

# SMJERNICE ZA GENETIČKO SAVJETOVANJE I TESTIRANJE NA NASLJEDNI RAK DOJKE I JAJNIKA

---

**Borovečki, Ana; Braš, Marijana; Brkljačić, Boris; Canki-Klain, Nina; Dedić Plavetić, Natalija; Grahovac, Blaženka; Haller, Herman; Jokić Begić, Nataša; Kirac, Iva; Levanat, Sonja; ...**

*Source / Izvornik:* **Liječnički vjesnik, 2017, 139, 107 - 117**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:785116>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of  
Medicine - FMRI Repository](#)



## **SMJERNICE ZA GENETIČKO SAVJETOVANJE I TESTIRANJE NA NASLJEDNI RAK DOJKE I JAJNIKA**

### **GUIDELINES FOR GENETIC COUNSELLING AND TESTING FOR HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER**

ANA BOROVEČKI, MARIJANA BRAŠ, BORIS BRKLJAČIĆ, NINA CANKI-KLAIN,  
NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, BLAŽENKA GRAHOVAC, HERMAN HALLER,  
NATAŠA JOKIĆ BEGIĆ, IVA KIRAC, SONJA LEVANAT, VIŠNJA MATKOVIĆ, PAULA PODOLSKI,  
ILONA SUŠAC, MARIO ŠEKERIJA, LJILJANA ŠERMAN, MARINA ŠPREM GOLDŠTAJN,  
RADO ŽIC, TAMARA ŽIGMAN\*

**Deskriptori:** Nasljedni karcinomi dojke i jajnika – dijagnoza, genetika, prevencija i kontrola, psihologija; Geni BRCA 1; Geni BRCA 2; Mutacija – genetika; Genska sklonost bolesti; Genetičko savjetovanje – psihologija; Genetičko testiranje; Pristanak obaviještenog bolesnika; Profilaktički kirurški zahvati – metode; Profilaktička mastektomija – metode; Salpingektomija; Ovarijektomija; Kemoprevencija – metode; Očuvanje plodnosti – metode; Hrvatska – epidemiologija; Smjernice i preporuke

**Sažetak.** Tijekom posljednjih desetljeća svjedoci smo velikog napretka u izvedivosti i kliničkoj iskoristivosti genetičkog testiranja kod nasljednih karcinoma. Nasljedni karcinomi dojke i jajnika najčešće su posljedica mutacija u genima *BRCA1* i *BRCA2*. Ovim smjernicama obuhvatili smo kriterije za upućivanje pacijenata na genetičko savjetovanje i testiranje; kriterije za upućivanje zdravih pojedinaca na prediktivno testiranje ako nije moguće testiranje oboljelog člana obitelji; postupak genetičkog savjetovanja prije i nakon testiranja; nalaz testiranja, kategorije nalaza i razine rizika; preporuke za daljnje praćenje osoba s povišenim rizikom; kemoprevenciju i profilaktičku kirurgiju kod nositelja/-ica patogenih mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2*; očuvanje reproduktivne funkcije u žena oboljelih od raka dojke i nositeljica mutacija *BRCA* i pristanak informiranog bolesnika na genetičko testiranje. Smjernice su namijenjene svim specijalistima koji su na bilo koji način uključeni u zbrinjavanje oboljelih od nasljednih karcinoma dojke i jajnika, a sastavila ih je radna skupina prema podacima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine.

**Descriptors:** Hereditary breast and ovarian syndrome – diagnosis, genetics, prevention and control, psychology; Genes, BRCA 1; Genes, BRCA 2; Mutation – genetics; Genetic predisposition to disease; Genetic counseling – psychology; Genetic testing; Informed consent; Prophylactic surgical procedures – methods; Prophylactic mastectomy – methods; Salpingectomy; Ovariectomy; Chemoprevention – methods; Fertility preservation – methods; Croatia – epidemiology; Practice guidelines as topic

