posamezniki zamudijo možnost preprečevanja in zgodnjega odkrivanja raka. V primeru bolezni pa ne prejmejo ustreznega zdravljenja.

Populacijsko onkološko genetsko presejanje

Populacijsko onkološko genetsko presejanje (POGP) predstavlja novo strategijo zdravstvenega varstva. Vključevala bi vso populacijo, ne glede na družinsko anamnezo, kar bi lahko izboljšalo odkrivanje nosilcev zarodnih okvar in hkrati omogočilo stratifikacijo prebivalstva glede na ogroženost za raka.

Več raziskovalnih skupin je že ocenjevalo vpliv, izvedljivost, sprejemljivost, dolgoročne psihološke vplive in stroškovno učinkovitost populacijskega testiranja za določene gene, na primer *BRCA1/2* pri Aškenazih (judovska etnična skupina). Začetni podatki o POGP pri splošni populaciji se torej že zbirajo. Počakati pa moramo še na izsledke bolj obsežnih študij, ki trenutno potekajo in preučujejo POGP pri splošni populaciji. Preveriti je namreč potrebno ne le zdravstveni vpliv presejalnega programa na populacijo v ožjem smislu, temveč tudi psihosocialne, zdravstvenoekonomske, družbene in etične posledice modela POGP.

Wilson in Jungner sta opisala deset načel presejanja že leta 1968. Kasneje pa so bila objavljena še dodatna, posodobljena merila za presejalne programe. Nova merila vključujejo še pomen dodatnega izobraževanja, razpoložljivosti

kliničnih storitev, zaupnosti podatkov, enakosti in samo-evalvacije, analitične/klinične veljavnosti, klinične uporabnosti, etičnih/pravnih/družbenih posledic in stroškovne učinkovitosti, ki jih je treba preučiti. Ti okviri zagotavljajo pomembno strukturo pri analizi vključevanja POGP na državni ravni.

Testiranje na zarodne, visoko penetrantne mutacije v genih, ki v primeru okvare visoko ogrožajo za določene vrste raka (kot so na primer geni *BRCA1/2*, *MLH1*, *MSH2*), lahko torej prepreči raka in podaljša življenje posameznika, v primeru že prisotne bolezni pa napoveduje bolj precizno oziroma natančno zdravljenje z boljšim zdravstvenim izidom. Odpira se vprašanje, zakaj s testiranjem ne bi presejali celotne populacije in na ta način odkrili tiste, ki so bolj ogroženi, in jim omogočili ukrepanje, še preden se pri njih razvije bolezen. Podobno, kot omogočamo presejanje za raka v okviru državnih presejalnih programov DORA, ZORA in Svit.

Trenutno velja, da se genetsko testiranje omogoči tistim posameznikom, ki imajo bremenilno družinsko anamnezo. Večina držav ima državne smernice z navodili, kdaj je testiranje indicirano in kdaj ne. Načeloma večinoma velja, da se testiranje ponudi vsakemu, ki ima vsaj desetodstotno verjetnost, da je nosilec določene genetske okvare.

