

Genetická konzultácia ako súčasť genetického vyšetrenia

Doc. MUDr. Denisa Ilenčíková, PhD.^{1,2}, MUDr. Olívia Hamidová¹, RNDr. Michal Konečný, PhD.¹,
RNDr. Zdena Bartošová, CSc.¹

¹ Oddelenie lekárskej genetiky, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

² II. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Až 10 % prípadov s nádorovým ochorením vzniká na podklade dedičnej mutácie v jednom géne. V rámci genetickej konzultácie a genetickej analýzy je možné identifikovať vysokorizikových jedincov (nositeľov mutácie) a ich rodinných príslušníkov a ich následné zaradenie do príslušných preventívnych protokolov. Medicínsky dosah genetickej analýzy je ukázať morbiditu a mortalitu, avšak vplyv na osobnú alebo psychosociálnu úroveň je ťažko hodnotiteľný. Práca poskytuje ucelený pohľad na význam genetickej konzultácie v starostlivosti o rodiny s genetickou predispozíciou k nádorovému ochoreniu. O jej význame vo fáze pred genetickej analýzou a predovšetkým vo fáze odovzdania výsledku konzultovanej osobe.

Kľúčové slová: genetická konzultácia, genetická analýza.

Genetic counseling as part of genetic analysis

Up to 10% of cancers are caused by inherited mutations in single genes. The process of genetic counselling and genetic testing allows for identification of these high-risk individuals and their at risk family members and enrolment into appropriate preventive protocols. The medical impact of genetic testing is evidenced by reduced morbidity and mortality, however, the impact on a personal or psychosocial level has been more difficult to evaluate. The work provides a comprehensive view of the importance of genetic counseling in the care of families with a genetic predisposition to neoplastic disease. We highlight the importance of the counselling before the genetic analysis and the phase after the testing with the transmission of the result to the person.

Key words: genetic counselling, genetic analysis.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(2): 74–76

Úvod

V rodinách s opakujúcim sa výskytom určitých nádorových ochorení predpokladáme dedičnú podstatu ochorenia. Spomedzi všetkých nádorových ochorení tvoria ochorenia s dedičnou predispozíciou asi 10 % všetkých nádorových ochorení. K najčastejším patrí dedičný syndróm nádorov prsníka a vaječníkov (Hereditary Breast and Ovarian Cancer – HBOC) a dedičný kolorektálny karcinóm (Lynchov syndróm, Hereditary Non-polyposis Colon Cancer – HNPCC). Medzi zriedkavé dedičné syndrómy patrí familiárna adenomatózna polypóza, Li-Fraumeniho syndróm, von-Hippel Lindauov syndróm, Cowdenov syndróm, syndróm mnohopočetnej endokrinnéj neoplázie 1 a 2, neurofibromatóza typ 1 a typ 2, syndróm familiárneho malígneho melanómu a hereditárnej pankreatitídy.

Na dedičný pôvod nádorového ochorenia je potrebné myslieť najmä v prípade:

- opakovaného výskytu nádorov prsníkov a/alebo vaječníkov v rodine (dva a viac pokrvne príbuzní v jednej línii)
- žien s výskytom nádoru prsníka alebo vaječníkov pred 40. rokom života
- žien s duplicitou nádoru prsníka a vaječníkov v každom veku

- mužov s nádorom prsníka
- osôb s opakovaným výskytom nádorov hrubého čreva a maternice v rodine (dva a viac pokrvne príbuzných v jednej línii)
- nádoru hrubého čreva alebo nádoru maternice pred 40. rokom života
- opakovaného výskytu malígnych melanómov v jednej príbuzenskej línii
- opakovaného výskytu určitého typu nádoru
- kombinácie rôznych nádorových ochorení vo veku do 50. roku života.

V prípade spozorovania niektorej z uvedených situácií v rodine, je vhodné obrátiť sa na svojho lekára a na klinického genetika.

