

Psihološki aspekti genetskog savjetovanja kod nasljednih karcinoma

Cesarec, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:391795>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dora Cesarec

**Psihološki aspekti genetskog savjetovanja kod
nasljednih karcinoma**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Ljiljane Šerman i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

ATM – ATM serin / treonin kinaza (engl. *serine/threonine kinase*)

BRCA1 – engl. *BReast CAncer 1*

BRCA2 – engl. *BReast CAncer 2*

CA 125 – karcinom antigen 125 (engl. *cancer antigen 125*)

CDH1 – kadherin -1 (engl. *chromodomain helicase DNA binding protein 1*)

CES-D – Ljestvica depresivnosti Centra za epidemiološka istraživanja (*Center for Epidemiological Studies Depression Scale*)

CHEK2 – kinaza 2 kontrolne točke (engl. *checkpoint kinase 2*)

EPCAM – epitelna adhezijska molekula (engl. *epithelial-cell adhesion molecule*)

FAP – obiteljska adenomatozna polipoza (engl. *Familial Adenomatous Polyposis*)

HADS – Skala bolničke anksioznosti i depresije (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

HBOC – nasljedni karcinom dojke i jajnika (engl. *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*)

HNPCC – nasljedni nepolipozni karcinom kolona (engl. *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*)

IES – Skala utjecaja događaja (*Impact of Event Scale*)

KBT – kognitivno-bihevioralna terapija

KONZULTAND – osoba koja traži genetski savjet

MLH1 – MutL protein homolog 1 (engl. *mutL homologue 1*)

MMR – popravak neusklađenosti DNA (engl. *MissMatch Repair*)

MSH2 – MutS protein homolog 2 (engl. *mutS homologue 2*)

MSH6 – MutS protein homolog 6 (engl. *mutS homologue 6*)

NGS – sekvenciranje sljedeće generacije, nova metoda sekvenciranja DNA (engl. *Next Generation Sequencing*)

NSGC – Nacionalno društvo genetskih savjetnika (*National Society of Genetic Counselors*)

PAHC – Upitnik psihološki aspekti nasljednih karcinoma (*Psychosocial Aspects of Hereditary Cancer*)

PALB2 – partner i lokalizator BRCA2 (engl. *partner and localizer of BRCA2*)

PARP – poli ADP-riboza polimeraza (engl. *poly ADP ribose polymerase*)

PMS2 – post-mejotički segregacijski protein 2 (engl. *postmeiotic segregation increased 2 protein 1*)

PTEN – homolog fosfataze i tenzina (engl. *phosphatase and tensin homolog*)

STAI – Upitnik za procjenu anksioznosti kao stanja i kao crte ličnosti (*State-Trait Anxiety Inventory*)

STK11 – serin/treonin kinaza 11 (engl. *serine/threonine kinase 11*)

TP53 – tumor protein p53 (engl. *tumor protein p53*)

VUS – varijanta klinički nepoznatog značenja (engl. *variant of uncertain [unknown] significance*)

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| SAŽETAK..... | I |
| SUMMARY..... | II |
| 1. UVOD | 1 |
| 2. NASLJEDNI KARCINOMI | 2 |
| 2.1. Nasljedni karcinom dojke i jajnika | 3 |
| 2.2. Lynch sindrom..... | 5 |
| 3. GENETSKO TESTIRANJE | 6 |
| 4. GENETSKO SAVJETOVANJE | 7 |
| 4.1. Genetsko savjetovanje prije testiranja..... | 9 |
| 4.2. Genetsko savjetovanje poslije testiranja | 10 |
| 4.3. Komunikacija i percepcija rizika | 10 |
| 5. PSIHOLOŠKI ISHODI GENETSKOG TESTIRANJA | 12 |
| 6. PSIHOTERAPIJA U GENETSKOM SAVJETOVANJU..... | 14 |
| 6.1. Kognitivno – bihevioralna terapija | 15 |
| 7. ZAKLJUČAK..... | 17 |
| 8. ZAHVALE..... | 18 |
| 9. LITERATURA..... | 19 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 25 |

SAŽETAK

Psihološki aspekti genetskog savjetovanja kod nasljednih karcinoma

Dora Cesarec

Nasljedni karcinomi obuhvaćaju svega 5-10 % karcinoma no važnost otkrivanja nositelja patoloških mutacija leži u individualizaciji pristupa prevencije i liječenja te otkrivanja članova obitelji koji su pod povećanim rizikom za razvoj bolesti. Osobe pod povećanim rizikom upućuju se na genetsko savjetovanje. U sklopu savjetovanja, savjetnik pomaže pacijentima razumjeti i prilagoditi se medicinskim, psihološkim i obiteljskim posljedicama doprinosa genetike razvoju bolesti. Dio genetskog savjetovanja je i odlučivanje o genetskom testiranju. Genetsko testiranje je laboratorijska analiza kojom se otkrivaju patološke varijante gena, a metoda koja se danas najčešće koristi je sekvenciranje nove generacije, NGS (engl. *Next Generation Sequencing*). Genetsko savjetovanje sastoji se od dva pristupa koja bi trebala koegzistirati: informativnog, kojem je cilj prenijeti informacije pacijentu, i psihološkog, u kojem savjetnik otkriva emocionalne potrebe pacijenata, pruža podršku i potiče prilagodbu novonastaloj situaciji, koristeći empatijski pristup i pristup usmjeren na pacijenta. Psihološki aspekt temelji se na postizanju terapijskog odnosa, zasnovanog na poštivanju, u kojem savjetnik i pacijent zajedno djeluju ka postizanju postavljenih ciljeva. Takav pristup pokazao se koristan u raznim situacijama s kojima se susreću savjetnici i pacijenti tijekom savjetovanja kao što su: pomaganje pacijentima u donošenju odluka (npr. odlučivanje o testiranju), točnija percepcija i razumijevanje rizika za razvoj bolesti, bolje razumijevanje bolesti, olakšavanje simptoma tjeskobe, anksioznosti i depresije koji se javljaju pri dobivanju nalaza testiranja, te zabrinutosti i krivnje zbog prenošenja patološke varijacije gena na djecu. Ovakav pristup u suštini je 'psihoterapijski'. Iako genetsko savjetovanje nije vid psihoterapije, određeni psihoterapijski pristupi i tehnike, kao što su tehnike kognitivno-bihevioralne terapije, primjenjive su i korisne u procesu genetskog savjetovanja. Bez obzira na brojne prednosti psihološkog aspekta u genetskom savjetovanju, informativni pristup često prevladava u praksi. Trebalo bi nastojati da u radu savjetnika budu uključena oba za dobrobit pacijenta; kako bi odluke koje donose bile informirane. Za to je potrebno razumijevanje informacija o etiologiji bolesti, nasljeđu i riziku obolijevanja te razumijevanje emocija proizašlih iz dobivenih informacija.

KLJUČNE RIJEČI: genetsko savjetovanje, genetsko testiranje, nasljedni karcinomi, psihološka podrška

SUMMARY

Psychological aspects of genetic counseling in hereditary cancer

Dora Cesarec

Inherited cancers make up only 5-10% of all cancers, but the importance of detecting carriers of pathological mutations lies in personalizing approaches to prevention and treatment, as well as identifying family members at an increased risk of developing the disease. Individuals at heightened risk are referred for genetic counseling. Within the counseling process, counselors assist patients in understanding and adapting to the medical, psychological, and familial consequences of genetic contributions to disease development. Genetic counseling also involves decision-making about genetic testing. Genetic testing is a laboratory analysis used to identify pathological gene variants, and the most commonly employed method today is Next Generation Sequencing (NGS). Genetic counseling consists of two coexisting approaches: informational, which aims to convey information to the patient, and psychological, in which the counselor addresses the emotional needs of patients, provides support, and encourages adaptation to the newly arisen situation, using an empathetic and patient-centered approach. The psychological aspect is based on establishing a therapeutic relationship rooted in respect, where the counselor and patient work together toward achieving set goals. Such an approach has proven beneficial in various counseling situations, including aiding patients in decision-making (e.g., deciding on testing), improving the perception and understanding of disease risk, enhancing disease comprehension, alleviating symptoms of distress, anxiety, and depression that may arise upon receiving test results, as well as addressing concerns and guilt related to passing on a pathological mutation to offspring. Essentially, this approach is 'psychotherapeutic' in nature. Although genetic counseling is not a form of psychotherapy, certain psychotherapeutic approaches and techniques, such as cognitive-behavioral therapy techniques, are applicable and useful in the genetic counseling process. Despite the numerous advantages of the psychological aspect in genetic counseling, the informative approach often prevails in practice. Efforts should be made to involve both aspects in the counselor's work for the patient's benefit, ensuring that the decisions made are well-informed. This requires an understanding of information about the etiology of the disease, inheritance, and the risk of illness, as well as an understanding of the emotions stemming from the received information.