Genetsko presejanje se, vsaj zaenkrat, na populacijskem nivoju in v organizirani obliki ne ponuja nikjer. Opravljene pa so bile mnoge raziskave, katerih rezultati govorijo v prid tovrstnemu testiranju z zdravstvenega vidika. Nekatere raziskave so raziskovale univerzalno testiranje za vse bolnike (na primer bolnike z rakom dojke, jajčnikov, debelega črevesa), preko katerih bi potem testiranje ponudili zdravim svojcem in ugotavljali, kdo med njimi je bolj ogrožen za raka. Spet druge raziskave so proučevale populacije, kjer je visoka prisotnost t. i. »founder« mutacij. Tako so preverili, ali bi bilo možno vzpostaviti univerzalno testiranje vseh v populaciji z aktivnim vabljenjem, s poudarkom na psihološkem in etičnem vidiku. Taka populacija je na primer judovska etnična skupina Askenaži, ki ima desetkrat večjo prevalenco mutacij gena *BRCA* kot ostale populacije. Veliko je bilo raziskanega tudi z vidika financiranja in vzdržnosti zdravstvenega sistema. Tako so na primer odkrili, da je testiranje za visoko penetrantne gene kot so geni *BRCA1/2*, *MLH1*, *MSH2*, vzdržno tudi z vidika stroškov in učinkovitosti. S preventivnimi ukrepi, ki so z dokazi podprti in na voljo v razvitih zdravstvenih sistemih (preventivne operacije, radiološki pregledi, kolonoskopije), lahko določene vrste raka, ki so povezane s temi genetskimi okvarami, preprečimo ali pa odkrivamo v zgodnji obliki in na ta način tudi z vidika zdravstvenih financ veliko privarčujemo. Ob preprečevanju rakavih bolezni in zgodnjem odkrivanju je namreč potrebno manj aktivnega onkološkega zdravljenja na populacijskem nivoju. Na tak način presejanja z genetskim testiranjem bi lahko odkrivali tiste posameznike, ki so bolj ogroženi za raka in njim prilagodili presejanje. Prav individualizirano presejanje pa je v zadnjih letih ne le strokovna debata, temveč predmet mnogih evropskih raziskovalnih projektov. Večinoma želijo preko teh raziskav ugotoviti, ali je

individualizirano presejanje vsaj enako dobro s populacijskega vidika kot presejanje, ki ga imamo sedaj, kjer je edino merilo za vključitev starost in spol.

Trenutna organiziranost identificira manj kot polovico nosilcev genetskih okvar

Ne glede na vse znane koristi genetskega testiranja pa se trenutno povsod soočamo z dejstvom, da več kot polovica vseh, ki so po trenutnih kriterijih ustrezni za test, ni napotena na genetsko obravnavo. To oviro bi lahko premostili bodisi z boljšim informiranjem napotnih zdravnikov bodisi z uvedbo univerzalnega testiranja za vse, ne le za tiste, ki ustrezajo kriterijem. Velja namreč ponovno poudariti, da pri kriterijih, ki so v veljavi sedaj in temeljijo na družinski anamnezi, zgrešimo polovico pozitivnih. Prav tako posamezniki, ki prihajajo iz družin, kjer se rak pojavlja bolj pogosto in pri mlajših, pomislijo na možen genetski vzrok šele potem, ko tudi sami zbolijo. Američani so objavili odmevno pobudo, da bi v ZDA uvedli presejanje na *BRCA1/2* za vse ženske, ki so stare trideset let. Seveda bi bil to prvi sindrom za raka, za katerega bi uvedli državno presejanje. Opozorili so, da bi bilo potrebno natančno upoštevanje možnih omejitev, tveganj in koristi populacijskega testiranja na *BRCA1/2*.

Glavne ovire, da onkološkega genetskega presejanja še nismo uvedli v splošno populacijo