**Summary.** The last few decades have witnessed a great progress in feasibility and clinical utilization of genetic testing for hereditary cancers. Hereditary breast and ovarian cancers are most often the result of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations. In these guidelines we have covered: the criteria for referral of patients to genetic counselling and testing; the criteria for referral of healthy family members to predictive testing in the event when there is no possibility of testing the patient; the process of genetic counselling before and after testing; test results, their categories and risk levels; recommendations for monitoring of individuals with an increased risk; chemoprevention and prophylactic surgery for carriers of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations; preservation of reproductive function in women with breast cancer and in carriers of *BRCA* mutations; and informed consent for genetic testing. The guidelines are intended for all specialists who are in any way involved in the care of patients with hereditary breast and ovarian cancer, and are compiled by the working group according to the data from the relevant medical literature and from clinical experience of the members of the working group.

Liječ Vjesn 2017;139:107–117

\* Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju i terapiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za zaštitu i unapređenje mentalnog zdravlja HLZ-a, Društvo za kliničku genetiku Hrvatske, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a, Hrvatska komora medicinskih biokemičara, Hrvatsko društvo za istraživanje raka, Hrvatsko ginekološko onkološko društvo, Hrvatsko društvo za onkologiju i radioterapiju HLZ-a, Hrvatsko senološko društvo HLZ-a, Hrvatsko društvo za istraživanje raka, Društvo za kliničku genetiku Hrvatske, Hrvatsko društvo za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za menopauzu HLZ-a, Hrvatsko društvo za estetsku, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju HLZ-a

Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar”, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (prof. dr. sc. Ana Borovečki, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Marijana Braš, dr. med.; doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; prim. mr. sc. Višnja Matković, dr. med.; prim. dr. sc. Paula Podolski, dr. med.; prof. dr. sc. Marina Šprem Goldštajn, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagre-

bu, KB Dubrava (prof. dr. sc. Boris Brkljačić, dr. med.; prof. dr. sc. Rado Žic, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (prof. dr. sc. Nina Canki-Klain, dr. med.; prof. dr. sc. Ljiljana Šerman, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Blaženka Grahovac, dr. med.; prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.), Odsjek za psihologiju Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (prof. dr. sc. Nataša Jokić Begić, psih.), Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice (dr. sc. Iva Kirac, dr. med.), Institut Ruder Bošković (prof. dr. sc. Sonja Levanat), Poliklinika Eljuga (Ilona Sušac, dr. med.), Hrvatski zavod za javno zdravstvo (dr. sc. Mario Šekerija, dr. med.), Genetsko savjetovalište, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice (Tamara Žigman, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. N. Dedić Plavetić, Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: natalija.dedic-plavetic@zg.t-com.hr

Primljeno 26. srpnja 2016., prihvaćeno 15. svibnja 2017.

Prošlo je više od 20 godina od otkrića gena *BRCA*, povezanih s većim rizikom za obolijevanje od karcinoma dojke i jajnika. Testiranje tih gena moguće je u Hrvatskoj već niz godina, no ostaje i dalje pitanje što s tom informacijom. Kako se ponašati prema nositeljima mutacija koji mogu biti zdrave osobe ili su već oboljele od raka dojke i/ili jajnika?

Informacija da u svojoj stanici nosimo gen koji nas svrstava u skupinu osoba visokog rizika sama je po sebi neugodna pogotovo ako ne znamo ništa o mjerama praćenja ili prevencije. Većina zemalja razvijenog svijeta ima razradene algoritme praćenja takvih pacijenata, a ovim smjericama nastojali smo da im se pridružimo i Hrvatska.

Udruga žena oboljelih i liječenih od raka „Sve za nju“ uz potporu Ministarstva zdravstva i Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (potpora dobivena na sastancima u MZ-u i HZZO-u) te pod pokroviteljstvom Hrvatske liječničke komore (pokroviteljstvo dobiveno e-poštom) formirala je i koordinirala u logističkom smislu radnu skupinu. Upućeno je pozivno pismo različitim stručnim društvima HLZ-a, drugim stručnim društvima, institucijama i ustanovama za imenovanje predstavnika u radnu skupinu za izradu teksta brošure Smjernica i konzultacije. Nakon što su pozvana društva, institucije i ustanove imenovali svoje predstavnike, pozivno je pismo upućeno i nekim stručnjacima pojedincima kako bi radna skupina bila što šira i imala zaista multidisciplinarni karakter. Na simpoziju *Hrvatske smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika* koji je organizirala Udruga zajedno s Društvom za kliničku genetiku Hrvatske 15. travnja 2016. iznesena su brojna stajališta vezana za ključne teme u postupku genetičkog testiranja i savjetovanja.