Na Slovensku sa nachádzajú tri špecializované konzultačné pracoviská, ktoré poskytujú nielen genetickej konzultácii a diagnostiku hereditárnych nádorových ochorení, ale aj interdisciplinárny program starostlivosti o rodiny s dedičnými nádorovými ochoreniami. Sú to Oddelenie lekárskej genetiky Onkologického ústavu sv. Alžbety, Oddelenie lekárskej genetiky Národného onkologického ústavu a Centrum lekárskej genetiky na Ústave lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB v Bratislave.

Tieto pracoviská ponúkajú možnosť genetickej konzultácie a v indikovaných prípadoch

molekulovo-genetické vyšetrenie pacientom s nádorovým ochorením a ich rodinným príslušníkom. Genetickej konzultácii môže odporučiť praktický lekár, onkológ, gynekológ, chirurg alebo ktorýkoľvek iný lekár. Pacient sa môže na genetickej konzultácii objednať sám, musí však prísť so žiadosťou a lekárske odporúčaním.

Genetická konzultácia

Genetická konzultácia predstavuje komunikatívny proces medzi špecialistom v odbore lekárska genetika a konzultovanou osobou, t. j. osobou, ktorá očakáva odborné vysvetlenie podstaty genetickej podmieneného stavu alebo choroby (1, 4). Genetickej konzultácii má slúžiť na to, aby konzultovaná osoba pochopila podstatu svojho stavu alebo ochorenia. Obzvlášť sa v rámci konzultácie venuje pozornosť významu genetickej faktorov na vznik ochorenia a ich pôsobenie v pohľade na pravdepodobnosť vzniku ochorenia a jeho prognózu. Mnohé životné situácie vyžadujú hľadanie spoločných riešení v prevencii a liečbe dedičných nádorových ochorení, preto sú v niektorých prípadoch na genetickej konzultácii prvolaní aj ďalší špecialisti ako napríklad psychológ, chirurg, onkológ alebo gynekológ.

Priebeh genetickej konzultácie

Pri dedičných nádorových ochoreniach má konzultácia nasledovný priebeh: 1. úvodnú konzultáciu, 2. čakanie na výsledok, 3. oznámenie výsledku (2, 3).

1. Úvodná konzultácia

V rámci úvodnej konzultácie sa lekár špecialista v odbore lekárska genetika zoznamuje s motiváciami, ktoré viedli konzultovaného k návšteve genetiky a so znalosťami, ktoré má konzultovaný o danej problematike. Potom je konzultovaný informovaný o cieľoch a priebehu konzultácie a o právnej ochrane osobných údajov. Centrálnou témou úvodnej konzultácie je zostavenie rodokmeňa a podrobnej rodinnej anamnézy. Pri nahromadení prípadov so zvýšeným výskytom nádorov, napríklad v prípade nádoru prs alebo ovárií, lekár podľa selekčných diagnostických kritérií odporučí molekulovo-genetické vyšetrenie s cieľom vyšetriť gény asociované s daným ochorením a navrhne odber materiálu na genetické vyšetrenie (2, 5). Najčastejšie je ním periférna krv alebo ster z bukálnej sliznice. Vyšetrenie s cieľom identifikovať rodinnú mutáciu sa v prvom rade ponúka v rodine osobe, u ktorej sa nádorové ochorenie manifestovalo (7, 8).

Genetická konzultácia má pomôcť konzultovanému a jeho rodine pochopiť medicínske, biologické a genetické súvislosti natoľko, aby konzultovaný a jeho rodinní príslušníci mohli získať dostatočné základy na samostatné rozhodovanie pre genetický test.

Dôležitá je forma a atmosféra v rámci tohto komunikačného procesu. Genetická konzultácia musí prebiehať nedirektívne, zrozumiteľne, empaticky a bez toho, že by konzultovaný očakával výsledok v rozhodovacom procese konzultujúceho. Konzultovaný má právo ponúknuť genetické vyšetrenie odmietnuť (má právo nevedieť). Konzultovanému sa obsah genetického poradenstva odovzdá v písomnej forme (2).

Pred každým genetickým laboratórnym vyšetrením musí lekár v odbore klinická genetika informovať konzultovaného o podstate vyšetrenia, možných výsledkoch a konsekvenciách plynúcich z genetického vyšetrenia. V rámci tohto objasnenia musí pred plánovaným genetickým vyšetrením konzultovaný podpísať informovaný súhlas s daným vyšetrením. U nesvojprávnych osôb dáva súhlas právny zástupca. Lekár tento súhlas písomne dokumentuje.

