

Návrh směrnice pro vydávání a interpretaci výsledků v molekulárně genetických laboratořích

Úvodní informace

Tento dokument vychází z doporučení OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development; Ensuring Quality in Molecular Genetic Test Result Reporting) z října 2005, doporučení EMQN (European Molecular Genetics Quality Network, www.emqn.org), doporučení SSGM (Swiss Society of Medical Genetics) z roku 2003 a bere v úvahu požadavky na klinické laboratoře dle evropské normy ČSN EN ISO 15189:2003.

Dokument by měl sloužit jako doporučení pro způsob vydávání výsledků a jejich interpretaci z molekulárně genetických laboratoří v České republice. Jejím cílem je zlepšit kvalitu a zavést srovnatelnou formu výsledných molekulárně genetických zpráv v České republice, které by byly dostatečně srozumitelné a poskytovaly komplexní informace o způsobu genetického testu, případné limitaci vyšetření a interpretaci důsledku nálezu vzhledem k vyšetřovanému.

Poznámka: Autoři směrnice nenesou odpovědnost za faktickou správnost závěrečných zpráv.

Účel genetického vyšetření

Genetické vyšetření je indikováno především za účelem stanovení diagnózy nebo k určení míry predispozice pro určité onemocnění v budoucnu (např. Huntingtonova choroba). Umožňuje zavedení cílených preventivních a léčebných opatření u jednotlivce a zároveň má významný dopad na rodinné příslušníky vyšetřovaných osob.

Tato směrnice je cílena především na molekulárně genetické vyšetření u monogenních dědičných onemocnění.

Je však aplikovatelná také na genetické testy sledující výskyt jednotlivých polymorfních variant u genů malého účinku, které mají vliv na predispozici ke komplexnímu onemocnění (relativní riziko odhadováno $>2,0$) nebo na citlivost a způsob metabolisme některých skupin léčiv, tedy na geny, které mohou ovlivnit prognózu a způsob léčby pacienta. Je rovněž aplikovatelná na genetická vyšetření, jichž cílem je stanovení genotypu, jehož znalost je důležitá pro některé druhy léčení např. transplantace

Je rovněž použitelná pro somatické mutace, které bývají někdy spojeny i s dědičnými dispozicemi a zprávy o nich by minimálně měly dodržovat nomenklaturu a vyjádření o závažnosti takového nálezu.

Požadavek na genetické vyšetření by měl zahrnovat veškeré informace potřebné pro posouzení oprávněnosti požadavku, pro aplikaci přiměřeného testu (prediktivní vyšetření jedné varianty proti rozsáhlé analýze genu) optimálního pro správnou **interpretaci** výsledku.

Kompetence laboratoře k molekulárně genetickému vyšetření

Všechny laboratoře, které nabízejí molekulárně genetická vyšetření **ke klinickému využití**, musí být schopny prokázat:

1. Odpovídající odbornou způsobilost pracovníků (*viz nepodkročitelná minima - <http://www.slq.cz/mezelab.pdf>*)
2. Odpovídající technické zabezpečení prováděných metod (*t.č není dosud stanoveno*)
3. Zavedený systém vnitřní kontroly kvality a pokud je to dostupné, účast v externích kontrolách kvality (*viz. Analytická validace metod molekulární genetiky určených pro analýzu lidského genomu - Klinická biochemie a metabolismus 2007. čís.1*)
4. Výzkumné laboratoře by měly své výsledky označit tak, aby všem, kteří je mohou použít v klinické praxi, bylo zřejmé, že jich bylo dosaženo v rámci výzkumu.
5. Že primární vzorek k analýze byl získán po poučení a se souhlasem pacienta (*Informovaný souhlas pro genetická vyšetření připravuje SLG*)

Zpráva o molekulárně genetickém vyšetření – obecná doporučení

Zpráva je formální psaný dokument, který poskytuje laboratoř indikujícímu lékaři. Obsahuje výsledek požadovaného molekulárně genetického vyšetření a jeho důsledek pro pacienta. Základním požadavkem je tedy přesnost, přehlednost, jasná formulace a interpretace důsledku, srozumitelná i pro klinické lékaře, kteří nejsou specialisty v oblasti klinické genetiky.