Svi članovi radne skupine sudjelovali su u izradi brošure Smjernica, radili su bez honorara, a neki od njih autori su ovog članka. Udruga za svoj dio koordinacijskih poslova i izdavanja brošure nije sponzorirana niti na bilo koji način honorirana. Brošuru izdaje Udruga zajedno s Medicinskom nakladom. Popis imenovanih predstavnika stručnih organizacija, institucija i ustanova te pojedinaca imenovanih po pozivu nalazi se u Dodatku 1. na kraju ovog rada.

Nadamo se da će smjernice pomoći specijalistima radiolozima, ginekolozima, plastičnim i rekonstruktivnim kirurzima, onkolozima, psihijatrima, psiholozima, medicinskim genetičarima, odnosno svim profilima stručnjaka koji su na bilo koji način uključeni u zbrinjavanje i oboljelih od nasljednih karcinoma dojke i jajnika i zdravih pojedinaca nositelja mutacija. Osim kriterija za testiranje, u smjericama smo detaljno naveli što bi sve trebalo uključivati genetičko savjetovanje prije i nakon testiranja, a poseban smo naglasak stavili na psihološke aspekte koji se danas smatraju ravnopravnim dijelom svakoga genetičkog savjetovanja.

### Epidemiologija raka dojke i jajnika u Hrvatskoj

Rak dojke najčešće je sijelo raka žena u praktički svim područjima svijeta. U Europi od raka dojke obolijeva gotovo 460.000 žena na godinu (29% novooboljelih žena). Rak jajnika peto je najčešće sijelo raka u žena u Europi, s više od 65.000 novih slučajeva na godinu. Prema podacima Registra za rak pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je u 2013. godini zabilježeno 2557 novooboljelih žena (stopa incidencije 115,3/100.000), a od ove zloćudne bolesti umrle su u 2013. godini 994 žene (stopa mortaliteta 45,1/100.000).<sup>1</sup>

U Hrvatskoj je 2013. godine zabilježeno 430 novooboljelih žena s rakom jajnika (stopa incidencije 19,4/100.000) te

328 smrti (stopa 14,8/100.000), a prema podacima za 2014. godinu, u Hrvatskoj je od raka jajnika umrlo 300 žena (stopa 13,5/100.000).<sup>1</sup> U svim zemljama svijeta incidencija raka dojke bila je u porastu do početka 2000-tih, kada se stabilizirala u zemljama u kojima je u prethodnom razdoblju bilo vrlo učestalo provođenje hormonske nadomjesne terapije. U najrazvijenijim zemljama od kraja 1980-ih bilježi se pad mortaliteta koji se pripisuje učincima probira (*screeninga*) i napretku terapije. Objavljeni znanstveni radovi pokazuju da u Hrvatskoj u razdoblju od 1988. do 2008. god. bilježimo porast incidencije od 2,6% na godinu, uz stabilan trend mortaliteta. Pad mortaliteta u navedenom razdoblju u spomenutom istraživanju opažen je samo u dobnim skupinama mlađim od 50 godina. Produljenjem navedenih analiza do 2013. godine vidimo da se u ciljnoj skupini programa probira (dobna skupina od 50 do 69 godina) bilježi pad dobnog standardiziranih stopa mortaliteta od 1,1% na godinu.<sup>2</sup> Trendovi dobnog standardizirane incidencije raka jajnika u Hrvatskoj su stabilni, dok je mortalitet u blagom porastu (prosječni rast dobnog standardizirane stope mortaliteta od 0,5% na godinu u proteklih četvrt stoljeća).<sup>3</sup>