KEY WORDS: genetic counseling, genetic testing, hereditary cancers, psychological support

1. UVOD

Genetsko testiranje približava nas personaliziranoj medicini kojoj danas težimo; za pacijente s pozitivnim genetskim statusom navedeno podrazumijeva individualizaciju metoda praćenja bolesti na temelju procijenjenog rizika, preventivne mjere, ranije postavljanje dijagnoze, pružanje ciljanih onkoloških tretmana i identifikaciju članova obitelji pod rizikom. No, za personaliziranu skrb o bolesnicima nije dovoljno poznavanje njihovog genetskog ustroja. Potrebno je razumjeti utjecaj bolesti na emocionalno, mentalno i socijalno blagostanje, uvidjeti emocionalne potrebe pacijenata i pružiti im psihološku podršku.

Važnost psihološke podrške i komunikacije, a posebno pojedinaca koji se suočavaju s mogućnošću nasljedne predispozicije za karcinome, vidljiva je i u definiciji genetskog savjetovanja koju je Nacionalno društvo genetskih savjetnika (*National Society of Genetic Counselors*, NSGC) odredilo 2006. godine. Ono definira genetsko savjetovanje kao proces pomaganja osobama da razumiju i prilagode se medicinskim, psihološkim i obiteljskim posljedicama genetskih doprinosa bolesti (1). Danas se udaljavamo od čistog medicinsko-informativnog pristupa u genetskom savjetovanju, kojemu je cilj pružiti informacije o genetskoj podlozi te se naglašava ravnopravnost psihološkog aspekta genetskog savjetovanja. Genetsko savjetovanje može biti uspješno tek ako sadržava oba aspekta.

U ovom radu bit će govora o nasljednim karcinomima i genetskom savjetovanju i testiranju, s naglaskom na psihološke reakcije, emocije i izazove s kojima se susreću pacijenti tijekom navedenih procesa. Na kraju će se razmotriti psihoterapijske tehnike koje genetski savjetnici koriste kao pomoć pacijentima za nošenje s tim emocijama, a moguće i razrješenje istih.

2. NASLJEDNI KARCINOMI

Karcinomi su maligne novotvorine koje nastaju uslijed nekontroliranog rasta epitelnih stanica.

(2) Mutacije gena koje su odgovorne za proliferaciju i diferencijaciju stanica dovode do neispravne stanične diobe ili nefunkcioniranja apoptoze (2, 3). Većina karcinoma je sporadična i razvija se zbog mutacija u somatskim stanicama, nastalih tijekom života, a uzrokovanih okolišnim čimbenicima. Međutim, 5 do 10 % karcinoma su nasljedni karcinomi (4).

U nasljednih karcinoma, mutacije koje se nasljeđuju prisutne su u trenutku začeća, u spolnim stanicama, a nazivaju se mutacije zametne loze (engl. germ line mutation). Nasljeđivanje mutacije ne znači nužno razvoj karcinoma, već povećan rizik za razvoj istih, jer su za karcinogenezu potrebne dodatne mutacije uzrokovane utjecajima čimbenika okoliša, kao što je izloženost duhanskom dimu ili ionizirajućem zračenju (3). Knudson je 1971. godine na primjeru retinoblastoma postavio teoriju dvostrukog hica koja objašnjava da je za razvoj tumora potreban gubitak funkcije oba alela gena. Prvi „udarac“, odnosno manjkavi gen nasljeđuje se autosomno dominantno u skladu s Mendelovim pravilima, dok drugi „udarac“, odnosno mutacija drugog alela nastaje kasnije, tijekom mitoze u somatskim stanicama (2, 3, 5).

Sklonost za nastanak karcinoma može biti posljedica nasljeđivanja mutacija (patogenih varijacija) velike skupine gena koje zajednički zovemo tumor supresorima (2). Iako na nasljedne karcinome otpada mali udio svih karcinoma, njihova važnost je u pravovremenom otkrivanju nositelja mutacija kako bi se prilagodili preventivni i kontrolni pregledi, omogućila rana dijagnostika bolesti, pružili ciljani tretmani liječenja i odredila procjena rizika za nositelje i članove njihovih obitelji.

Penetrantnost gena označava udio osoba s genetskom mutacijom koji će razviti fenotipska obilježja bolesti, odnosno karcinom (6). Geni s predispozicijom za nastanak karcinoma mogu se podijeliti u kategorije visoko, umjereno i nisko penetrantnih (7). Nasljedni karcinomi najviše se povezuju uz gene visoke penetrantnosti. Iako viša penetrantnost znači viši rizik za razvoj karcinoma, valja imati na umu da okolišni čimbenici, ali i postojanje modifikatora genetskog rizika mogu izmijeniti penetrantnost patološke mutacije i utjecati na razvoj karcinoma (6).

Neki od znakova koji ukazuju na moguću predispoziciju za razvoj nasljednog karcinoma su razvoj više od jednog primarnog tumora, razvoj i otkriće karcinoma u mlađoj dobi, pojedini rijetki tipovi karcinoma, postojanje dva ili više srodnika s istom vrstom karcinoma, zahvaćenost više generacija i pojavnost karcinoma za koje se zna da su genetski povezani u jednoj obitelji, odnosno da pripadaju nekom od sindroma nasljednih karcinoma (8).

Otkriveno je više od 50 sindroma povezanih s nasljednim karcinomima, a najčešći i najviše proučavani su nasljedni karcinom dojke i jajnika (engl. *Hereditary Breast and Ovary Cancer*, HBOC) i Lynch sindrom (*tablica 1.*) (6, 8).

Tablica 1. Najčešći sindromi nasljednih karcinoma prikazani u ovom radu. Tablicu pripremio autor.

| Sindrom | Manifestacija | Gen |
|------------------------------------|---|--|
| Nasljedni karcinom dojke i jajnika | Karcinom dojke Karcinom jajnika Karcinom gušterače Karcinom prostate Melanom | <i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> |
| Lynch sindrom | Karcinom kolona Karcinom endometrija Karcinom jajnika Karcinom želuca Karcinom prostate Karcinom duodenuma Karcinom gušterače Karcinom žučnih puteva Karcinom mokraćnog sustava Tumori mozga | <i>MLH1</i> <i>MLH2 (EPCAM)</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> |

2.1. Nasljedni karcinom dojke i jajnika

Od svih karcinoma dojke i jajnika, u 10-15 % radi se o nasljednom karcinomu (9, 10). Najčešće se javlja u sklopu autosomno dominantnog sindroma HBOC, koji je povezan s mutacijama gena *BRCA1* i *BRCA2* (engl. *Breast CAncer*). *BRCA1/2* su tumor supresorski geni čiji proteini sudjeluju u procesu homologne rekombinacije pri popravku lomova dvostruke zavojnice DNA. *BRCA1* sudjeluje i u aktivaciji kontrolnih točaka (11). Gen *BRCA1* smješten je na dugom kraku 17. kromosoma, a *BRCA2* gen nalazi se na dugom kraku 13. kromosoma (3). Pretpostavlja se da prevalencija patoloških varijanti gena *BRCA1* i *BRCA2* u općoj populaciji iznosi između 1:400 i 1:500 (12, 13). Postoje razlike u prevalenciji ovisno o rasi i porijeklu, a značajno je povećana u potomaka aškenaskih Židova, gdje iznosi 1:40 (14-16).

U nositeljica *BRCA1* mutacija (patoloških varijacija) rizik za obolijevanje od karcinoma dojke iznosi 55-72 %, a za karcinom jajnika 39-44 % (u rizik su uključeni i karcinomi jajovoda i peritoneuma). Rizik je nešto niži kod patoloških varijacija *BRCA2* i iznosi 45-69 % za karcinom dojke, a 11-17 % za jajnik. Usto, u nositelja su učestaliji karcinomi prostate, gušterače, dojke u muškaraca i melanoma, s većom pojavnosti u *BRCA2* pozitivnih (17-19). Kuchenbacker i suradnici prikazali su i značajnu pojavu kontralateralnog karcinoma dojke 20 godina nakon primarne dijagnoze i porast incidencije u mlađoj odrasloj dobi (< 40 god.), što naglašava potrebu za uvođenjem pravovremenih metoda praćenja bolesti (*tablica 2.*) i profilaktičke kirurgije (19). Od kirurških postupaka preporučuje se bilateralna mastektomija te salpingo-ooforektomija (10).

