

VLOGA GENETIKE V PRESEJANJU ZA RAKA

izr. prof. dr., Kraljevina Belgija, Mateja Krajc, dr. med.,
specialistka klinične genetike in javnega zdravja

Povzetek

Molekularno genetsko testiranje ima ključno vlogo v preventivi raka, saj nam omogoča zgodnejše prepoznavanje posameznikov, ki so bolj ogroženi za raka, ter prilagajanje preventivnih ukrepov glede na ogroženost. Vlogo genetike pri presejanju za raka lahko razdelimo na več področij: (1) identifikacija dednih sindromov, (2) poligensko dedovanje, (3) personalizirana preventiva, (4) farmakogenetika, (5) genomsko profiliranje tumorjev in (6) presejalni programi bolj ogroženih in individualno posredovanje ocene ogroženosti.

Genetsko testiranje torej lahko omogoča, da preventiva raka postane ciljno usmerjena in personalizirana. Namesto enotnih ukrepov za vse, lahko na podlagi ocene genetske ogroženosti oblikujemo personalizirane programe presejanja, kar poveča učinkovitost in zmanjša nepotrebne preglede in posege.

Onkološki inštitut Ljubljana
E-naslov: mkrajc@onko-i.si

Uvod

Molekularno genetsko testiranje ima v onkologiji čedalje večji pomen in ne predstavljamo si več optimalne onkološke obravnave pacientov brez zagotavljanja izvidov molekularno genetskih preiskav. Genetska testiranja za zarodne patogene različice (genetske okvare) genov, ki v primeru okvare visoko ogrožajo za raka, imajo pomembno vlogo v preventivi raka. Omogočajo namreč prepoznavanje posameznikov, ki so bolj ogroženi za raka, še preden zbolijo ter posledično prilagajanje preventivnih in presejalnih ukrepov glede na njihovo ogroženost. Genetski izvidi testiranja nam lahko omogočijo, da preventiva raka postane ciljno usmerjena in personalizirana. Namesto enotnih ukrepov za vse lahko na podlagi ocene genetske ogroženosti oblikujemo personalizirane programe spremljanja in presejanja, kar poveča učinkovitost in zmanjša nepotrebne posege.

Vlogo genetike lahko razdelimo na več področij: (1) identifikacija dednih sindromov, (2) poligensko dedovanje, (3) personalizirana preventiva, (4) farmakogenetika, (5) genomsko profiliranje tumorjev in (6) presejalni programi bolj ogroženih ter individualno posredovanje ocene ogroženosti.

Identifikacija dednih sindromov za raka

Nekateri raki imajo že znano dedno komponento, npr. rak dojke in jajčnikov (sindrom dednega raka dojke in/ali jajčnikov) in rak debelega črevesa (npr. sindrom Lynch). Genetsko presejanje omogoča odkrivanje nosilcev teh dednih predispozicij še preden zbolijo, za bolne pa predstavlja podlago za bolj usmerjeno in genetskemu izvidu prilagojeno zdravljenje. Takšni posamezniki so nato deležni intenzivnejših preventivnih programov (pogostejše presejalne preiskave,

ki se običajno pričnejo opravljati kmalu po dvajsetem letu starosti, preventivne operacije, spremembe življenjskega sloga).

Ocena poligenškega dedovanja

Zadnja leta so velike pozornosti deležne raziskave dednih dejavnikov, ki so vsak zase povezani z le rahlo povečano verjetnostjo za razvoj bolezni. Slaba petina rakov dojke naj bi bila povezana s tako imenovanim večgenskim (poligenским) dedovanjem različnih takih dednih dejavnikov. Rečemo jim tudi polimorfizmi posameznih nukleotidov (SNP). Vsak tak polimorfizem je povezan z blago povečano ogroženostjo. Ob dedovanju kombinacije več teh blago ogrožajočih dejavnikov pa se lahko ogroženost za raka pomembno poveča. Na področju raka dojke na primer ne smemo pozabiti, da ima za posameznico sicer večji pomen dedovanje visoko penetrantne/zelo prodorne patogene različice določenih genov (npr. *BRCA1/2*). Po drugi strani pa je na populacijskem nivoju večji delež rakov dojke povezan z dedovanjem kombinacije teh polimorfizmov. Pri raku dojke jih poznamo že več kot tristo. Genetska testiranja zdravih žensk za različne polimorfizme rutinsko še niso na voljo, bodo pa v prihodnosti omogočila identifikacijo tistih žensk, ki so kljub negativni družinski anamnezi lahko bolj ogrožene za raka dojke. Razviti so matematični modeli, ki upoštevajo ta vidik in nam omogočijo natančnejšo oceno ogroženosti, in sicer v numerični obliki, t. i. poligenški točkovalniki (PRS).