Ovire so pri vseh državah podobne. Genetsko testiranje mora namreč slediti genetskemu posvetu, ki ga opravi zdravnik specialist, ki opravi tudi svetovanje ob predaji rezultata. Izjemnega pomena je namreč poleg svetovanja ob prisotnosti mutacije tudi svetovanje ob negativnem rezultatu. Najbolj nevarno je, da si posameznik napačno interpretira negativen izvid. Tudi ob negativnem izvidu je lahko ogroženost za raka še vedno zelo velika in tak posameznik mora na presejalne preglede za raka prej in bolj pogosto, kot velja za njegove vrstnike. To presojo opravi zdravnik na podlagi družinske anamneze in drugih nevarnostnih dejavnikov oziroma dejavnikov tveganja za raka. Prav svetovanje pa je ena glavnih ovir za vzpostavitev populacijnega presejanja. Svetovanje je zamudno, zahteva kadrovske kapacitete, ki si jih trenutno, ob morebitni uvedbi populacijskega testiranja, ne more privoščiti nihče, tudi v razvitih državah ne. Ne smemo pozabiti, da se presejanje ne bi končalo s postavitvijo genetske diagnoze in svetovanjem. Ob pozitivnem izvidu se namreč pravo delo šele začne. Bolj ogroženim bi morali omogočiti visoko kakovosten sistem presejanja, kjer bi veljali enaki standardi, kot veljajo v trenutnih državnih presejalnih programih. To pomeni, da bi brez čakalnih vrst posamezniki prišli na presejalno mamografijo, preventivno operacijo, kolonoskopijo ali pa kakšno drugo radiološko preiskavo, odvisno od ugotovljene genetske okvare. Gre za zdravo populacijo, ki jim lahko s tako genetsko diagnozo življenje postavimo na glavo. Zato posvet ob predaji rezultata vključuje tudi etični in psiholo-

ški vidik izvida. Prav tako je izjemnega pomena pojasnilna dolžnost vsakega zdravnika svetovalca. Testirancu mora namreč razložiti pravice glede varovanja podatkov o genetski dediščini in pomena rezultata za svojce. Vključiti je potrebno tudi psihološko podporo testirancev.

Ali je naš zdravstveni sistem pripravljen?

Dokazov, da je tovrstno testiranje za določene gene v zdravstveno korist posameznika, imamo dovolj. Prav tako imamo veliko dokazov, da je s stroškovnega vidika presejanje učinkovito. Vprašanje pa ostaja, kako vzpostaviti presejanje na način, ki ne bi družbe prikrajšal za druge pomembne zdravstvene storitve. Rak namreč ni edini javnozdravstveni problem v populaciji. Zadnja dogajanja v zvezi z epidemijo COVID-19 so nam dala jasno vedeti, da mora biti zdravstveni sistem pripravljen tako kadrovsko, prostorsko kot tudi strokovno na vseh področjih, delovati mora vzdržno in biti obenem razvojnar naravn.

Za okvare katerih genov bi presegali?

Znanih je že veliko genov, ki v primeru okvare zmerno do visoko ogrožajo posameznike, da bodo zboleli za določeno vrsto raka. Vsi geni, ki jih danes poznamo, pa še niso dobro raziskani in posledično še ne vemo, kaj je smiselno v primeru okvare ponuditi bolj ogroženim.

Genetski test za preventivo - bi organizirali presejanje samo za gene, ki ogrožajo za raka?

Znano je, da bi bilo smiselno genetsko presegati populacijo tudi za ogroženost za srčno žilne in druge bolezni, ki se jih v primeru okvare lahko odkriva, še preden se pokažejo prvi simptomi. Bi v primeru genetskega presejanja projekt lahko zastavili tudi širše? V literaturi je zelo malo raziskanega na to temo in potrebno je več raziskav, ki bi obravnavale možnost skupne organizacije tovrstnih presejanj in povezovanja strokovnjakov različnih specialnosti.

Najdbe različic z neznanim vplivom na razvoj raka (VUS)

Razlaga zarodne različice z neznanim vplivom na razvoj raka predstavlja velik izziv pri genetskem svetovanju in je lahko še posebej problematična z vidika presejanja celotne populacije. Teh posameznikov bi v primeru populacijskega presejanja bilo sicer v odstotku malo, vendar bi jih bilo v grobih številkah veliko in bi predstavljali velik strokovni zalogaj pri organizaciji genetskega svetovanja pri teh najdbah.