Uz mutacije *BRCA 1/2*, na koje otpada jedna trećina slučajeva, nasljedni karcinomi dojke i jajnika povezuju se i uz patološke varijante drugih gena. Primjerice, visoko penetrantni *CDH1* (engl. *chromodomain helicase DNA binding protein 1*) gen, koji se povezuje s lobularnim karcinomom dojke, geni *PALB2* (engl. *partner and localizer of BRCA2*), *PTEN* (engl. *phosphatase and tensin homolog*), *STK11* (engl. *serine/threonine kinase 11*) i *TP53* (engl. *tumor protein p53*), umjereno penetrantni gen *ATM* (engl. *ATM serine/threonine kinase*) i gen *CHEK2* (engl. *checkpoint kinase 2*), koji je nakon *BRCA1/2* najčešće dokazani mutirani gen u oboljelih od karcinoma dojke (9, 20).

Tablica 2. Preporuke za praćenje osoba s patogenim mutacijama gena *BRCA1* i *BRCA2*. Prema: Brkljačić 2016., str. 23 (10)

| PREPORUKE ZA PRAĆENJE OSOBA S PATOGENIM MUTACIJAMA GENA <i>BRCA1</i> I <i>BRCA2</i> |
|---|
| Samopregled jednom mjesečno od 18. godine života |
| Klinički i ultrazvučni pregled dojki od 25. godine života svakih 6 mjeseci |
| Bazična mamografija 10 godina prije nego li je najmlađi srodnik obolio od raka dojke, najkasnije s 40 godina života |
| MR dojki jednom godišnje od 25. godine života |
| Transvaginalni ultrazvuk s kolor-doplerskim pregledom počevši od 30. godine života |
| Razmotriti mogućnost određivanja CA-125 svakih 6 mjeseci |
| Razmotriti mogućnosti profilaktičke kirurgije i kemoprevencije |

2.2. Lynch sindrom

Na Lynchov sindrom, prije nazivan sindrom nasljednog nepolipoznog karcinoma debelog crijeva (engl. *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*, HNPCC), otpada 3 do 5 % ukupnih oboljenja od kolorektalnog karcinoma (21-23) te 2 % ukupnih oboljenja od karcinoma endometrija (24).

Sindrom je uzrokovan mutacijama u genima za popravak pogrešno sparenih parova baza (engl. *Mismatch repair*, MMR): *MLH1* (engl. *MutL homolog 1*), *MSH2* (engl. *MutS homolog 2*); uključujući *EPCAM* (engl. *epithelial-cell adhesion molecule*), *MSH6* (engl. *MutS homolog 6*), *PMS2* (engl. *postmeiotic segregation increased 2*) i nasljeđuje se autosomno dominantno. MMR geni nalaze se na različitim kromosomima: *MLH1* na trećem, *MSH2* i *MSH6* na drugom te *PMS2* na sedmom (3). U 90 % bolesnika riječ je o mutacijama gena *MLH1* i *MSH2*, zatim po učestalosti slijedi *MSH6* (7-10 %), a u najmanjem broju slučajeva radi se o mutaciji gena *PMS2*. Prevalencija Lynch sindroma u općoj populaciji iznosi otprilike 1:300, čineći ga najčešćim sindromom povezanim s nasljednim karcinomima (25).

Osobe s ovim sindromom imaju povećan rizik za razvoj karcinoma debelog crijeva (40-80 %) i endometrija (25-60 %), ali i drugih karcinoma kao što su karcinom jajnika (4-24 %), želuca, duodenuma, gušterače, žučnih vodova, mokraćnog sustava, prostate i mozga (26, 27). Zbog heterogenosti mutacija vezanih uz ovaj sindrom, teško je ispravno kvantificirati kumulativni rizik za obolijevanje od određenih karcinoma, stoga se rizik razlikuje ovisno o mutiranom genu gdje mutacije gena *MLH1* (41 % za razvoj kolorektalnog karcinoma, 48% za razvoj karcinoma endometrija i 20% za razvoj karcinoma jajnika) i *MSH2* (48 %, 21 % i 24 %) ukazuju na značajno veći rizik od mutacije gena *MSH6* (12 %, 16 % i 1 %) i *PMS2* (12-13 % za razvoj kolorektalnog karcinoma i 13 % za razvoj karcinoma endometrija) (27, 28). Uslijed navedenoga, razlike u rizicima za razvoj raka ovisnoj o dobi i zbog mogućnosti razvoja heterogene skupine karcinoma, otežano je postavljanje točnih smjernica praćenja, koje nisu uniformne ni između institucija (25). Za prevenciju kolorektalnog karcinoma preporučuje se kolonoskopija svake 1-2 godine, od 20. do 25. godine života, uz napomenu da se ista preporučuje učestalije za nositelje mutacija *MLH1* i *MSH2*, a da dijagnostičke pretrage mogu započeti kasnije za nositelje *MSH6* ili *PMS2* mutacije (29). Iako se nositeljicama preporučuju ginekološki pregled, transvaginalni ultrazvuk, testiranje CA-125 gena te uzimanje biopsije endometrija jednom godišnje, od 30. do 35. godine života, metode probira nisu se pokazale dovoljno efikasnim, stoga je glavni oslonac prevencije profilaktička operacija, histerektomija s bilateralnom salpingo-ooforektomijom koja se preporučuje u žena starosti od 40 godina koje više neće rađati (29, 30).

3. GENETSKO TESTIRANJE

Smjernice preporučuju genetsko testiranje osobama visokog rizika za razvoj karcinoma na temelju osobne i obiteljske anamneze ili otprije poznate patološke varijante gena u obitelji (31). Genetsko testiranje može biti dijagnostičko ili prediktivno. Ako se testira osoba s već postavljenom dijagnozom karcinoma zbog terapije, govorimo o dijagnostičkom testiranju. U tom slučaju, genetski profil koristi se u svrhu ciljane terapije, kao što je primjena PARP (poli ADP-riboza polimeraza) inhibitora olapariba u terapiji *BRCA1/2* pozitivnih karcinoma dojke i jajnika (32). Ako se testira osoba pod rizikom prije razvoja bolesti, govorimo o prediktivnom testiranju.

U načelu, maloljetni članovi obitelji ne podvrgavaju se genetskom testiranju, no iznimno se preporučuje kada postoji mogućnost rane intervencije od dokazane koristi, kao što je u slučaju obiteljske adenomatozne polipoze (engl. *Familial Adenomatous Polyposis*, FAP) (33).

Analiza DNA provodi se uzimanjem pacijentovog uzorka periferne krvi, no testiranje je moguće i iz uzorka sline ili brisa bukalne sluznice. Potom, koristi se jedna od metoda molekularne analize DNA. Danas se najčešće koristi metoda sekvenciranja nove generacije, masivnog paralelnog sekvenciranja (engl. *Next Generation Sequencing*, NGS) i gotovo je u potpunosti zamijenilo metode kao što su Sangerova metoda sekvenciranja DNA. Prednost NGS-a očituje se u smanjenju troškova testiranja, mogućnosti istovremenog sekvenciranja velikih genomskih regija ili velik broj uzoraka manjih regija (6). Zahvaljujući tome, razvili su se multigeni paneli koji su se dokazali osjetljivijima i učinkovitijima od testiranja pojedinih gena (31). Paneli mogu biti limitirani na specifične gene, npr. gene povezane s nasljednim karcinomom dojke, ili sadržavati širok spektar gena. Prednosti korištenja ovakvih panela su mogućnost otkrivanja nositelja višestrukih mutacija, kojih je otprilike 3 % i otkrivanje patoloških varijanti koje nisu toliko učestale u određenim karcinomima (kao npr. *BRCA1/2* mutacija u 10 % testiranih slučajeva karcinoma kolona) (20). Nedostatci ove metode sekvenciranja su povećani broj testiranih gena, čime se dovodi u pitanje i porast broja varijanti od klinički nepoznatog značenja (engl. *variants of uncertain [unknown] significance*, VUS), odabir primjerenog panela za pojedinog pacijenta i nedovoljno razumijevanje rizika i postupaka screeninga za određene mutacije(20,34).

Rezultati genetskog testiranja mogu biti sljedeći:

- pozitivan nalaz, odnosno potvrđena patološka mutacija
- negativan nalaz, odnosno nije pronađena patološka mutacija
- nalaz varijante nejasnog kliničkog značenja – VUS, odnosno nalaz varijante za koju se trenutno ne zna kliničko značenje i podložna je reklasifikaciji tijekom vremena.

