

# Diagnostilise genoomi testimise tulemuste raporteerimise soovitus

Katrin Õunap<sup>1,2</sup>

Haruldaste geneetiliste ja komplekshaiguste geneetiline testimine on tänu uute molekulaarsete meetodite kiirele arengule ning nende rakendamisele diagnostilistes laborites üha laienev valdkond. Samas võib genoomiandmetest olla sageli keeruline aru saada, nii et lisaks on vaja kliinilisi andmeid ning lõpptulemina konkreetset analüüsiraportit, kus on selgelt välja toodud, mida on ja mida ei ole analüüsitud või avastatud. Enamik meditsiinilaboreid on akrediteeritud standardi ISO 15189:2012 alusel, mis võimaldab rahvusvaheliselt standardiseerida genoomianalüüsi tulemuste raportit. Refereeritavas artiklis (1) on üle vaadatud ja korrigeeritud 2014. aastal Euroopa Inimese geneetika Ühingu (ESHG) avaldatud diagnostilise geneetilise testimise (biokeemiline, tsütogeneetiline ja molekulaargeneetiline) tulemuste raporteerimise soovitus (vt tabel 1). Artikli eesmärk on anda ülevaade selle kohta, kuidas koostada selge, korrektne ja sisutihe tulemuste raport.

## TULEMUSTE RAPORTI DEFINITSIOON

Nagu varasemas, ESHG poolt 2014. aastal avaldatud dokumendis on öeldud, on laborivastus spetsiifiline meditsiinidokument (k.a elektrooniline versioon), mis esitatakse analüüsi teinud laborist tellimuse teinud arstile ja/või meditsiinitöötajale ning kus käsitletakse geneetilise testi tulemuste tähendust

patsiendile ja/või pereliikmetele. Laborivastuse peamine eesmärk on väljastada selge, sisutihe, täpne, tõlgendatud ja usaldusväärne vastus arsti esitatud kliinilisele küsimusele.

## LABORIVASTUSE SISU

Geneetilise laborianalüüsi vastus peaks koosnema üheksast osast, mida on alljärgnevalt tutvustatud.

### 1. Administratiivne info

Vaja on esitada selge ja ühemõtteline uuringu nimetus, analüüsi teinud labori nimetus koos täielike kontaktandmetega (k.a telefoninumber), raportit koostamise kuupäev ning analüüsi tellinud arsti nimi ja aadress (sh telefoninumber). Elektroonilisel raportil peab olema kirjas kogu vastuse lehekülgede arv ning käesoleva lehekülje number (näiteks 1/1 või 1/2). Patsiendi identifikaator peab olema toodud igal leheküljel. Laborivastuse peab olema elektrooniliselt või paberil allkirjastanud vähemalt kaks laborispetsialisti.

### 2. Patsiendi isikuandmed

Vastusel peavad olema uuritud patsiendi ees- ja perekonnanimed, sünnikuupäev ja/või isikukood. Isiku sugu peab olema selgelt määratud. Loote analüüsid peavad olema selgelt eristatavad kui iseseisvalt individidilt pärinevad koos viitega ema identifikaatorile. Proovi kuupäev peaks võimaldama eristada sama naise erinevaid rasedusi või sama loote erinevaid proove.

Juhul kui andmekaitse reeglid ei luba isikuandmeid edastada, tuleb nime asemel kasutada unikaalset uuringukoodi.

### 3. Proovi identifikaator

Igal analüüsil peab olema selge unikaalne identifikaator (näiteks vöötkood), kuna see on otsustav element kogu laboriprotsessis. Selgelt on vaja välja tuua proovi kogumise aeg (kuupäev ja kellaaeg), uuringu materjali tüüp (näiteks EDTA-veri, DNA, hepariniseeritud plasma), proovi laborisse saabumise aeg (kuupäev ja kellaaeg) ja proovi staatus laborisse saabumisel (näiteks külmutatud, lagunenu või hemolüüsunud) ning vajadusel lisada kommentaarid, kui proov ei kvalifitseeru analüüsimisele.