Personalizirana preventiva in presejalni programi

Na podlagi izvida molekularno genetskega testiranja za zarodne patogene različice lahko glede na okvarjen gen določimo, kateri preventivni ukrepi so pri posamezniku najučinkovitejši.

Farmakogenetika

Izvidi določenih genetskih testiranj nam napovedo, kako telo posameznika presnavlja določena zdravila. To znanje omogoča prilagajanje doze zdravila in preprečevanje zapletov zdravljenja.

Genomsko profiliranje tumorjev

Pri obravnavi onkoloških bolnikov izvajamo genetske teste tumorske DNA, katerih izvidi so nam v pomoč pri oceni agresivnosti tumorja in temu lahko prilagodimo onkološko zdravljenje.

Ozaveščanje in svetovanje

Genetsko svetovanje je pomemben del onkogenetske obravnave. Posamezniki po posvetu morajo razumeti svojo ogroženost za raka in vse možnosti glede preventive, kar jim omogoča bolj informirane odločitve glede presejanja ali preventivnih posegov.

Ocenjevanje ogroženosti za raka

Za lažjo umestitev posameznika v kategorijo ogroženosti (običajno gre za kategorije: populacijska, zmerno povečana in visoka ogroženost) uporabljamo podatke iz družinske anamneze in/ali računalniške modele oz. strojna orodja, ki nam ocenijo doživljenjsko ogroženost in ogroženost za raka v naslednjih 5 ali 10 letih. Programi pri izračunu upoštevajo podatke, ki jih pridobimo ob (1) genetskem testiranju za visoko penetrantne mutacije, (2) oceni poligenetskega točkovanika, (3) kliničnih podatkih in družinski anamnezi onkoloških bolezni ter (4) oceni dejavnikov tveganja, vezanih na življenjski slog. Klinično validiranih programov oz. modelov in vključenih v smernice je malo, najbolj uporabljena sta CanRisk za raka dojke in CanRisk – prostate za raka prostate.

Ključni cilji personaliziranega presejanja, ki ga organiziramo na podlagi ocene ogroženosti, so:

- boljše razmerje med koristmi in tveganji presejanja;
- višja stroškovna učinkovitost (več odkritih rakov na pregled, manj napredovalih rakov);
- večja sprejemljivost in pravičnost presejanja v populaciji.

Presejanje se razlikuje glede na ogroženost:

- različno začetno/starostno obdobje za začetek ali konec presejanja;
- različni intervali pregledov (pogostejši za visoko ogroženost, redkejši za nizko);
- določitev skupin z zelo nizkim tveganjem, kjer presejanje sploh ni smiselno.

Pregled nekaterih dednih sindromov in presejanje na podlagi genetskega izvida

Čeprav danes ne poznamo vseh vzrokov vseh dednih rakov, pa je znanih že kar nekaj primerov, kjer je zarodna okvara določenega gena povezana z veliko verjetnostjo za pojav raka. V teh primerih govorimo o dednih sindromih raka.