Závěrečné informace předává vyšetřovanému klinický genetik, který případně zváží předání informace jiným poučeným klinickým lékařem, vždy osobně s náležitým vysvětlením důsledku genetického vyšetření na pacienta. Klinický lékař by měl na základě závěrečné laboratorní zprávy zpracovat **klinickou genetickou zprávu** se všemi důležitými údaji osobní a rodinné anamnézy, popisem a vysvětlením laboratorního vyšetření a jeho výsledků, významu výsledků, s popisem diagnózy, s informacemi o preventivních nebo léčebných opatřeních aplikovatelných na základě výsledku genetického vyšetření a s návrhem testování dalších rodinných příslušníků.

Závěrečná laboratorní zpráva by měla být napsána na psacím stroji nebo na počítači. Ručně psaná zpráva není akceptovatelná z důvodu možné nečitelnosti rukopisu a tím zkreslení informací.

Je preferována zpráva v rozsahu 1 strany. Není-li to možné, je vhodné uvést zřetelné číslování stránek formou: *strana X z (celkem Y)*.

Zprávy musí být uchovány v laboratoři, která výsledky vyšetření vydala (v elektronické nebo papírové podobě). Vzhledem k tomu, že genetické vyšetření jsou validní po dobu života vyšetřovaného a mají význam pro rodinné příslušníky vyšetřovaného je doporučovaná archivační perioda minimálně 1 generaci (30 let), nejlépe však neomezeně.

Zpráva by měla obsahovat pouze vyžádané informace (např. je nevhodné řešit problematiku náhodně zjištěné nonpaternity).

Doporučený obsah zprávy o molekulárně genetickém vyšetření

1. Nezbytné administrativní náležitosti:

Název zprávy: např. Výsledek molekulárně genetické analýzy genu X

Datum vydání zprávy.

Jednoznačná identifikace laboratoře, která vyšetření provedla: název laboratoře, přesná kontaktní adresa, telefon.

Identifikace indikujícího klinického lékaře (genetika): jméno, IČZ a kontaktní adresa zadavatelského pracoviště.

Jednoznačná identifikace pacienta zahrnující: jméno a příjmení, datum narození nebo rodné číslo, označení pohlaví pacienta - nelze-li rozlišit dle jména (např. u cizích jmen).

2. Požadavek a vstupní materiál k vyšetření

Klinická **indikace** genetického vyšetření: diagnóza nebo stručná relevantní osobní a/nebo rodinná anamnéza vyšetřovaného vyplněná dle požadavkového listu k vyšetření.

Specifikace provedeného genetického vyšetření (vychází z požadavku na vyšetření):

- prediktivní vyšetření na přítomnost konkrétní varianty (nebo variant) v genu,
- vyšetření souboru variant,
- rozsáhlá analýza jednoho nebo více genů

Druh **výchozího vyšetřovaného materiálu** (např. výtěr bukalní sliznice, periferní krev, typ analyzované tkáně a podobně)

Datum odběru materiálu - pro některé analýzy je vhodné uvádět i přesný čas odběru, aby např. mohla být odhadnuta doba transportu

Datum přijetí vstupního materiálu do laboratoře.

Ve speciálních případech, kde je nutné rychlé zpracování vstupního materiálu v závislosti na čase odběru (např. blastomery, metody vyžadující kultivaci buněk a podobně) je vhodné uvádět také **čas přijetí** vzorku do laboratoře s čímž pochopitelně souvisí požadavek, aby na žádance byl bezpodmínečně udán **čas odběru**.

3. Informace o laboratorním zpracování

Stručná informace o použitých laboratorních metodách. V interpretační části je vhodné zmínit jejich senzitivitu a specifitu, zvláště v případě negativního výsledku.

V případě kvantitativních metod je nezbytné uvádět mez detekce metody.

Je-li část vyšetření provedena v jiné laboratoři (případ externí nebo smluvní laboratoře), je vhodné označit, která část vyšetření pochází z externí laboratoře a která z laboratoře vydávající výsledek. Zároveň je vhodné přiložit v nezměněné podobě výsledkovou zprávu pocházející z externí laboratoře nebo případně zprávu

z konzultačního (referenčního) pracoviště.