### 4. Kliinilise küsimuse esitus

Geneetilise testi tulemuste interpreteerimine sõltub tavaliselt patsiendi anamneesist ja kliinilisest kontekstist. Seetõttu peab raportis olema selgelt toodud kliiniline küsimus, millele laboris vastatakse. See koosneb tavaliselt kolmest elemendist:

- haigus(te) nimetus või marker, mida testiti;
- testi olemus, näiteks diagnostiline, kandluse testimine või sünnieelne diagnostika;
- testimise näidustus, näiteks positiivne perekonna anamnees, hulgiväärarengud või hüpo-glükeemia.

Kui analüüs tehti eelneva testi kordusena, siis tuleks selgelt välja tuua, millal tehti eelmine analüüs.

### 5. Läbiviidud analüüsi detailne kirjeldus

Vastus peab sisaldama meetodite lühikest kirjeldust. Täiendav info võib olla lisatud allmärgusena või viitena koduleheküljele. Täpselt on vaja esitada testi tulemuste ulatus,

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskus,

<sup>2</sup> TÜ Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku kliinilise geneetika osakond

näiteks kirjutada, millist eksonit ja millisel transkriptil on sekveneeritud või millist kiibi platvormi on kasutatud. See informatsioon on eriti oluline patoloogilise raporti korral. Testi tundlikkus ja eristamistäpsus peaks võimaluse korral olema esitatud, viidates sisestandarditele ja/või valideerimise tulemustele.

Selgelt on vaja kirjeldada analüüsimetodi piiranguid (näiteks tsütogeneetilise või mikrokiibi analüüsi resolutsioon, mosaiiksuse tuvastamise künnis) ja kasutatud kommertsiaalset testsüsteemi (k.a tootja ja testsüsteemi versioon). Juhul kui see on kohane, siis lisatakse populatsiooni avastamise määr. Juhul kui analüüs ei õnnestu või ei saavuta minimaalset nõutavat kvaliteeti, peaks vastus sisaldama edasisoovitusi. Juhul kui see on näidustatud, siis soovitatakse klinitsistil analüüsi korrata.

## 6. Tulemuste raporteerimine

Tulemused on vaja esitada lühidalt ja ühemõtteliselt. Juhul kui inimesele on tehtud mitu analüüsi, siis peaks iga vastus olema esitatud eraldi. Ei soovitata kasutada termineid „positiivne“ ja „negatiivne“, kuna nendel võib olla kahemõtteline tähendus.

Laborivastus peaks olema koostatud pöördumisest lähtudes, olgu selleks näiteks kas

- diagnostiline (trio-),
- prediktiiivne või kandluse testiimine,
- sünnieelne või
- populatsiooni testimine.

Vaja on alati lisada geeni referentsjärjestuse ja/või genoomi versiooni number rahvusvahelise nomenklatuuri kohaselt. Detailne kirjeldus nomenklatuuri kasutamise kohta on toodud refereeritavas originaalartiklis (1).

Biokeemiliste testide tulemuste korral on vaja selgelt eristada normaalseid tulemusi mittespetsiifilistest leidudest ja selgelt ebanormaalsest tulemustest (kaasa arvatud viide kõige tõenäolisemale kahtlustatavale haigusele). Üksiku

komponendi kvantitatiivse analüüsi korral on vaja esitada arvuline väärtus koos referentsväärtustega.

## 7. Tulemuste interpreteerimine

Riigiti on erinevusi selles, kuidas ja millises ulatuses laborispetsialistid tulemusi interpreteerivad. Raport peab kindlasti sisaldama viiteid kirjandusele, genoomi referentsjärjestusele ja/või andmebaasidele, mida on kasutatud (näiteks GnomAD – *the Genome Aggregation Database* või LOVD – *the Leiden Open Variation Database*).

Väga oluline on nimetada pereliikmeid, keda on vaja lisaks probandile edaspidi uurida. Vaja on rõhutada, et raport on koostatud käesoleva hetke teadmiste tuginedes ja need teadmised võivad ajas muutuda.