Počas genetickej konzultácie sa kladie osobitný dôraz na to, aby konzultovaný nedostal len medicínske informácie, ale aby mu bol dostatočný priestor venovaný psychosociálnym a psychologickým konsekvenciám vyšetrenia. Väčšina pacientov s často sa vyskytujúcimi nádorovými syndrómami ako HBOC alebo Lynchovým syn-

drómom nevyvíjajú nádorové ochorenie pred 18. rokom života, a preto sa odporúča genetické testovanie až po dovŕšení dospelosti.

Prediktívne genetické vyšetrenie u maloletých (do 16 rokov) sa u rodín s dedičnými nádorovými syndrómami realizuje len v prípade, ak sa nástup ochorenia prejaví v puberte ako napríklad krvácanie zo stolice u adolescentov so zistenou polypózou a rizikom vzniku včasného karcinómu pri ochorení FAP (adenomatóznej familiárnej polypózy). U maloletých sa genetické vyšetrenie deje so súhlasom zákonného zástupcu. A hlavne vtedy, keď sú možné preventívne alebo terapeutické opatrenia (6, 7).

2. Čakanie na výsledok

Počas čakania na výsledok genetického vyšetrenia môžu byť podľa potreby konzultovaného ponúknuté, eventuálne sprostredkované psychologické alebo psychoterapeutické konzultácie. Pokým nie sú výsledky genetického vyšetrenia k dispozícii, sú u vysokorizikových osôb, ktoré spĺňajú diagnostické kritériá pre nádorový syndróm, odporúčané aj dopĺňajúce klinické vyšetrenia. Napríklad pri nádore prsníka sa odporúča aj gynekologické vyšetrenie ovárií (8).

3. Oznámenie výsledku

Výsledok genetického vyšetrenia musí byť rovnako dobre ošetrený. Informácie o výsledku genetického vyšetrenia sa podávajú najprv vyšetrovanej osobe v rámci genetickej konzultácie prostredníctvom lekára so špecializáciou v lekárskej genetike. Následne môže výsledky pacientov konzultujúci lekár oznámiť len lekárom, ktorí vyšetrenie indikovali a/alebo tým, ktorých uvedie konzultovaný sám.

U osôb s nádorovým ochorením, u ktorých sa molekulovo-genetickým vyšetrením zistí kauzálna rodinná mutácia, odporúča sa program „ušíť na mieru“, zahŕňajúci pravidelné vyšetrenia klinického sledovania a navrhnuté optimálne liečebné a preventívne opatrenia (5, 6). Diagnostika a manažment pacientov s dedičným nádorovým ochorením sú tak pre pacienta, ako aj pre lekárov náročné, lebo vyžadujú úzku interdisciplinárnu spoluprácu klinického genetika s lekármi rôznych špecializácií (7, 8).

U tých rodinných príslušníkov, ktorí sú nositeľmi rodinnej mutácie bez príznakov nádorového ochorenia, sa odporúča zaradenie do klinického preventívneho programu, ktorý predstavuje systém pravidelných klinických vyšetrení v závislosti od typu dedičného nádorového syndrómu. U tých, ktorí nie sú nositelia mutácie, nasleduje vylúčenie z klinického preventívneho programu. Tým môžu byť na základe molekulovo-genetickej diagnostiky oslobodení od pravidelných klinických vyšetrení.

Nositelom mutácie sú odporúčané kontakty na svojpomocné skupiny, možné semináre a aktivity organizované Ligou proti rakovine umožňujúce podporu v ich životnej situácii (8).

Záver

Genetická konzultácia je celosvetovo považovaná za optimálne miesto pre odborné sprevádzanie rodín s genetickou predispozíciou. Vytvára priestor pre individuálny prístup k problémom súvisiacim s nosičstvom mutácie a umožňuje celoživotnú dispenzarizáciu pacienta a rizikových príbuzných (2, 9, 10).