### Nasljedni rak dojke i jajnika

Od ukupnog broja oboljelih od raka dojke i jajnika na nasljedni rak otpada samo 10 – 15% svih slučajeva raka dojke i jajnika.<sup>2</sup> Rak dojke s genetičkog je aspekta vrlo heterogen, no nesumnjivo je da se neke mutacije mogu naslijediti. To se odnosi, u prvome redu, na gene supresore tumora, koji mogu funkcionirati i ako je jedan naslijeđeni alel mutiran, no do razvoja će tumora doći tek kada se dogodi mutacija na drugom alelu. Vjerojatnost nastanka tumora veća je u nositelja mutacije u odnosu prema općoj populaciji te je važno poznavati mutacije gena supresora tumora koji su povezani s razvojem nasljednog raka dojke i jajnika.

Već je više od dvadeset godina poznato da se mutacije u dvama genima koji spadaju u skupinu supresora tumora, gena *BRCA1* i *BRCA2* (engl. *breast cancer gene 1*, *breast cancer gene 2*) mogu naslijediti i da osobe s naslijeđenim mutacijama u jednom od tih dvaju gena imaju veću vjerojatnost za razvoj raka dojke i/ili jajnika tijekom života od onih u općoj populaciji. Prema podacima NCBI-a (update 2013.), ta vjerojatnost iznosi za rak dojke oko 50% do 50. godine te više od 80% do 70. godine života, a za rak jajnika 25 – 50%.

Valja napomenuti da nisu svi slučajevi nasljednog raka dojke vezani uz mutacije u tim genima. Prema brojnim studijama, trećina nasljednih slučajeva raka dojke povezuje se s mutacijama u genima *BRCA1* i *BRCA2*. Studije koje su do sada radene u Hrvatskoj potvrđuju europske statistike. Dakle, svim osobama koje u obitelji imaju više slučajeva raka dojke i/ili jajnika može se preporučiti testiranje na mutacije u tim genima. Iako je incidencija raka dojke u muškaraca oko 100 puta manja nego u žena, muška osoba može naslijediti i prenijeti mutaciju na potomke.

Danas se promjene u genima *BRCA1* i *BRCA2* klasificiraju na patogene (mutacije), normalne varijante (polimorfizme) ili varijante nepoznata značenja.<sup>4</sup> Bitne su značajke mutacija u genima *BRCA1* i *BRCA2* da: mogu nastati na bilo kojem dijelu gena; do sada je dokazano više od tisuću mutacija (više od 1600); iste se mutacije javljaju u relativno malenim frekvencijama; vezane su uz obiteljsko naslijeđe i uz etnički definirane manje populacije. Sve navedeno nalaže složeni dijagnostički pristup i metode koje mogu tehnološki riješiti pretraživanje čitavih gena *BRCA1* i *BRCA2* da bi se dokazale genske mutacije (supstitucije, delecije, insercije).

Suvremene tehnologije analize DNK nude brojne mogućnosti pa danas ne postoji obveza uporabe točno određene metode, nego se ostavlja mogućnost vlastitoga tehnološkog izbora. Međutim, laboratoriji podliježu obvezi akreditacije koja je svojevrsni korektiv izbora tehnologija. Najčešći je pristup kombiniranje nekoliko metoda da bi se uspješno dokazale mutacije u genima *BRCA*.

Mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2* mogu se dokazivati iz periferne krvi kada tražimo mutacije zametnih stanica (*germline* mutacije), odnosno iz parafinskih kocaka tumora jajnika (somatske mutacije) radi liječenja inhibitorima enzima PARP (inhibitori poli ADP riboza polimeraze, engl. *poly ADP ribose polymerase inhibitors*).<sup>5</sup> Uz ostale postupke u traženju mutacija konačna metoda potvrde mutacije jest sekvenciranje DNK prema Sangerovoj metodi (testiranje pojedinačne genske mutacije prisutne u obitelji i potvrda nalaza dobivenog drugom tehnologijom) te sekvenciranje DNK druge i treće generacije – masivno paralelno sekvenciranje ili NGS (engl. *next generation sequencing*).<sup>6</sup> Ono omogućava istodobno sekvenciranje velikog broja uzoraka istodobnim umnažanjem eksonskih i intronskih dijelova DNK, izradom biblioteke DNK te rezultatima koji se u konačnici obrađuju bioinformatičkim softverom i uspoređuju sa sekvencijama iz baza podataka *BRCA1/2*.<sup>7</sup> U ovom koraku nužna je dobra suradnja biologa, genetičara i bioinformatičara u interpretaciji rezultata. Pri dokazivanju velikih genskih preuredbi u genima *BRCA* (delecije ili insercije unutar gena *BRCA*) koristimo se kromosomskim mikročipovima, metodom MLPA (engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*) ili metodom fluorescentnoga multiplog PCR-a. Metoda MLPA je zbog jednostavnije izvedbe i dostupnosti šire prihvaćena jednostavno zato što je potpuno komercijalna, nema mogućnosti kreiranja odgovarajućih uvjeta, kao u metodi multiplog PCR-a.