4. GENETSKO SAVJETOVANJE

Ranije smo definirali genetsko savjetovanje kao proces pomaganja ljudima da razumiju i prilagode se medicinskim, psihološkim i obiteljskim posljedicama doprinosa genetike razvoju bolesti (1). U sklopu savjetovanja, genetski savjetnik prikuplja podatke o obiteljskoj i osobnoj anamnezi i temeljem prikupljenih informacija procjenjuje mogućnost pojave bolesti, odnosno rizik od postojanja nasljedne mutacije. Također, educira konzultanda o nasljeđivanju i etiologiji, testiranju, prognozi i mogućnostima prevencije bolesti i liječenja. Prilikom informiranja o testiranju poseban naglasak stavlja se na objašnjavanje značenja različitih rezultata testiranja za njih i za članove njihove obitelji (1, 35). Na savjetniku je da tijekom razgovora prepozna potrebe pojedinca ili obitelji i koristi empatijski i pacijentu usmjeren pristup. Cilj je da po završetku savjetovanja, pacijent bude u mogućnosti donijeti informirane odluke o testiranju i daljnjim postupcima te olakša pacijentovu psihološku adaptaciju na bolest ili rizik za bolest (36).

Genetsko savjetovanje provodi osoba s dobrim poznavanjem genetike, educirana za taj posao. Potrebna razina edukacije i zanimanje savjetnika razlikuje se od države do države. Tako u Hrvatskoj, genetsko savjetovanje provode liječnici, u nekim drugim državama medicinske sestre i laboratorijski genetičari, a u određenima, kao što je SAD, 'genetski savjetnik' prepoznato je kao zasebno zanimanje (10, 37).

Vidljivo je da proces savjetovanja obuhvaća mnogo zadataka i uloga savjetnika, te da se sastoji od dva aspekta: informativnog i psihološkog. Kessler je još 1997. spominjao dva različita pristupa u genetskom savjetovanju: 'podučavajući' i 'savjetnički'. 'Podučavajući' model prednost daje pružanju informacija kako bi na temelju njih pacijent mogao donijeti odluku s ciljem da po završetku pacijent bude 'educiran'. S druge strane 'savjetnički' pristup posvećen je otkrivanju emocionalnih i društvenih potreba pacijenata i motivacija iza pacijentovih odluka te poticanju prilagodbe na novootkriveni rizik za razvoj bolesti (36, 38). Tada je primijetio da u savjetovanju dominira 'podučavajući' pristup, a vidljivo je da on prevladava i danas, gdje je u mnogim istraživanjima pokazano da tijekom konzultacija savjetnici puno više pričaju, što im donekle onemogućava saslušati potrebe pacijenta (38-40). Uslijed velike količine informacija, te novih saznanja, nije iznenađujuće da neki savjetnici osjećaju dužnost i pritisak prenijeti što više informacija pacijentima.

No u tom procesu ne bi se smio zanemariti psihološki aspekt, odnosno emocionalno stanje pacijenta. Odluke pacijenata nisu utemeljene samo na podacima već na sustavima uvjerenja i vrijednostima pojedinaca koje bi savjetnik trebao upoznati i razumjeti. Potrebe konzultanada nadilaze brigu o fizičkom zdravlju i odnose se i na funkcionalne i psihičke posljedice bolesti

(41, 42). Pokazano je i da poticanje pacijenata da verbalizirajui objasne svoje osjećaje, pružanje empatije te nastojanje da se ne pribjegne verbalnoj dominaciji savjetnika dovodi do više razine zadovoljstva te poboljšanim afektivnim i kognitivnim ishodima. Također je zaključeno da bi se psihoterapeutskim pristupom moglo poboljšati znanje i razumijevanje dobivenih informacija tijekom savjetovanja jer je učenje u odraslih iskustveno, odnosno učimo na način da informacije povezujemo s već poznatim (40, 43, 44). Iz svega prikazanog, vidljiva je potreba koegzistiranja oba procesa stoga je na savjetniku da u svom pristupu pokuša ravnopravno uključiti oba.

Još jedan bitan aspekt genetskog savjetovanja je korištenje nedirektivnog pristupa. Način prenošenja informacija može utjecati na odluke pacijenata. Na savjetniku je da sve informacije i odgovore na pitanja pruži na objektivan način, bez sugestija, te da ih prenese u okruženju podrške kako bi odluka koju donosi pacijent bila autonomna, donesena samostalno bez pritiska i stresa (45).



Slika 1. Komponente genetskog savjetovanja. Autorsko djelo

4.1. Genetsko savjetovanje prije testiranja

Genetsko savjetovanje započinje razgovorom o razlogu dolaska i prikupljanjem informacija o osobnoj i obiteljskoj anamnezi, na temelju koje se crta obiteljsko stablo. Objašnjava se etiologija bolesti, nasljeđivanje, rizik od razvoja bolesti i implikacije za članove obitelji. Izlažu se mogućnosti prevencije i praćenja te rane dijagnoze i liječenja (10). Savjetnik informira pacijenta i o mogućnosti testiranja, pouzdanosti i ograničenjima različitih testova i o mogućim rezultatima, gdje se posebno treba obratiti pažnja na mogućnost dobivanja rezultata s nedostatnim medicinskim smjernicama za praćenje, kao što je varijanta nejasnog kliničkog značaja ili pozitivna mutacija nisko ili umjereno penetrantnog gena (46). Važno je tijekom procesa provjeriti i razumjeti koja su konzultandova očekivanja od savjetovanja i testiranja i koja im je motivacija za isto (47).

Tijekom ovog razgovora savjetnik bi trebao pažnju posvetiti i određenim osobinama/karakteristikama konzultanada i njihovim socijalnim okolnostima kako bi razabrao one koji bi mogli teže primiti vijest pozitivnog nalaza, i u kojih bi se mogla javiti potreba za daljnjim upućivanjem psihijatru. Za to je potrebno poznavanje određenih rizičnih čimbenika (48). Samo neki od rizičnih čimbenika na koje treba obratiti pažnju su korištenje pasivnih i izbjegavajućih mehanizama obrane, neispravna procjena rizika bolesti, prethodne dijagnoze karcinoma, dijagnoza karcinoma u obitelji, kvaliteta odnosa s partnerom, majčinstvo, niska socijalna podrška i mlađa dob (48-50).

Svrha genetskog savjetovanja prije testiranja, osim pružanja informacija, jest kroz diskusiju o implikacijama nalaza na članove obitelji i na vlastite odluke o preventivnim ili terapijskim postupcima, pokušati psihički pripremiti pacijenta na nošenje sa stresom i emocijama koje proizlaze iz otkrivanja nalaza testiranja. Dokazano je da pojedinci koji su genetski savjetovani prije genetskog testiranja pokazuju niže razine tjeskobe, anksioznosti i depresije, u usporedbi s onima koji nisu prošli testiranje ili edukaciju prije testiranja (51, 52). Zanimljiv je i primjer jednog norveškog istraživanja u kojemu su pacijentice prethodno bile informirane putem pisma ili usmeno od strane zdravstvenog djelatnika, ali nisu prošle proces savjetovanja. Prilikom dobivanja rezultata testiranja osjećale su šok, uznemirenost i zabrinutost. Sve su navele da bi preferirale prethodnu konzultaciju sa zdravstvenim djelatnikom zbog želje za razgovorom, mogućnosti postavljanja pitanja i dodatnim razjašnjenjem (53).

Na kraju susreta potrebno je provjeriti na koji način je konzultand percipirao informacije i oformio mišljenje, odgovoriti na moguća pitanja i razjasniti preostale nejasnoće. Ako se osoba odlučila za testiranje, postavlja se termin ponovnog susreta uz nalaze testiranja. Pri tome treba

imati na umu da je genetsko testiranje dobrovoljno i da svaka pacijentova odluka treba biti donesena autonomno i bez utjecaja savjetnika (45).

4.2. Genetsko savjetovanje poslije testiranja

Glavni cilj genetskog savjetovanja poslije testiranja jest priopćavanje rezultata. Prije dijeljenja informacija o rezultatima, savjetnik bi se trebao pripremiti na moguće negativne emocionalne reakcije konzultanda temeljem prethodno prikupljenih informacija o potencijalnim rizičnim čimbenicima. Trebao bi unaprijed pripremiti način prenošenja informacija, prilagoditi vokabular te biti svjestan vlastitih trenutnih emocija i stanja (54, 55). Potom, potrebno je s pacijentom učiniti osvrt na saznanja od prethodnog susreta s naglaskom na percepciju rizika i provjeriti žele li i dalje saznati rezultate. Ako je odgovor pozitivan, nastavlja se sa priopćavanjem rezultata. Valjalo bi obratiti pažnju na to da se informacije prezentiraju na što jasniji način, prilagođen osobi te da se provjeri razumijevanje istih (54). Primanjem vijesti u konzultanda se mogu javiti razne snažne emocije i psihičke reakcije. Savjetnik kao odgovor na rezultate može dobiti potpunu šutnju, a pacijent može plakati ili jecati. Osjećaji koje konzultand može izraziti su ljutnja, razočaranje, nevjerica, zabrinutost i nesigurnost, a u mnogim istraživanjima u pacijenata je primijećen porast tjeskobe, anksioznosti i depresivnog osjećaja po saznanju rezultata (46, 53). Na savjetniku je da promatranjem pacijenta identificira emocije, obznani ih i pruži dovoljno vremena, sigurno okruženje i podršku da osoba iznese svoje osjećaje. Naposljetku, raspravlja se personalizirani plan koji uključuje metode praćenja, dijagnostike i liječenja uz objašnjenja prednosti i ograničenja pojedinih opcija (54).