Lažno negativni izvidi

Zavedati se moramo, da genetika še ni odgovorila na vsa vprašanja glede genetskega vpliva na nastanek raka. Negativen izvid bi lahko pri posamezniku, ki je nosilec genetske okvare v genu, ki še ni odkrit, ali pa njegov pomen še ni dobro pojasnjen, dajal lažen občutek varnosti. Ti posamezniki bi bili tako lahko prikrajšani za preventivne preglede in ostale ukrepe. Obenem pa se ne bi zavedali večje ogroženosti in bi v primeru pojava simptomov za raka reagirali kasneje, kot če na testiranju ne bi bili.

Kdaj bi bilo optimalno ponuditi testiranje na populacijski ravni?

Na to vprašanje je težko odgovoriti, saj za vsak posamezni gen, za katerega bi presegali, veljajo drugačna klinična merila glede načrtovanja preventive. Vprašanje je, kako zgodaj v življenju bi posamezniku predali rezultat, katerega posledica je lahko vidna šele kasneje v življenju? Edina raziskava, ki je proučevala vključitveno starost, je bila opravljena v ZDA, kjer so genetsko presegali žensko populacijo na okvare genov BRCA1/2, in sicer pri starosti 30 let.

Diskriminacija, zaupnost genetskih podatkov in kulturni vidik

V Sloveniji nas nihče ne sme diskriminirati na podlagi genetske dediščine, kar nam zagotavlja naša zakonodaja. Prav tako nima nihče pravice do naših genetskih izvidov. Ne glede na to pa se pojavlja skrb, da bi na podlagi genetskih izvidov lahko prišlo do diskriminacije, posredovanja podatkov tretjim osebam in tudi do stigmatizacije. Poleg skrbi glede zavarovanja, je stigmatizacija rezultatov genetskih testov glavna skrb, zlasti v nekaterih kulturah. Na primer občutki krivde prenašalca oziroma nosilca okvare lahko pestijo starše, ki bi lahko prenesli na svoje otroke škodljivo mutacijo. Upoštevati bi bilo potrebno pravico »ne vedeti« za svoj genetski izvid in ob tem »ne škoditi« posamezniku. Vzporedno pa se pojavlja etično in pravno vprašanje, kako je s pridobljeno informacijo in posredovanjem le-te krvnim sorodnikom, ki bi lahko imeli od tega zdravstveno korist.

Visoka cena

Za presejalne programe velja, da mora biti cena presejalnega testa ugodna in ne sme porušiti vzdržnosti zdravstvenega sistema. Problem genetskih testiranj je še vedno visoka cena, ne glede na to, da se je v zadnjih desetih letih že več kot prepolovila.

Stanje v Sloveniji

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana se lahko pohvalimo z že dvajsetletno tradicijo onkološke genetske obravnave posameznikov, ki jih specialisti zaradi suma na dedni sindrom napotijo v genetsko ambulanto. V sklopu multidisciplinarnе obravnave tako bolnim kot njihovim zdravim svojcem omogočamo genetsko svetovanje, testiranje, individualizirano presejanje in preventivne operacije pri visoko ogroženih. Dobra organiziranost in umeščenost v javnozdravstveni sistem nas je umestila med referenčne centre evropske referenčne mreže za dedne rake (ERN GENTURIS).

Program presejanja bolj ogroženih je v Sloveniji organiziran in voden centralno, ni pa populacijski. Torej ni na voljo vsem v populaciji, ampak le tistim, ki na lastno pobudo ali pobudo lečečega zdravnika obišejo našo ambulanto. Genetsko presejanje torej tudi v Sloveniji temelji na družinski anamnezi in strogih kriterijih glede testiranja bolnikov za namen zdravljenja. Zavedamo se, da mnogi nosilci ne ustrezajo trenutnim kriterijem za test. To še posebej velja za posameznike iz manj številčnih družin ali iz družin z malo podatki o diagozah raka in tako ostanejo neodkriti. Po drugi strani pa mnogi posamezniki pomislijo na dedni sindrom šele, ko zbolijo tudi sami ali njihovi ožji svojci, in o rakih v družini sploh ne poročajo svojim lečečim zdravnikom. Za državo je vsaka taka diagnoza raka zamujena priložnost, saj za najbolj pogosta dedna sindroma za raka v populaciji s prevalenco približno 1:400 (dedni sindrom raka dojke in/ali jajčnikov in sindrom Lynch) poznamo z dokazi podprte preventivne ukrepe in presejalne preglede, s katerimi bi rake lahko bodisi preprečevali ali zgodaj odkrivali.