Na kratko je predstavljenih nekaj najprepoznavnejših:

Dedni sindrom raka dojk/jajčnikov je večinoma posledica okvar genov *BRCA1* in *BRCA2*. Ženske nosilke teh okvar v velikem odstotku ($\approx 70\%$) zbolevajo za rakom dojk, bolezen se pri njih pogosto razvije pred 50. letom starosti. Predvsem nosilke okvar gena *BRCA1* so močno ogrožene tudi za razvoj raka jajcevodov/jajčnikov ($\approx 40\%$). Ogroženost za razvoj te bolezni je v primerjavi s splošno populacijo povečana tudi pri nosilkah okvar *BRCA2*. Moški nosilci okvar gena

BRCA2 so bolj ogroženi za pojav raka dojk, ki je pri moških sicer zelo redek. Pogosteje zbolevajo za rakom prostate, ta bolezen pa pri njih dostikrat poteka agresivneje kot pri drugih bolnikih. Okvare gena *BRCA2* so po podatkih iz literature povezane tudi z večjo verjetnostjo pojava raka trebušne slinavke in melanoma.

Sindrom Lynch danes povezujemo predvsem z okvarami genov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* in *EPCAM*. Zanj je značilna visoka ogroženost za razvoj raka debelega črevesa, diagnoza je pri bolnikih pogosto postavljena pred 50. letom starosti. Ženske nosilke občutno pogosteje in mlajše kot druge bolnice zbolevajo za rakom telesa maternice ter rakom jajčnikov. Pogosteje se pojavljajo tudi raki želodca, sečil, tankega črevesa, trebušne slinavke, žolčnih vodov. Bolnikova ogroženost je v veliki meri odvisna od tega, kateri gen je pri njem okvarjen. Tumorji bolnikov s sindromom Lynch se glede na rezultate specifičnih (t. i. imunohistokemičnih ali molekularnogenetskih) preiskav značilno razlikujejo od tumorjev drugih bolnikov, zato lahko nanj posumimo že na podlagi izvida patohistoloških preiskav.

Sindrom Li Fraumeni povzročajo okvare gena *TP53*. Zanj je značilno pojavljanje rakavih bolezni že v zelo zgodnji življenjski dobi. Nosilci pogosto razvijejo maligne tumorje (sarkome) mehkih tkiv in kosti, raka dojk, raka nadledvičnice in možganske tumorje. Pri bolnikih se pogosteje pojavljajo tudi limfomi in levkemije, raki prebavil ter številne druge rakave bolezni. Ker so zelo dovzetni za škodljive učinke ionizirajočega sevanja, so po zdravljenju z obsevanjem bolj ogroženi za pojav novih rakov v obsevalnem polju, kot to velja za druge bolnike. Pri zdravljenju teh bolnikov je tako potrebna previdnost pri uporabi obsevanja, pa tudi določenih vrst kemoterapije. Ogroženost za razvoj rakave bolezni je za moške ocenjena na 70 %, za ženske pa na 90 %, a je glede na rezultate novejših raziskav nekoliko precenjena.

Melanom v večini primerov ni dedno pogojena bolezen. Kadar pa se v družini bolezen ponavlja pri več družinskih članih ali za njo bolnik zboli večkrat, lahko posumimo na **dedno obliko melanoma**. Najbolje opredeljena dedna predispozicija za razvoj melanoma je posledica okvar gena *CDKN2A*. Pri nosilcih teh okvar so pogosto, a ne vedno, prisotna številna kožna znamenja, t. i. nevusi. Praviloma jih je več kot 50. Nekatera izmed teh znamenj so nenavadnega videza, so torej atipična. Melanom lahko pri bolnikih vznikne iz omenjenih kožnih znamenj ali na novo, ogroženost za pojav bolezni pa je odvisna tudi od tipa kože in izpostavljenosti sončnim žarkom. V nekaterih družinah se občutno pogosteje kot sicer pojavlja rak trebušne slinavke.

Povzetek trenutno veljavnih programov spremljanja/presejanja teh dednih sindromov raka

Posameznice z **dednim rakom dojk in/ali jajčnikov** so po 25. letu upravičene do letne preiskave dojk z magnetno resonanco, po 30. letu pa letno opravljajo tudi mamografijo. Lahko se odločijo za preventivno odstranitev tkiva dojk. Po 35. letu jim ponudimo tudi možnost odstranitve tkiva jajcevodov in jajčnikov, do predvidenega operativnega posega pa opravljajo pogostejše ginekološke preglede. Moški nosilci okvar v genih *BRCA1/BRCA2* lahko opravljajo klinične preglede dojk (po 35. letu starosti) ter letno določanje tumorskega označevalca PSA z namenom zgodnjega odkrivanja raka prostate (po 40. letu starosti).