4.3. Komunikacija i percepcija rizik

Kada je patološka varijanta identificirana, cilj komunikacije rizika je potaknuti informirano donošenje medicinskih odluka. Pritom se komunikacija treba personalizirati potrebama svakog pacijenta. Pacijentima s karcinomom naglasak će biti na opcijama liječenja i riziku o relapsu ili pojavi drugog karcinoma, a onima koji nisu bolesni, na opcije metoda prevencija i njihove uspješnosti u smanjenju rizika. Uz razgovor o vlastitom riziku, komunicira se rizik za nasljeđivanje i rizik za članove obitelji, te najbolji način za priopćavanje rezultata obitelji uz prethodni razgovor o dinamici obiteljskih odnosa (56).

Odluke koje donose na temelju shvaćanja tog rizika imaju dugoročne posljedice na brojne aspekte njihovih života, kao što je npr. odluka o salpingo-ooforektomiji na reproduktivno zdravlje. Uz to, odluke utječu i na njihove partnerske i obiteljske odnose (56). Zbog toga je iznimno bitno da se rizik ispravno interpretira.

Međutim, objektivni rizik koji se pacijentima prezentira nerijetko se razlikuje od njihove interpretacije rizika. Neispravna percepcija nastaje zbog utjecaja pacijentovih prethodnih

uvjerenja, znanja i očekivanja, te određenih stanja kao što su anksioznost. Opasnost krive percepcije na donošenje odluka vidljivo je u istraživanju u kojem je 77 % pacijentica s nalazom VUS-a, isti interpretiralo kao patološki nalaz, a 50 % njih se u godini dana nakon dobivanja rezultata odlučilo na profilaktičku operaciju (57). Važno je tijekom savjetovanja primijetiti krivo razumijevanje informacija, upozoriti na pojavu nesporazuma i nastojati ispraviti pacijentovu percepciju (47).

Osim percepcije rizika, na odlučivanje utječe i emotivno stanje pacijenata. Emocije su snažni pokretači donošenja odluka, koje ponekad mogu biti i štetne zbog čega bi savjetnik prilikom komunikacije rizika trebao biti usredotočen na njih (58). Pokazano je da su ishodi komunikacije bolji kada savjetnik prepoznaje emocionalne potrebe konzultanada (59).

Iako je naglasak stavljen na objašnjavanje rizika za osobe koje su primile pozitivan nalaz testiranja, najčešće krivo percipirani rezultat je onaj varijante nejasnog značenja, koji se krivo percipira kao negativan ili pozitivan rezultat, a najčešće nejasnoće nastaju u razumijevanju rizika za razvoj karcinoma i u vezi nasljednosti bolesti (47, 60). Izazov za savjetnika može biti i pružanje podrške pri razvoju emocija kao što su nevjerica, ljutnja i frustracija koje se u osoba s nalazom VUS-a javljaju kada je on točno interpretiran kao nejasan (61).

5. PSIHOLOŠKI ISHODI GENETSKOG TESTIRANJA

Postavljanje dijagnoze karcinoma predstavlja ranjivu poziciju za pacijente, koja sama po sebi izaziva osjećaje tjeskobe i depresivnih misli, čineći genetsko testiranje dodatnim stresorom (62). Prepoznavanje tih osjećaja i poznavanje psihološkog statusa pacijenta ukazuje na specifične potrebe savjetovanja pri otkrivanju rezultata. Za procjenu psihološkog statusa koriste se brojni instrumenti kao što su: Skala bolničke anksioznosti i depresije (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), Upitnik za procjenu anksioznosti kao stanja i kao crte ličnosti (*State Trait Anxiety Inventory*, STAI), Skala utjecaja događaja (*Impact of Event Scale*, IES), Ljestvica depresivnosti Centra za epidemiološka istraživanja (*Center for Epidemiological Studies Depression Scale*, CES-D) (49, 50). Navedeni upitnici većinom određuju razine tjeskobe, anksioznosti i depresije, no za bolje razumijevanje tih osjećaja, kao i mnogih drugih s kojima se pacijenti nose tijekom savjetovanja ključna je psihološka procjena koju savjetnik donosi na temelju iskustva i odnosa koji je uspostavljen s pacijentom (63).

Kako ne postoji uniformi upitnik, u literaturi se pronalaze određena kontradiktorna zapažanja, no većina navodi kako se razine tjeskobe, uznemirenosti, anksioznosti i depresije povećavaju ubrzo nakon saznavanja rezultata, da su umjerenog intenziteta i u većini slučajeva ubrzo se vraćaju na razine prije testiranja (6-12 mjeseci) (46, 49, 64).

Međutim, otprilike 25 % osoba pokazuje značajne razine tjeskobe, anksioznosti i depresije i u određenim podgrupama zabilježeno je dugotrajnije perzistiranje simptoma (46, 49). Veći broj istraživanja pokazao je da simptomi psihološke tjeskobe u žena s karcinomom dojke ili jajnika, i pozitivnom *BRCA* mutacijom perzistiraju i godinu dana nakon testiranja, a viši su od razine u zdravih nositeljica ili u nenositeljica. Iako dugoročno depresivni simptomi i anksioznost nisu klinički značajni, postojeći psihološki teret ukazuje na potrebu za kontinuiranim praćenjem ili ponavljanim susretima s genetskim savjetnikom ili drugim stručnjakom (46).

Treba naglasiti kako su tjeskoba, anksioznost i depresija široki pojmovi i uzrok takvim osjećajima može biti različit. Tek nakon razgovora savjetnik otkriva koja je podloga tih osjećaja te radi na njihovom razrješenju. Npr. nositeljice mutacija osjećaju perzistirajuću anksioznost te krivnju i bespomoćnost u informiranju rođaka (65). U tom slučaju, savjetnik će nastojati razriješiti problem informiranja rođaka i objasniti prednost otkrivanja patološke varijante gena za druge članove obitelji kako bi smanjio osjećaj krivnje. Mogućnost razgovora o tome kako da podijele rezultate s članovima obitelji i koje reakcije mogu očekivati od njih pomaže u prenošenju informacija, smanjenju zabrinutosti i anksioznosti (66).

Ono što je bitno je pristup savjetnika prema ovoj temi, a pokazano je da se razine depresije značajno poboljšavaju kada savjetnici koriste empatijske odgovore, a manje razine

anksioznosti i zabrinutosti osjećaju pacijenti u kojih su očekivanja za podršku i savjet bile ispunjene (40).

Vidljivo je da upitnici koji se koriste u procjeni psihološkog stanja pacijenata nisu dovoljno specifični i ne otkrivaju pojedine teškoće s kojima se susreću konzultanti (49). Iz navedenog se uvidjela potreba za razvojem uže specijaliziranog upitnika. Upitnik psihološki aspekti nasljednih karcinoma (*Psychosocial Aspects of Hereditary Cancer, PAHC*) koristi se za otkrivanje prevalencije specifičnih psihosocijalnih problema vezanih uz genetsko savjetovanje o karcinomu i može poslužiti kao dobar alat za probir prilikom prvog savjetovanja. Kategorije upitnika, a time i specifični psihosocijalni problemi su sljedeći: zabrinutost vezana uz nasljednu predispoziciju (npr. zabrinutost oko izbora mogućih preventivnih opcija), teškoće u obiteljskim/društvenim odnosima (npr. osjećaj odgovornosti prema članovima obitelji vezano uz genetsko testiranje), opće negativne emocije (npr. zabrinutost oko budućnosti), žalovanje/zabrinutost zbog obiteljskog karcinoma (npr. zabrinutost da će neki član obitelji razviti karcinom), zabrinutost zbog osobnog karcinoma (npr. zabrinutost oko ponovnog razvoja karcinoma), problemi vezani uz djecu (npr. krivnja zbog mogućnosti prenošenja patološke genetske varijacije) (67). Najčešće prijavljivane tegobe su zabrinutost za život s karcinomom (84 %), nasljedne predispozicije (46 %), obiteljski i društveni problemi (45 %) te teškoće vezane uz djecu (42 %). Otkrivanjem ovih specifičnih teškoća u konzultanada, savjetnici imaju mogućnost razriješiti ih ili ublažiti tijekom savjetovanja (49).