### Kriteriji za upućivanje u genetičko savjetovalište

Ovaj dio kliničkih smjernica definira indikacije za upućivanje u genetičko savjetovalište. Prema navedenim indikacijama, liječnici primarne zdravstvene zaštite i liječnici koji se bave bolestima dojke i jajnika uputit će osobu u genetičko savjetovalište. Dvije su skupine u kojima ćemo izdvojiti pojedince koje ćemo uputiti u genetičko savjetovalište, a potom eventualno i genetički testirati:

1. oboljele osobe,
2. zdrave osobe.

Osobe koje *su oboljele od raka dojke*, a zadovoljavaju *barem jedan* od ovih kriterija:

- osoba je oboljela od raka dojke prije 50. godine života
- „trostruko negativni“ rak dojke (ER-, PR-, HER2-) prije 60. godine života
- bilateralni ili multicentrični rak dojke.

Ako osoba ima:

- barem jednu blisku rođakinju koja je oboljela od raka dojke prije 50. godine života
- barem jednu blisku rođakinju koja je oboljela od raka jajnika (ovo se odnosi i na primarni peritonealni karcinom i na karcinom jajovoda)
- dva ili više bliska rođaka oboljela od raka dojke i/ili gušterače u bilo kojoj dobi
- pripadnost etničkim skupinama s visokom učestalošću mutacija (npr. aškenaski Židovi) i bez pozitivne obiteljske anamneze
- ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem tri od ovdje navedenoga: rak gušterače, rak prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumore mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želuca

– ako su bolesnici muškog spola

– ako u obitelji postoji osoba koja je nositelj mutacije gena za nasljedni rak dojke i jajnika.

Žene koje *imaju ili su imale invazivni rak jajnika/jajovoda/peritoneuma*.

Zdrave osobe koje zadovoljavaju *barem jedan* od ovih kriterija:

- osoba u obitelji ima rođaka koji je nositelj mutacije gena za nasljedni rak dojke i jajnika
- ako ima barem dvije bliske rođakinje s rakom dojke
- ako ima barem jednu blisku rođakinju s rakom jajnika
- ako ima barem jednu blisku rođakinju s rakom dojke koja je oboljela prije 45. godine života
- ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem troje od ovdje navedenoga: rak gušterače, rak prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumore mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želuca
- ako u obitelji ima osobu koja je oboljela od raka dojke, a muškog je spola.

Ako je ispunjen jedan ili više od gore navedenih kriterija, potrebno je učiniti personaliziranu procjenu ispitanikova rizika, genetičko savjetovanje te potom provjeriti ispunjava li osoba kriterije za genetičko testiranje (razina dokaza IV). Testiranje zdravog pojedinca radi se samo onda kada nam nije dostupan prikladan oboljeli bliski rođak.<sup>8,9</sup>

### Postupak genetičkog savjetovanja

Genetičko je savjetovanje komunikacijski proces koji se bavi genskim poremećajima ili rizikom od pojave takvih poremećaja u obitelji. Proces genetičkog savjetovanja podrazumijeva nastojanje adekvatno educirane osobe da pomogne jednoj ili više osoba u obitelji da:

- razumije medicinske činjenice o genskom poremećaju
- razumije kako genski čimbenici utječu na pojavnost bolesti u obitelji
- razumije mogućnosti djelovanja s obzirom na specifični rizik od pojave genskog poremećaja
- odabere i provede za sebe najprikladniji način djelovanja s obzirom na osobni rizik od pojave genskog poremećaja
- razumije i prihvati ponudenu informaciju radi promocije zdravlja, smanjenja psihološkog stresa i unapređenja brige za sebe
- se na najbolji mogući način prilagodi pojavi genskog poremećaja s obzirom na osobni rizik<sup>10</sup> (razina dokaza IV).