4. Výsledek genetického vyšetření - genotyp

Pro popis výsledku molekulárně genetického vyšetření by měla být použita aktuálně mezinárodně uznávaná systematická **nomenklatura** a terminologie (<http://www.hgvs.org>). Vzhledem k obecné rozšířenosti původních názvů některých sledovaných variant, je vhodné uvádět s patřičným vysvětlením také tyto tradiční názvy s upozorněním na změny v užití nomenklatury.

Užití označení pouze „+“ a „-“, ve zprávě referující o výskytu konkrétní mutace je nedostatečné a mohlo by vést k chybné interpretaci zvláště v případě označení +/- nebo +/+. Stejně tak by mohlo být zavádějící použití slovního hodnocení „negativní“ nebo „pozitivní“ bez vysvětlení v interpretační části.

Je vhodnější použít slovní vyjádření: „**nebyla detekována mutace**“ než uvedení „**negativní**“ výsledek. **Zadavateli musí být zřejmé, které z existujících mutací byly testovány.**

5. Interpretace na základě uvedeného genotypu.

Interpretace by měla poskytnout příjemci **validní informace o důsledku genotypu na fenotyp** vyšetřovaného; o možném klinickém využití výsledku a případné limitaci provedeného genetického vyšetření.

Interpretace by měla **vycházet z kontextu klinické indikace** pro vyšetření, kdy je potřeba vzít v úvahu osobní a rodinnou anamnézu vyšetřovaného a demografické údaje (např. nelze aplikovat výsledky středoevropských populačních studií na jedince pocházející z etnicky odlišných skupin).

V těch případech, kdy negativní výsledek nevylučuje, že vyšetřovaná osoba je nosičem mutace (např. sledování pouze frekvenčně nejčastějších mutací v populaci u cystické fibrózy), mělo by být v interpretaci vždy uváděno odhadované **reziduální riziko**, které je založeno na populačních studiích a frekvencích alel odhadovaných na základě validních zdrojů.

Interpretace by měla poskytnout **informace o možném riziku pro přímé příbuzné** vyšetřovaného jedince v případě zachytu kauzální mutace.

Interpretace by měla poskytnout informace nebo **doporučení** k následnému možnému vyšetření (dle situace), pokud kauzální mutace nebyla zachycena, ale u pacienta se projevují klinické příznaky onemocnění.

Při interpretaci negativního výsledku (mutace nebyla zachycena) musí být brána v úvahu **senzitivita a specificita použité metody**.

6. Autorizace výsledku (genotypu a interpretace)

Veškeré výsledky by měly být nezávisle kontrolovány dvěma odborně způsobilými pracovníky laboratoře.

Zpráva by měla být autorizována vedoucím laboratoře s odbornou způsobilostí k vydávání výsledků v rámci odbornosti klinické genetiky. Zároveň je doporučeno uvést jméno a podpis pracovníka, který genetické vyšetření provedl a je zodpovědný

za správnost výsledku.

Speciální formy závěrečných zpráv

1. Průběžné zprávy o genetickém vyšetření:

V některých případech je vhodné vydat průběžnou zprávu o genetickém vyšetření. Příkladem je situace, kdy konečná charakterizace výsledku bude časově náročná a vyžaduje aplikaci dalších metod. Např. přesná charakterizace aberantního sestřihu u sestřihových mutací.

U průběžné zprávy musí být vždy zřetelné, že analýza nadále pokračuje a že se jedná o předběžný výsledek, který by neměl být bezprostředně aplikován v klinické praxi.

Po ukončení analýzy musí být vždy vydána závěrečná zpráva o genetickém vyšetření.

2. Hromadné zprávy

Není vhodné vypisovat hromadné zprávy (např. pro různé členy jedné rodiny). Každý vyšetřovaný jedinec by měl mít svou vlastní zprávu o genetickém vyšetření.

Výsledky molekulárně genetického vyšetření u fetálních vzorků (CVS, amniocyty), musí být ve zprávě zřetelně odlišitelné od výsledků molekulárně genetického vyšetření matky.

Požadavek na genetické poradenství

Doporučení na prenatální a presymptomatické genetické vyšetření může být indikováno pouze ve specializovaných genetických poradnách a to na základě podrobné konzultace o možném výsledku vyšetření, dobrovolného souhlasu vyšetřovaného a podepsání informovaného souhlasu s vyšetřením.