6. PSIHOTERAPIJA U GENETSKOM SAVJETOVANJU

U prethodnim poglavljima prepoznati su određeni osjećaji i teškoće s kojima se nose osobe s nasljednim karcinomima. Prepoznaje se da se brigom o emocionalnim potrebama poboljšavaju psihološke teškoće te da dolazi do poboljšanja nakon genetskog savjetovanja, no intervencije kojima se to postiže nisu mnogo opisivane (68).

Psihoterapija se može definirati kao „informirana i namjerna primjena kliničkih metoda i međuljudskih stavova izvedenih iz utvrđenih psiholoških načela u svrhu pomaganja ljudima da izmijene svoja ponašanja, spoznaje, emocije i/ili druge osobne karakteristike u sudioniku poželjnom smjeru“ (69). Usporedimo li to s genetskim savjetovanjem, kojeg smo opisali kao proces pomaganja ljudima da razumiju i prilagode se medicinskim, psihološkim i obiteljskim posljedicama doprinosa genetike razvoju bolesti možemo zaključiti da se u oba slučaja radi o odnosu u kojem osoba koja ima potrebna znanja i vještine pomaže drugoj razriješiti probleme kroz razgovor (1, 68).

Zajednički elementi svakog terapijskog odnosa sastoje se od iskazivanja empatije, zajedničkog djelovanja pacijenta i terapeuta ka postavljenim ciljevima; kako na odnos u psihoterapiji, tako i na odnos genetskog savjetnika i konzultanda (69). Ako je pažnja posvećena na ove čimbenike odnosa, koji su se u psihoterapiji pokazali učinkovitima u promicanju dobrih ishoda, genetsko savjetovanje bit će provedeno tako da promiče najbolje psihosocijalne ishode za pacijente (68). Temeljne vještine genetskog savjetovanja su u suštini 'psihoterapijske' (41).

Usprkos tome, uvođenje 'psihoterapijskog' pristupa ili poistovjećivanje savjetovanja s vidom psihoterapije nije naišlo na potpuno odobravanje (68). Jedan od mogućih razloga je nesprijetnost, nesigurnost i oklijevanje genetskih savjetnika za korištenje psihoterapijskih vještina u svakodnevnoj praksi. Iako je učenje psihosocijalnih komunikacijskih vještina dio njihove potrebne edukacije, smatraju da ona nije dostatna za korištenje psihoterapijskog pristupa. Djelomično oklijevanje proizlazi i iz neispravnog shvaćanja same psihoterapije, kao što je mišljenje da je za primjenu potrebna prisutnost psihopatologije u pacijenta i da je korist vidljiva samo ako je primjena terapije dugotrajna (37, 68).

Iako su terapijski savez, međusobni angažman i komunikacija važniji od teorije koju terapeut koristi i preferira, kao okvir za genetsko savjetovanje, zbog primjene u širokom rasponu psiholoških problema, pokazala se kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) (41, 70).

6.1. Kognitivno-bihevioralna terapija

Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) predstavlja sistematične, precizne, konkretno usmjerene psihološke tehnike koje se primjenjuju kako bi se identificirali problemi, istražile mogućnosti, razvila aktivna suradnja terapeuta i klijenta, prepoznale veze između emocija, misli i ponašanja i potaknula aktivnost ka razrješenju problema (71). Na prepoznavanju povezanosti emocija, misli i ponašanja temelji se postulat KBT-a koji nalaže da između naših misli, ponašanja i emocija postoji određeni odnos u kojem način na koji razmišljamo utječe na postupke i osjećaje, osjećaji utječu na misli i postupke, a postupci utječu na misli i osjećaje. (41) Većinski se kao točka intervencije koristi pacijentova percepcija bolesti; cilj je KBT-a otkriti pacijentove spoznaje o bolesti i postupcima, kakvo je značenje istih za pacijenta i kakva su mišljenja i uvjerenja o istima oformljena te na temelju otkrivenoga utjecati na daljnje emocije i/ili ponašanje. Navedeno je glavni korak u određivanju plana terapije (41).

KBT se koristi za mnoge poremećaje, no najčešće se koristi u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja, anksioznih poremećaja (paničnog poremećaja, fobija) i poremećaja iz depresivnoga spektra (71). Iako je dokazano da u većini slučajeva nakon genetskog testiranja razine anksioznosti i depresije u pacijenata nisu klinički značajne, određeni pristupi KBT-a koji se koriste u liječenju anksioznih poremećaja i poremećaja raspoloženja mogli bi se prenijeti i na emocionalnu podršku u genetskom savjetovanju (46).

Tijekom terapije, pacijentu se objašnjava kako njegova spoznaja o bolesti i postupcima utječe i oblikuje njegova ponašanja i osjećaje. Identificiraju se iskrivljene misli i iracionalna uvjerenja o bolesti i korištenjem pitanja otvorenog tipa pacijentu se ukazuje na nedosljednosti u njihovim zaključcima, uz nastojanje da se pritom ne omalovažava njihovo mišljenje. Zatim se uvodi novi način razmišljanja koji dovodi do izmijenjenog i primjerenijeg emocionalnog odgovora. Razvojem osjećaja koji su sada realni i primjereniji odgovori na spoznaju o bolesti, poboljšava se osjećaj kontrole nad situacijom, olakšano je nošenje sa simptomima i smanjen je njihov intenzitet (71). Ovo je primjer kognitivnog restrukturiranja, osnovne kognitivno-bihevioralne tehnike koja se koristi u liječenju. Uz restrukturiranje, najčešće se koriste terapije suočavanja i terapije rješavanja problema (41, 71).

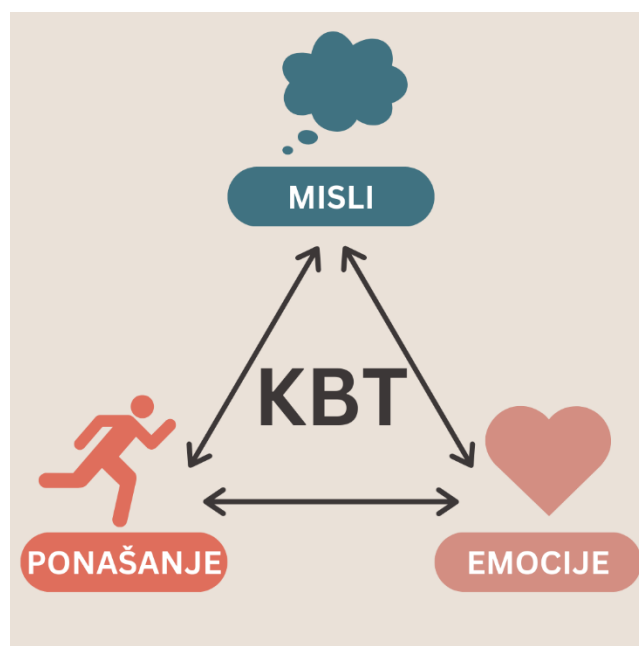
Važan dio ove terapije je psihoedukacija. Kao što samo ime kaže, pacijenta i njegovu obitelj se educira o njegovoj bolesti, etiologiji, prognozi, posljedicama i liječenju, a informacije se pružaju u ohrabrujućem i podržavajućem okruženju na način razumljiv pacijentu. Time pacijent dobiva uvid u bolest, a zatim se radi na svladavanju problema i sprječavanju recidiva (72). Psihoedukacijom se dobivaju nove spoznaje koje omogućavaju pacijentu preuzimanje te zadržavanje kontrole nad vlastitom situacijom (71). Ako ovakav pristup usporedimo s

genetskim savjetovanjem, vidljivo je da je psihoedukacija sastavni dio genetskog savjetovanja.

U nošenju s genetskim informacijama koristi se i kognitivno restrukturiranje jer se misli i uvjerenja koja nisu dosljedna realnosti posebno javljaju kao odgovor na stresor (npr. saznanje pozitivnog rezultata genetskog testiranja), a često su uzrok emocionalne tjeskobe i maladaptivnih obrazaca ponašanja. KBT pomaže pacijentima da daju značenje prijetećoj dijagnozi i prilagode se stanju, da se lakše nose s bolesti, a aktivno se radi i na post-traumatskom pozitivnom rastu (41).