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

smiselno opravljati tudi endoskopske preiskave zgornjih prebavil ter redne analize vzorcev urina. Ženske nosilke okvar, ki povzročajo sindrom Lynch, lahko pogosteje opravljajo ginekološke preglede z namenom zgodnjega odkrivanja raka telesa maternice in raka jajčnikov. Nekatere se odločijo tudi za preventivne ginekološke posege.

Sindrom Li Fraumeni je za zdravnike, ki želijo pacientom ponuditi smiselni program spremljanja, velik izziv. Zaradi raznolikosti rakavih obolenj, ki se pojavljajo v sklopu omenjene dedne bolezni, je seznam preiskav in ukrepov, ki jih pacientom ponudimo, precej obsežen in vključuje ultrazvočne preiskave trebuha, magnetno resonančno slikanje glave in določene biokemične preiskave. Ženskim nosilkam ponudimo tako spremljanje z magnetno resonanco dojk kot preventivno odstranitev tkiva dojk. Zadnja leta pa se čedalje bolj uveljavlja tudi magnetno resonančno slikanje celotnega telesa, ki omogoča zgodnje zaznavanje npr. mehkotkivnih tumorjev. Starost pričetka spremljanja skladno s smernicami določi temu namenjen konzilij za redke dedne predispozicije za razvoj tumorjev.

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

Možnosti presejanja/spremljanja bolj ogroženih

Posamezniki, ki podedujejo patogeno ali verjetno patogeno različico, so lahko torej visoko ogroženi, da bodo zboleli za raki, ki jih povezujemo z določenim dednim sindromom oziroma z okvaro določenega gena. Običajno te posameznike spremljamo v okviru njim prilagojenih presejalnih programov vse do njihove visoke starosti.

Pričetek spremljanja s presejanjem za te rake se običajno začne nekaj let prej, preden se omenjeni raki pri sindromih začnejo pojavljati, ali vsaj pet do deset let prej, preden je za tem rakom zbolel najmlajši v družini. Zgornja starostna meja, do katere je smiselno spremljati oz. presejati bolj ogroženo populacijo, je prav tako slabo določena in zelo personalizirana. Večinoma sloni na klinični presoji zdravnika, ki jih obravnava, upoštevajoč splošno zmogljivost, zdravstveno stanje, morebitne pridružene bolezni in pričakovano življenjsko dobo.

Omejitev tega medicinskega področja je redkost dednih sindromov in malo z dokazi podprtih ukrepov. Zato se mnoge države poslužujejo spremljanja v okviru raziskovalnih projektov, kjer se optimalni intervali spremljanja in določitev primernih presejalnih testov za zgodnje odkrivanje raka pri dednih sindromih za raka šele razvijajo.

Tako kot je že dokazano pri presejalnih programih za raka, kamor vključujemo splošno populacijo, je tudi pri presejanju bolj ogroženih lahko prisotna psihološka stiska pri posameznikih, ki jih vključujemo na spremljanje. Bojijo se, kaj se bi zgodilo potem, če bi ob presejanju našli raka. V tej populaciji je zato še posebej pomembno, da posameznikom nudimo ustrezno svetovanje pred vključitvijo v program spremljanja, predamo natančen protokol pregledov in predstavimo prednosti in omejitve presejanja. Ne smemo pozabiti na psihološko pomoč, saj je velikokrat ob diagnozi dednega sindroma za raka, ki jih

spremlja celo življenje, prisoten tudi strah glede potomcev in ostalih krvnih sorodnikov.

Spremljanje v okviru presejalnih programov za bolj ogrožene moramo zato organizirati tako, da je protokol presejanja čim bolj dorečen in da so jasno razloženi ukrepi v primeru pozitivnega izvida. Obenem moramo na državnemu nivoju poskrbeti za poenoteno obravnavo in dostopnost ter ustrezno kontrolo kakovosti obravnave.