Raporti lõpus on soovitatav rõhutatud kirjas välja tuua kokkuvõtte. Esile peaks olema toodud tulemuste olulisus, lähtudes kliinilisest küsimusest. Teatud juhtudel võib olla mitu järeldust. Patogeensed ja tõenäoliselt patogeensed leiud peaksid olema esitatud selgelt viitega kirjandusele või andmebaasidele, segregatsioonianalüüsile või teistele olulistele meetmetele. Refereeritavas artiklis on kirjeldatud detailselt ebaselge geenileiu olemust (1). Ebaselgete geenileidude raporteerimise poliitika erineb riigiti.

Oluline on välja tuua, kas ja kui vajalik on edasiste testide tegemine, selleks et paremini teha kindlaks muutuse patogeensus. Juhul kui täiendavaid uuringuid ei saa teha samas laboris, on vaja anda soovitus pöörduda teise laborisse.

Iga vastus peaks sisaldama soovist, et geneetilise testi tulemuste interpreteerimiseks on vajalik geneetiline konsultatsioon. Samuti on teatud juhtudel vaja lisada info selle kohta, kuidas saadud tulemus võib mõjutada teisi perekonnaliikmeid. Sõltuvalt kontekstist võib lisada konkreetse soovitusnäiteks partneri testimiseks, sugulaste kaskaadskriiningu või võimali-

kuks sünnieelseks diagnostikaks. Juhul kui see on kohane, siis võib lisada info kordusriski kohta järglastel või kommentaari, et mõlemat vanemat on vaja testida, et kinnitada nende kandjastaatus.

Raport ei tohiks sisaldada sõna „kohustuslik“, kuna kliinilised otsused on väljaspool labori otsustuspiire.

## 8. Kliiniliselt mitteoluliste tulemuste raporteerimine

Kui geneetilise testi tulemusena ei ole avastatud kliiniliselt olulist leidu, on vaja sellest teada anda. Valeinfo vältimiseks ei soovitata healoomulistest variantidest raporteerida. Vastus peab selgelt tooma esile, mille suhtes on isikut testitud ja millised olid selle testi piirangud. Oluline on raportis rõhutada, et kliiniliselt olulist varianti ei avastatud, ning selles ei soovitata kasutada sõnu „normaalne“ ja „negatiivne“. Raport võib sisaldada ka soovitusi edasiste uuringute tegemiseks.

Juhul kui biokeemilise testi tulemusena ei leitud selgelt ebanormaalseid leidu, siis on oluline loetleda kõik testid või analüüsid, mida tehti. Üldine otsus nagu „metaboolsed testid ei näidanud ebanormaalsust“ on kasutu. Teatud juhtudel on oluline lisada, et ebanormaalsete metaboliitide puudumine ei välista teatud haiguste esinemist uuritava isikul, kuna muutused ilmnevad ainult kriisisituatsioonis või nälgimise korral.

## 9. Kaasuvad leiud

Tõenäoliselt kliinilise tähtsusega kaasuvad leiud on muutused, mis viitavad kliiniliselt olulisele probleemile väljaspool tellija esitatud kliinilist küsimust (näiteks eelsoodumus teatud haiguse tekkeks). Otsus kaasuvate leidude raporteerimiseks on üldjuhul tehtud riiklikul tasandil ja sõltub sellest, kuidas on patsienti eelnevalt nõustatud leidude raporteerimise suhtes. Oluline on, et igal geneetilist testimist osutaval asutusel peaks olema selge poliitikat, kuidas ja millal raporteerida

kaasuvaid leide. Juhul kui kaasuvaid leide on otsustatud raporteerida, tuleks raporteerida ainult patogeenseid ja tõenäoliselt patogeenseid leide. Kaasuvaks leiuks võib olla ka sugulussidemete avastamine. Ka neis küsimustes peaks olema koostatud selge poliitika, kuidas labor toimib.