S obzirom da na pragmatičan i logičan način restrukturiraju ponašanje i osjećaje uzrokovane disfunkcionalnim uvjerenjima, tehnike KBT-a mogu se koristiti i za poticanje zdravijih obrazaca ponašanja poput redovitih odlazaka na preventivne preglede (70).

KBT se primjenjuje i pokazuje korist u brojnim aspektima genetskog savjetovanja, a njena učestalija i sustavnija provedba bila bi korisna za pacijente. Prikladnost korištenja ove terapije u svakodnevnoj praksi vidljiva je iz primjera jednog prikaza slučaja u kojemu je vrijeme potrebno za korištenje tehnike KBT-a i rezoluciju tegobe bilo 10-15 minuta. Psihoterapeutski pristup može se koristiti i rezultirati rješanjem problema i u jednom sastanku, što je suprotno određenim uvjerenjima. No, za postizanje toga, potrebno je prvo imati dobro razvijen odnos između savjetnika i konzultanda, izgrađen na znatiželji, međusobnom poštovanju i empatiji, a prvenstveno je potrebno da je savjetnik voljan naučiti i okušati se u psihoterapijskom pristupu pri savjetovanju (41).



Slika 2. Vodeći princip kognitivno-bihevioralne terapije: povezanost emocija, misli i ponašanja. Autorsko djelo

7. ZAKLJUČAK

Genetsko testiranje postalo je sve dostupnije, a informacije koje proces obuhvaća sve opširnije. U dijagnostici nasljednih karcinoma, testiranje se koristi za otkrivanje osoba s predispozicijom za razvoj nasljednog karcinoma i za otkrivanje nositelja mutacija u pacijenata s karcinomom. Cilj je u nositelja patološke varijacije/mutacije pravovremeno započeti s individualiziranim preventivnim pregledima, profilaktičnim operacijama ili specifičnim terapijama te prepoznati članove obitelji koji bi mogli imati koristi od genetskog testiranja. Proces genetskog testiranja sa svojim posljedicama za pojedinca i njegovu obitelj i potomke nije zaključen rezultatom genetskog testa; zbog toga je iznimno važna emocionalna i psihološka podrška koju pacijent dobiva kroz genetsko savjetovanje.

Personalizirana komunikacija i briga o emocionalnim potrebama pospješuje i ispravnu percepciju rizika o bolesti, koja je potrebna za donošenje ispravnih odluka o daljnjim postupcima praćenja i liječenja. Porast tjeskobe, anksioznosti i depresije, osjećaj krivnje i bespomoćnosti, zabrinutost i nesigurnost samo su neki od osjećaja s kojima se pacijenti susreću pri dobivanju rezultata testiranja ili zbog percepcije rizika za obolijevanje. Savjetnici kroz empatični pristup nastoje olakšati nošenje sa simptomima i smanjiti njihov intenzitet, a neki u pristupu koriste psihoterapijske tehnike kojima pacijent dobiva izraženiji osjećaj kontrole nad situacijom i uči vještine kojima tu kontrolu i zadržava.

U konačnici, genetsko savjetovanje uspješno je onoliko koliko je dobar uspostavljen odnos savjetnika i pacijenta. Upravo posvećenost psihološkom stanju i usredotočenost na psihološke tegobe razlikuje genetskog savjetnika od svih drugih zdravstvenih djelatnika koji mogu podijeliti informacije o genetici. U genetskom savjetovanju trebalo bi pronaći metode kojima bi se savjetnik mogao uspješnije posvetiti primjeni psihoterapijskih vještina tijekom savjetovanja, umjesto da se vrijeme i pažnja usmjeravaju ka primjeni isključivo obrazovnog pristupa.

8. ZAHVALE

Zahvalila bih svojoj mentorici, prof. dr. sc. Ljiljani Šerman, dr. med., na pomoći u izradi ovog rada, riječima ohrabrenja i pokazanom razumijevanju i strpljenju.

Također, ovom prilikom zahvaljujem svojoj obitelji, osobito mami Sunčani i tati Borisu, na bezuvjetnoj ljubavi, podršci u svim odlukama i puno razumijevanja koje su imali za mene tijekom izrade ovog rada, tijekom studija i cijelog života.

Zahvaljujem prijateljima na brizi, strpljenju i ljubavi, osobito u periodima neprisustva. Posebno zahvaljujem Antonu, na svim zagrljajima i riječima podrške, što je uvijek uz mene i što vjeruje u mene.

Zahvaljujem svim članovima obitelji, i onim članovima koji više nisu s nama, te svim prijateljima, jer su me vaš odgoj, naši razgovori, pružena iskustva i zajedno provedeno vrijeme mnogočemu naučili i izgradili u osobu kakva sam danas. Vaše prisustvo uljepšava mi život i na svim trenucima provedenima s vama beskrajno sam zahvalna.

9. LITERATURA

1. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns.* 2006;15(2):77-83.
2. Cooper MG, Hausman RE, Rak. U: Lauc G, ur. STANICA – Molekularni pristup. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. str. 725-71.
3. Turnpenny P, Ellard S. Genetika raka. U: Bulić-Jakuš F, Barišić I, ur. Emeryjeve osnove medicinske genetike. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 209-32.
4. Heald B, Marquard J, Funchain P. Strategies for clinical implementation of screening for hereditary cancer syndromes. *Semin Oncol.* 2016;43(5):609-14.
5. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(4):820-3.
6. Kamps R, Brandão RD, Bosch BJ, Paulussen AD, Xanthoulea S, Blok MJ, et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2).
7. Taubner J, Wiczorek D, Yasin L, Brozou T, Borkhardt A, Kuhlén M. Penetrance and Expressivity in Inherited Cancer Predisposing Syndromes. *Trends Cancer.* 2018;4(11):718-28.
8. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2008(38):1-93.
9. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1305-15.
10. Brkljačić B, Dedić Pavletić N, Haller H, Levanat S, Podolski P, Šerman Lj i sur. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. Hrvatske smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika.
11. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):68-78.
12. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 2000;83(10):1301-8.
13. Whittemore AS, Gong G, John EM, McGuire V, Li FP, Ostrow KL, et al. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic Whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(12):2078-83.
14. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643-6.

15. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* 2018;39(5):593-620.
16. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, Pruss D, Deffenbaugh AM, Frye C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer.* 2009;115(10):2222-33.
17. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(18):1358-65.
18. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329-33.
19. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama.* 2017;317(23):2402-16.
20. Susswein LR, Marshall ML, Nusbaum R, Vogel Postula KJ, Weissman SM, Yackowski L, et al. Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Genet Med.* 2016;18(8):823-32.
21. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1086-95.
22. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5783-8.
23. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(10):919-32.
24. Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2006;66(15):7810-7.
25. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, Ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med.* 2020;22(1):15-25.
26. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut.* 2018;67(7):1306-16.
27. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer Risks Associated With Germline Mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Lynch Syndrome. *JAMA.* 2011;305(22):2304-10.
28. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, Aretz S, Bernstein I, Buchanan DD, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol.* 2018;36(29):2961-8.

29. Kim JY, Byeon JS. Genetic Counseling and Surveillance Focused on Lynch Syndrome. *J Anus Rectum Colon*. 2019;3(2):60-8.
30. Lim N, Hickey M, Young GP, Macrae FA, Kelly C. Screening and risk reducing surgery for endometrial or ovarian cancers in Lynch syndrome: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(5):646-55.
31. Neben CL, Zimmer AD, Stedden W, van den Akker J, O'Connor R, Chan RC, et al. Multi-Gene Panel Testing of 23,179 Individuals for Hereditary Cancer Risk Identifies Pathogenic Variant Carriers Missed by Current Genetic Testing Guidelines. *J Mol Diagn*. 2019;21(4):646-57.
32. Caulfield SE, Davis CC, Byers KF. Olaparib: A Novel Therapy for Metastatic Breast Cancer in Patients With a BRCA1/2 Mutation. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(2):167-74.
33. Borry P, Howard HC, Sénécal K, Avar D. Health-related direct-to-consumer genetic testing: a review of companies' policies with regard to genetic testing in minors. *Fam Cancer*. 2010;9(1):51-9.
34. Pilarski R. How Have Multigene Panels Changed the Clinical Practice of Genetic Counseling and Testing. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(1):103-8.
35. Stanislaw C, Xue Y, Wilcox WR. Genetic evaluation and testing for hereditary forms of cancer in the era of next-generation sequencing. *Cancer Biol Med*. 2016;13(1):55-67.
36. Skirton H, Cordier C, Ingvaldstad C, Taris N, Benjamin C. The role of the genetic counsellor: a systematic review of research evidence. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(4):452-8.
37. Abacan M, Alsubaie L, Barlow-Stewart K, Caanen B, Cordier C, Courtney E, et al. The Global State of the Genetic Counseling Profession. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(2):183-97.
38. Kessler S. Psychological Aspects of Genetic Counseling. IX. Teaching and Counseling. *J Genet Couns*. 1997;6(3):287-95.
39. Jacobs C, Patch C, Michie S. Communication about genetic testing with breast and ovarian cancer patients: a scoping review. *European Journal of Human Genetics*. 2018;27.
40. Meiser B, Irle J, Lobb E, Barlow-Stewart K. Assessment of the content and process of genetic counseling: a critical review of empirical studies. *J Genet Couns*. 2008;17(5):434-51.
41. Biesecker B, Austin J, Caleshu C. Theories for Psychotherapeutic Genetic Counseling: Fuzzy Trace Theory and Cognitive Behavior Theory. *J Genet Couns*. 2017;26(2):322-30.
42. Vos J, Oosterwijk JC, Gómez-García E, Menko FH, Jansen AM, Stoel RD, et al. Perceiving cancer-risks and heredity-likelihood in genetic-counseling: how counselees recall and interpret BRCA 1/2-test results. *Clin Genet*. 2011;79(3):207-18.
43. Ellington L, Kelly KM, Reblin M, Latimer S, Roter D. Communication in genetic counseling: cognitive and emotional processing. *Health Commun*. 2011;26(7):667-75.
44. Edwards A, Gray J, Clarke A, Dundon J, Elwyn G, Gaff C, et al. Interventions to improve risk communication in clinical genetics: systematic review. *Patient Educ Couns*. 2008;71(1):4-25.