Skladno s priporočili specialista klinične genetike, ki genetsko obravnava posameznika, je v Sloveniji možno preventivno spremljanje, prav tako je možno opraviti preventivne operacije. Spremljanje je v večini primerov organizirano oportuno, torej na pobudo posameznika oziroma zdravnika, ki ga obravnava, in ni urejeno na populacijskem nivoju v organizirani obliki.

Stanje v Sloveniji

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

V Sloveniji je presejanje bolj ogroženih urejeno na več nivojih. Prvi je po najpogostejših lokacijah raka. Za visoko ogrožene za rake, povezane z dednim sindromom raka dojke in/ali jajčnikov, delujeta dve ambulantni na OIL: v Centru za bolezni dojke – genetika in Centru za

bolezni rodil, ki delujeta že od leta 2010. Prav tako smo se v zadnjih petih letih povezali z Gastroenterološko kliniko v UKC LJ, kjer spremljajo posameznike z dedno predispozicijo za kolorektalne rake in raka želodca ter trebušne slinavke.

Po drugi strani pa smo na OIL v sklopu delovanja multidisciplinarnega tima za redke dedne predispozicije organizirali delovanje tima in koordinatorja, ki obravnava posameznike z zelo redkimi dednimi predispozicijami in za njih organizira in pripravlja preventivne in presejalne preglede.

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 obiščejo 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 diagnozah 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 rakah v družini sploh ne poročajo svojim lečečim zdravnikom.

Za državo je vsaka taka diagnoza raka zamujena priložnost, saj za najpogostejša 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.

Pravna in etična vprašanja

Osebe, ki izvejo za dedno predispozicijo, se lahko soočijo s strahom, stigmatizacijo in težkimi odločitvami (npr. odločitev o preventivni mastektomiji, odstranitvi jajčnikov, načrtovanje družine). Zanima jih, kdo financira operacije in preventivne preglede, kako poteka testiranje sorodnikov in kako jim to informacijo predati. Prav tako se odpre vprašanje o varovanju podatkov in kako poskrbeti, da ne bodo zaradi rezultata v kakršnem koli pogledu diskriminirani (npr. pri zavarovanjih, zaposlitvah).

Omejitve pri implementaciji presejanja bolj ogroženih na državni ravni

Na prvi pogled bi pričakovali, da bi se države hitro odločile za organizirano preseganje visoko ogroženih skupin. A v praksi obstaja več razlogov, zakaj se to vsaj na populacijskem/državnem še ni zgodilo. Glavni razlogi so:

Redkost sindromov in majhna populacija

Dedni sindromi predstavljajo le 5–10 % vseh rakov. Organizacija posebnega programa za majhno skupino je logistično in finančno zahtevna. Veliko držav se zato osredotoča na populacijske programe za raka, kjer je učinek na ravni javnega zdravja večji.

Potrebna genetska diagnostika

Za prepoznavo visoko ogroženih je nujno genetsko testiranje. To pa je drago, zahteva laboratorijsko infrastrukturo, genetske svetovalce in varovanje podatkov. V mnogih državah še vedno ni dovolj kapacitet niti za testiranje bolnikov, kaj šele za preseganje zdravih sorodnikov.

Manj dokazov kot pri populacijskem presejanju

Za populacijske programe imamo desetletja randomiziranih študij. Za dedne sindrome so podatki pogosto iz manjših kohort ali opazovalnih študij.

Zaključek

Visoko penetrantne patogene/verjetno patogene zarodne različice v določenih genih lahko visoko ogrožajo za nekatere vrste raka. Te okvare 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.

Personalizirani presejalni programi omogočajo, da posameznike obravnavamo glede na njihovo dejansko ogroženost, ne le glede na starost in spol. Z uporabo genetskih podatkov lahko prepoznamo osebe z zelo visoko ogroženostjo za raka že pred pojavom bolezni. Poligenski točkovalniki (PRS) dopolnjujejo genetsko testiranje za gene,

ki visoko ogrožajo za raka in identificirajo posameznike, ki so kljub negativnemu genetskemu izvidu lahko v bolj ogroženih skupinah, ki jih je potrebno spremljati/presejati prej in pogostejše kot populacijsko ogrožene.