Literatúra

1. Smidtko J. Gendiagnostikgesetz und Qualifikation zur Genetischen Beratung. *Med. Genet* 2011;23:26–27.
2. Gendiagnostik-Kommission. Richtlinie über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und gemäß § 23 Abs. 2 Nr.3 GenDG: In der Fassung vom 01.07.2011. *Bundesgesundheitsbl* 2011; 54(11):1248–1256.
3. Halfinger W, Eiben B. Das „Gendiagnostik-Aufklärung- Syndrom“ und seine Folgen. *Frauenarzt* 2010;51:514–516.
4. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und Berufsband Deutscher Humangenetiker. S2-Litlinie „Humangenetische Diagnostik“. *Med Genet* 2011;23:282–323.
5. Ilenčíková D, Bartošová Z, Fridrichová I, et al. Dedičný nádor hrubého čreva a konečníka. Koncept klinicko-genetickej starostlivosti. *Gastroenterol. prax* 2003;2(3):189–195.
6. Wagner A, van Kessel I, Kriege MG, et al. Long term follow-up of HNPCC gene mutation carriers: compliance with screening and satisfaction with counselling and screening procedures. *Fam Cancer*. 2005;4(4):295–300.
7. Raymond VM, Everett JN. Genetic counselling and genetic testing in hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(2):275–283.
8. Stuckey AR, Onstad MA. Hereditary Breast Cancer. An update on risk assessment and genetic testing in 2015. *Am J Obstet Gynecol* 2015; March [Epub ahead of print]
9. Ilenčíková D. Clinical Genetics and views of ethical and legislative conclusions in the Slovak republic human reproduction and Genetic ethics, 2005;11(2):49–54.
10. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223–262.

Doc. MUDr. Denisa Ilenčíková, PhD.

2. detská klinika LF UK a DFNSP,
Bratislava
Limbová 1, 833 40 Bratislava
denisa.ilencikova9@gmail.com



BRCA^{mut} fórum

Vedomie o zvýšení rizika onkologického ochorenia je prirodzene spojené so psychickou záťažou, ktorá sa môže prejavíť strachom, úzkosťou, depresiou, nespavosťou, prípadne môže viesť až k poruchám vzťahov či sociálnej izolácii. Táto zvýšená psychická záťaž je markantná najmä u žien – nositeľiek mutácie génu *BRCA1* alebo *BRCA2* pri dedičnom nádore prsníka a ovária (8). Mnohé otázky spojené so zvládaním situácie celoživotného nosičstva mutácie nie je možné u týchto žien zodpovedať v rámci genetickej konzultácie pri oznámení pozitívneho výsledku vyšetrenia. Na ne je vyhradený krátky čas (cca 1 hodina) a psychické vnímanie ženy po oznámení „zlej správy“ je len limitované pre ďalšie podporné preventívne prístupy, liečebné metódy či informácie.

Preto vznikajú v renomovaných onkologických inštitútoch popri genetických a onkologických oddeleniach aj Centrá kompetencie pre ochorenia prsníka alebo hrubého čreva. A rovnako aj pacientске organizácie ako napríklad FORCE (**F**acing **O**ur **R**isk of **C**ancer **E**mpowered) v USA, ktoré poskytujú nositeľkám/lom mutácie edukačné materiály o diagnostike a liečbe dedičného nádorového ochorenia, organizujú informačné semináre, kongresy s odbornými prednáškami a vyhlasujú národný týždeň HBOC pre zvýšenie povedomia o existencii takejto problematiky.

Podobne aj na Slovensku na **Oddelení lekárskej genetiky na OÚSA v Bratislave** vznikla v roku 2012 iniciatíva zorganizovať BRCA^{mut} fórum s cieľom odborných prednášok na upevnenie zdravia pre zdravé nositeľky mutácie v génoch pre HBOC. Od decembra 2012 do decembra 2013 sa každomesačne konali prednášky s odborníkmi z rôznych odborov.

Prvé stretnutie bolo zamerané na zoznámenie, oboznámenie s plánovanými témami a exkurziou v laboratórnych priestoroch oddelenia s vedúcim Oddelenia lekárskej genetiky **RNDr. Michalom Konečným, PhD.** Počas posedenia mali ženy priestor vyjadriť svoje pocity pri oznámení výsledku testovania po genetickej konzultácii, čím bolo nadviazané na to „nevypovedané“ v rámci genetickej konzultácie (obrázok).