45. Oduncu FS. The role of non-directiveness in genetic counseling. *Med Health Care Philos.* 2002;5(1):53-63.
46. Ringwald J, Wochnowski C, Bosse K, Giel KE, Schäffeler N, Zipfel S, et al. Psychological Distress, Anxiety, and Depression of Cancer-Affected BRCA1/2 Mutation Carriers: a Systematic Review. *J Genet Couns.* 2016;25(5):880-91.
47. Vos J, Gómez-García E, Oosterwijk JC, Menko FH, Stoel RD, van Asperen CJ, et al. Opening the psychological black box in genetic counseling. The psychological impact of DNA testing is predicted by the counselees' perception, the medical impact by the pathogenic or uninformative BRCA1/2-result. *Psychooncology.* 2012;21(1):29-42.
48. Heijer Md, Gopie JP, Tibben A. Risk factors for psychological distress in women at risk for hereditary/familial breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Management.* 2013;2(2):149-62.
49. Eijzenga W, Hahn DE, Aaronson NK, Kluijft I, Bleiker EM. Specific psychosocial issues of individuals undergoing genetic counseling for cancer - a literature review. *J Genet Couns.* 2014;23(2):133-46.
50. Brédart A, Kop JL, De Pauw A, Caron O, Fajac A, Noguès C, et al. Effect on perceived control and psychological distress of genetic knowledge in women with breast cancer receiving a BRCA1/2 test result. *Breast.* 2017;31:121-7.
51. Listøl W, Høberg-Vetti H, Eide GE, Bjorvatn C. Anxiety and depression symptoms among women attending group-based patient education courses for hereditary breast and ovarian cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017;15:2.
52. Dorval M, Bouchard K, Maunsell E, Plante M, Chiquette J, Camden S, et al. Health behaviors and psychological distress in women initiating BRCA1/2 genetic testing: comparison with control population. *J Genet Couns.* 2008;17(4):314-26.
53. Augestad MT, Høberg-Vetti H, Bjorvatn C, Sekse RJ. Identifying Needs: a Qualitative Study of women's Experiences Regarding Rapid Genetic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in the DNA BONus Study. *J Genet Couns.* 2017;26(1):182-9.
54. Rosenzweig MQ. Breaking bad news: a guide for effective and empathetic communication. *Nurse Pract.* 2012;37(2):1-4.
55. Reeder R, Veach PM, MacFarlane IM, LeRoy BS. Characterizing Clinical Genetic Counselors' Countertransference Experiences: an Exploratory Study. *J Genet Couns.* 2017;26(5):934-47.
56. Makhnoon S, Arun B, Bedrosian I. Helping Patients Understand and Cope with BRCA Mutations. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(6):733-40.
57. Vos J, Otten W, van Asperen C, Jansen A, Menko F, Tibben A. The counselees' view of an unclassified variant in BRCA1/2: recall, interpretation, and impact on life. *Psychooncology.* 2008;17(8):822-30.

58. Lerner JS, Li Y, Valdesolo P, Kassam KS. Emotion and decision making. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:799-823.
59. Hack TF, Degner LF, Parker PA. The communication goals and needs of cancer patients: a review. *Psychooncology.* 2005;14(10):831-45; discussion 46-7.
60. Makhnoon S, Shirts BH, Bowen DJ. Patients' perspectives of variants of uncertain significance and strategies for uncertainty management. *J Genet Couns.* 2019;28(2):313-25.
61. Hallowell N, Foster C, Ardern-Jones A, Eeles R, Murday V, Watson M. Genetic testing for women previously diagnosed with breast/ovarian cancer: examining the impact of BRCA1 and BRCA2 mutation searching. *Genet Test.* 2002;6(2):79-87.
62. Lombardi L, Bramanti SM, Babore A, Stuppia L, Trumello C, Antonucci I, et al. Psychological aspects, risk and protective factors related to BRCA genetic testing: a review of the literature. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3647-56.
63. Vadaparampil ST, Miree CA, Wilson C, Jacobsen PB. Psychosocial and behavioral impact of genetic counseling and testing. *Breast Dis.* 2006;27:97-108.
64. Hamilton JG, Lobel M, Moyer A. Emotional distress following genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer: a meta-analytic review. *Health Psychol.* 2009;28(4):510-8.
65. Brédart A, Dick J, Cano A, Robieux L, De Pauw A, Schmutzler R, et al. How to facilitate psychosocial adjustment in women tested for hereditary breast or ovarian cancer susceptibility? Insights from network analysis. *Psychooncology.* 2020;29(3):550-6.
66. Bonadona V, Saltel P, Desseigne F, Mignotte H, Saurin JC, Wang Q, et al. Cancer patients who experienced diagnostic genetic testing for cancer susceptibility: reactions and behavior after the disclosure of a positive test result. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(1):97-104.
67. Eijzena W, Bleiker EM, Hahn DE, Kluijt I, Sidharta GN, Gundy C, et al. Psychosocial aspects of hereditary cancer (PAHC) questionnaire: development and testing of a screening questionnaire for use in clinical cancer genetics. *Psychooncology.* 2014;23(8):862-9.
68. Austin J, Semaka A, Hadjipavlou G. Conceptualizing genetic counseling as psychotherapy in the era of genomic medicine. *J Genet Couns.* 2014;23(6):903-9.
69. Norcross JC, Wampold BE. Evidence-based therapy relationships: research conclusions and clinical practices. *Psychotherapy (Chic).* 2011;48(1):98-102.
70. David D, Gherman A, Podina I, Mogoșe C, Sucală M, Voinescu B. The Added Value of CBT in the Genetic Counseling Process: Concept Development, State of the Art and New Directions. *Journal of Rational-Emotive & Cognitive-Behavior Therapy.* 2016;34.
71. Begić D, Jukić V, Medved V, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 380-7.

72. Sarkhel S, Singh OP, Arora M. Clinical Practice Guidelines for Psychoeducation in Psychiatric Disorders General Principles of Psychoeducation. Indian J Psychiatry. 2020;62(Suppl 2):S319-s23.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7. lipnja 1998. godine u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Brestje i smjer Prirodoslovna gimnazija u Prirodoslovnoj školi Vladimira Preloga. 2017. godine upisala sam integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija bila sam aktivna u studentskoj zajednici kao predstavnica studenata i kao članica Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu tijekom dva mandata, gdje sam dvije godine obnašala dužnost zamjenice predsjednice. U akademskoj godini 2022./2023. bila sam predstavnica u Studentskom zboru Sveučilišta u Zagrebu. Kao članica Studentskog zbora sudjelovala sam u organizaciji brojnih studentskih događaja i projekata, od kojih sam najponosnija na Croatian Student Summit – CROSS.

Članica sam udruge CroMSIC, u sklopu koje sam vodila 'THE Talk' radionice o spolnom i reproduktivnom zdravlju i sudjelovala na studentskoj razmjeni u Češkoj u 2023. godini.

Dobitnica sam Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici, za Croatian Student Summit 15 te Dekanove nagrade za uspjeh u studiju.

Tijekom studija, sudjelovala sam na brojnim simpozijima i kongresima kao aktivni i pasivni sudionik.