Kombinacija genetike, kliničnih podatkov in dejavnikov življenjskega sloga lahko torej daje veliko natančnejšo oceno ogroženosti za raka. Takšna ocena omogoča, da osebam z visokim tveganjem ponudimo zgodnejše in pogostejše preglede, po drugi strani pa lahko posameznike z nizkim tveganjem razbremenimo nepotrebnih pregledov. S tem lahko zmanjšamo tveganje prekomerne diagnostike in nepotrebnih posegov.

Trenutni pristopi v praksi so oportuni, torej na pobudo posameznika ali njihovih zdravnikov. Namesto organiziranih programov na nivoju države obstajajo priporočila obravnave za ciljno usmerjene preglede. Vse več raziskav kaže, da so personalizirani presejalni programi stroškovno učinkoviti vsaj za nekatere skupine (npr. *BRCA*, *Lynch*). S padanjem cen sekvenciranja nove generacije in razvojem PRS bo možno ceneje in hitreje prepoznati bolj ogrožene. Zato se pričakuje, da bodo v naslednjem desetletju nekatere države (npr. UK, Skandinavija, Kanada) uvedle organizirane pilotne programe presejanja za visoko ogrožene.

Personalizacija ogroženosti in presejanje na podlagi te ocene poveča učinkovitost presejalnih programov ob enakih ali celo manjših stroških. Povečuje se tudi sprejemljivost presejanja v populaciji, saj ljudje razumejo, zakaj je program prilagojen njim. Genetsko svetovanje in ocenjevanje ogroženosti zato postaja ključni del personalizirane preventive. Digitalna orodja, kot so CanRisk in podobni modeli, omogočajo klinično uporabno oceno tveganja in umestitev posameznika v kategorijo ogroženosti.

Želimo si tudi, da bo personalizacija presejanja v prihodnje omogočila boljše razlikovanje med agresivnimi in indolentnimi oblikami raka. To bo pomembno zmanjšalo prekomerno zdravljenje, predvsem pri raku prostate in ščitnice. Razvoj personaliziranih programov bo zahteval prav tako tudi etične, informacijske in pravne rešitve glede varovanja podatkov.

Posamezniki z dednimi predispozicijami za razvoj tumorjev so še posebej občutljiva populacija, ki je velikokrat neodkrita in pride v stik z zdravstvenim sistemom šele potem, ko že zboli. Zato je velikega pomena čim aktivnejše odkrivanje predsimptomatskih nosilcev genetskih okvar in njihovo čim zgodnejše vključevanje v programe spremljanja. Spremljanje mora biti organizirano v visoko specializiranih ustanovah, kjer se meri kakovost dela in upošteva zadnje novosti in smernice spremljanja ter preventivnih operacij.

Z vključevanjem pacientov v soustvarjanje programov presejanja bo preventiva postala dostopnejša in pravičnejša.

Literatura

1. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate, Version 1. 2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
2. Kuchenbaecker et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*, 2025, 317(23): 2402–2416.
3. Win et al. Risks of colorectal and other cancers after endometrial cancer for women with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*, 2027, 35(15): 1643–1650.
4. Mavaddat et al. Polygenic Risk Scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet*, 2019, 104(1): 21–34.

5. Slovenski presejalni programi za raka (DORA, ZORA, SVIT). Dostopno na: <https://www.onko-i.si/za-javnost/programi-presejanja/>
6. Onkološki Inštitut Ljubljana. Informacijska zgibanka za paciente – dedni rak dojk in jajčnikov, 2017, prvi ponatis.
7. Onkološki Inštitut Ljubljana. Informacijska zgibanka za paciente – Kaj je dedni rak?, 2020.
8. Archer S et al. Evaluating clinician acceptability of the prototype CanRisk tool for predicting risk of breast and ovarian cancer: A multi-methods study. PLoS One. 2020 Mar 6;15(3):e0229999