Nasledujúce stretnutie bolo venované preventívnym prehliadkam. Podrobnosti o význame dispenzarizácie, intervaloch medzi vyšetreniami a o preventívnych chirurgických zákrokoch pre-

Obrázok. Skupinové stretnutia žien – nositeľiek mutácie génu *BRCA1/BRCA2*



zentoval skúsený mamológ **doc. MUDr. Vladimír Bella, PhD.** Otázky v súvislosti s gynekologickými prehliadkami v rámci včasného záchytu karcinómu ovária, s významom ovarektómie pri zvýšenom riziku nádoru vaječníkov a aj otázky súvisiace s následnou menopauzou zodpovedala **MUDr. Mária Hronská.**

Zo stretnutia vyplynula požiadavka na samostatné stretnutie zamerané na prevenciu a liečbu osteoporózy. Tejto problematike sa podrobne venovala na ďalšom stretnutí osteologička **MUDr. Beata Španíková.** Objasnila mechanizmus metabolizmu vápnika, podčiarkla význam sledovania kostnej denzity a adekvátnej suplementácie a liečby ako aj význam pohybu v prevencii osteoporózy.

Samostatnou témou stretnutia bola úloha výživy a detoxikácie organizmu v prevencii onkologického ochorenia, prednášku na túto tému predniesla **prof. RNDr. Katarína Horáková, DrSc.** Ženy mimoriadne zaujala téma o nových poznatkoch vo výskume a chápaní molekulárnej podstaty genetickeho rizika pri nosičstve mutácie v *BRCA* génoch v podaní **RNDr. Zdeny Bartošovej, CSc.** Venovala sa aj možnostiam modifikácie zvýšeného rizika prostredníctvom zdravého životného štýlu s dostatkom spánku, pohybu a vyváženosti medzi odpočinkom, prácou a zábavou. Vysvetlila fungovanie hormonálnych mechanizmov počas stresu a uvoľnenia organizmu.

O význame stavu duševnej vyrovnanosti, usporiadaní pocitov a emocionálnych potrieb prostredníctvom použitia metódy navrhnutéj **prof. MUDr. Máriou Hengstbergerovou** „Vnútroň dom ako

ochranný prístrešok pred chorobou“ sa venovala **doc. MUDr. Denisa Ilenčíková, PhD.**

Posledné stretnutie bolo venované praktickým nácvikovým metódam psychotréningu pri potrebe zvládania strachu zo vzniku a zistenia nádorového ochorenia. Živú diskusiu s konkrétnymi tipmi a odporúčaniami viedla skúsená onkopsychologička **Mgr. Mária Andrášiová, PhD.** Stretnutia žien a odborníkov v rámci BRCA^{mut} fóra sa konali s finančnou a morálnou podporou neziskovej organizácie Združenia pre onkológiu.

Súhrnne bolo možné vyhodnotiť iniciatívu BRCA^{mut} fóra ako aktivitu s mimoriadne vysokým významom a prínosom pre všetkých zúčastnených.

Pre zdravé nositeľky mutácie znamenalo usporiadanie takéhoto fóra jednoznačne prísun nových informácií a novú orientáciu v praktických otázkach súvisiacich priamo so vznikom nádorového ochorenia, zvýšenú zaangažovanosť v preventívnych prehliadkach a v žití zdravého životného štýlu. Na základe nových informácií sa dve ženy rozhodli pre podstúpenie odporúčanej profylaktickej ovarektómie, ktorú doteraz odkladali.

Stretnutia boli prínosné aj pre samotných odborníkov. Poskytli lepšie pochopenie širokej škály problémov, ktoré trápia zdravé nositeľky pre HBOC po odhalení ich celoživotnej predispozície.

Doc. MUDr. Denisa Ilenčíková, PhD.

2. detská klinika LF UK a DFNSP,
Bratislava

Limbová 1, 833 40 Bratislava

denisa.ilencikova9@gmail.com