## PERELIIKMETE TULEMUSTE RAPORTEERIMINE

Reeglina koostatakse iga pereliikmete tulemuste raport eraldi dokumendina, kuna rahvusvaheline andmekaitseeadus (GDPR – *General Data Protection Regulation*) ei luba erinevate isikute delikaatseid andmeid ühte raportisse koondada. Kuigi on teada, et osas riikides ei ole lubatud kliinilises raportis mainida enam kui üht isikut, on teatud juhtudel siiski vaja lisada piisavalt infot pereliikmete haaratuse kohta anonüümselt, et klinitsistil oleks terviklik pilt.

Kui samal ajal on uuritud mitu perekonna liiget, on tulemuste edastamise poliitika riigiti väga erinev. Tulemuste raporteerimine sõltub testitavast haigusest, analüüsi olemusest ja õiguslikest alustest riigis.

Ennetava ja presümptomaatilise testimise tulemused peavad alati olema esitatud eraldi individuaalsete raportitena.

Sünnieelses diagnostikas on soovitatud, et raport sisaldab ainult loote tulemusi. Vanemate testimise tulemused peaksid olema esitatud eraldi.

Autosoom-retsessiivsete haiguste kandluse testimise korral on vajalik

**Tabel 1.** Kokkuvõtte muudatustest võrreldes 2014. aastal Euroopa Inimesegeneetika Ühingu (ESHG) avaldatud diagnostilise geneetilise testimise (biokeemiline, tsütogeneetiline ja molekulaargeneetiline) tulemuste raporteerimise soovitustega (1)

Vastuse osa	Kokkuvõtte
Prooviga kaasnev kliiniline info	Minimaalne kliinilise info kokkuvõtte on vastusest eemaldatud. Autorid olid ühiselt nõus, et vastuse dokument peaks olema fokuseeritud tulemuste edastamisele, mitte aga analüüsi vastuvõtmise tingimustele, kuna igal diagnostikalaboril on piirkondlikud nõudmised analüüside vastuvõtmise kohta. Raportis peaks sisalduma ainult vajalik konkreetne kliiniline info.
Tulemuste raporti sisu • Administratiivne info • Isiku identifikaator(id) • Kliiniline küsimus • Testi detailne kirjeldus	Tulemuste raporti sisu on ühtlustatud, lähtudes standardist ISO15189. Suurenenud on elektrooniliste raportite osakaal. Läbiviidud testi metodoloogia kontekstis on oluline lisada meetodi kirjeldus ja info analüüsi piirangute kohta. Arutletud on standardiseeritud ja varasema nomenklatuuri kasutamise üle. Tandemkorduste ekspansiooni tulemuste raporteerimise juhend.
Tulemuste raporti sisu • Tulemuste interpreteerimine	Arutatud on patogeensete variantide klassifikatsiooni raporteerimist. Lisatud on kliiniliselt mitteoluliste ja/või kaasuvate leidude ning edasise testimise soovituste raporteerimise juhendid.
Mitmete isikute testimise tulemuste üheaegne raporteerimine	Seda osa on uuendatud rahvusvahelisest andmekaitseeadusest (GDPR) lähtudes.
Parandatud laborivastus	Lisatud on uus osa.
Proovi säilitamise info vastusel	Lisatud on uus osa.

interpreteerida ühe partneri tulemusi koos teise partneri tulemustega.

Juhul kui vanemate tulemused on vajalikud lapse tulemuste interpreteerimiseks, tuuakse lapse raportis välja ainult spetsiifiline vanemal avastatud variant.

## REFEREERITUD:

- Deans ZC, Ahn JW, Carreira IM, Dequeker E, Henderson M, Lovrecic L, Ounap K, Tabiner M, Treacy R, van Asperen CJ. Recommendations for reporting results of diagnostic genomic testing. *Eur J Hum Genet.* 2022 Sep;30(9):1011-1016. doi: 10.1038/s41431-022-01091-0. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35361922; PMCID: PMC9436979.

Autorit on finantseerinud Eesti Teadusagentuur (PRG471).