Namesto zaključka

- Populacijsko genetsko testiranje odkriva več zdravih nosilcev genetskih okvar kot trenutno uveljavljene klinične strategije.
- Raziskave v populacijah, kjer so genetske okvare bolj pogoste, so pokazale, da je sprejemljivost populacijskih genetskih presejanj v teh državah visoka, da je tovrstno presejanje izvedljivo in ne povzroča psihološke obremenitve ali slabše kakovosti življenja populacije.
- Ekonomsko modeliranje namiguje, da populacijsko genetsko presejanje zmanjšuje incidenco določenih vrst raka in da je stroškovno učinkovito.
- Prihodnje raziskave se morajo usmeriti v presejanje z večgenskimi paneli in uporabo napovednih algoritmov za napovedovanje ogroženosti z namenom individualiziranega presejanja in načrtovanja preventive (ki ob genetskih dejavnikih upošteva tudi negenetske nevarnostne dejavnike oz. dejavnike tveganja, kot so reproduktivni in hormonski dejavniki, dejavniki življenjskega sloga in drugi epidemiološki dejavniki, kot sta na primer spol in starost).

- Še vedno pa ostaja neznano, kako bi optimalno vpeli populacijsko onkološko genetsko presejanje v obstoječe zdravstvene sisteme.
- Potrebno bi bilo doseči konsenz glede vključitvenih kriterijev, protokola genetskega svetovanja/informiranja in interpretacije različic z neznanim vplivom na ogroženost za raka.
- Možno je, da bomo morali v vsakem zdravstvenem sistemu najti svojo logistično pot uvedbe populacijskega genetskega presejanja, ki bo optimalna za določeno populacijo glede na organiziranost zdravstvenega sistema.
- Populacijsko onkološko genetsko presejanje ima že dokazane zdravstvene koristi tako na nivoju posamenika kot z vidika javnega zdravja.
- Možnost boljše prepoznavnosti nosilcev genetskih okvar in zmanjšanja zbolewnosti in umrljivosti zaradi teh rakov predstavlja velik izziv v zdravstvu. Torej moramo ne glede na možne logistične ovire pri implementaciji tovrstnega presejalnega programa vse sile usmeriti v iskanje možnosti uvedbe genetskega presejanja populacije s ciljem promocije t.i. »precizne« oz. natančne medicine in precizne preventive.

Viri:

1. Evans O, Gaba F, Manchanda R. Population-based genetic testing for Women's cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;65:139-153. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.007.
2. Hoogerbrugge N, Jongmans M. Finding all BRCA pathogenic mutation carriers: best practice models. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:S19-26. doi: 10.1038/ejhg.2016.95.
3. Manchanda R, Patel S, Gordeev VS, Antoniou AC, Smith S, Lee A, Hopper JL, MaInnis RJ, Turnbull C, Ramus SJ, Gayther SA, Pharoah PDP, Menon U, Jacobs I, Legood R. Cost-effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in Unselected General Population Women. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(7):714-725. doi: 10.1093/jnci/djx265.
4. Melas M, Subbiah S, Saadat S, Rajurkar S, McDonnell KJ. The Community Oncology and Academic Medical Center Alliance in the Age of Precision Medicine: Cancer Genetics and Genomics Considerations. *J Clin Med.* 2020;9(7):2125. doi: 10.3390/jcm9072125.
5. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet.* 2018;50(9):1212-1218. doi: 10.1038/s41588-018-0202-0.