Genetičko savjetovalište vodi liječnik s adekvatnim poznavanjem genetike, na raspolaganju ima educiranu medicinsku sestru, a prema potrebi se osobi omogućuje konzultacija s kliničkim psihologom, psihijatrom, psihoterapeutom, kirurgom, ginekologom, onkologom ili specijalistom humane reprodukcije.

Genetički savjetnik vodi računa o psihološkom stanju i emocionalnoj reakciji osobe koja treba razumjeti priopćenje kako bi mogla donijeti odluku koja je najbolja za nju<sup>11</sup> (razina dokaza IV).

Genetičko savjetovanje mora biti dobrovoljno, odnosno osoba ima pravo ostati neinformirana. Testiranje bez genetičkog savjetovanja može imati dalekosežne posljedice, jer

je njegova osnovna zadaća da donese dobrobit i umanji, ili posve ukloni, moguće štetne posljedice rezultata genetičkog testiranja<sup>12,13</sup> (razina dokaza IV).

Prema Europskoj konvenciji o ljudskim pravima i biomedicini, donesenoj 4. travnja 1997. godine u Oviudu, genetičkom testiranju mora prethoditi primjereno genetičko savjetovanje, što je 2003. godine ratificirala i Hrvatska.

#### Genetičko savjetovanje prije genetičkog testiranja

Prvim razgovorom i pregledom u genetičkom savjetova- lištu prikupljaju se informacije važne za medicinski problem zbog kojeg je osoba došla na konzultaciju. Uzima se detaljna obiteljska i osobna anamneza (uključujući psihičke poremećaje), sastavlja obiteljsko stablo, obavlja ciljani klinički pregled te se osoba informira o prirodi bolesti, mogućnostima prevencije, rane dijagnoze i liječenja, načinu nasljeđivanja, riziku od pojave bolesti u osobe koja se podvr- gava savjetovanju, pouzdanosti i ograničenjima genetičkog testa koji se razmatra, mogućim psihološkim implikacija- ma te drugim mogućim posljedicama za osobu koja dobiva savjet, odnosno za članove obitelji te osobe. Naglašava se privatnost i povjerljivost podataka, a savjetovanje se obavlja prema načelu nedirektivnosti.

Osobi koja to želi i/ili kojoj to preporučiti genetički savjet- nik treba omogućiti *psihološko savjetovanje*. Proces tog savjetovanja treba biti potpuno individualiziran jer istraži- vanja sustavno pokazuju kako je emocionalno stanje prije testiranja važniji prediktor psihičke reakcije od samih rezul- tata testiranja. Osim toga važno je utvrditi i radne modele koje osoba ima o bolesti, riziku od obolijevanja, medicin- skim zahvatima kojima se poslije želi izložiti te ostalim re- levantnim čimbenicima. Ove osobine znatnije utječu na in- terpretaciju rezultata testiranja od objektivnog rezultata. Također je važno, prema želji osobe, u savjetovanje uklju- čiti i članove obitelji i/ili bliske osobe koje pružaju prirodnu socijalnu potporu<sup>14,15</sup> (razina dokaza III).

Temeljem dobivenih informacija nužno je postići slobod- dan pristanak informiranog pojedinca u pisanom obliku za određenu pretragu.

#### Genetičko savjetovanje poslije genetičkog testiranja

Genetičko savjetovanje poslije genetičkog testiranja po- trebno je i u slučaju pozitivnog, negativnog ili neinforma- tivnog rezultata testa. Prigodom priopćavanja rezultata po- trebno je djelomice ponoviti objašnjenja koja su prethodila uzimanju uzorka. Informaciju o rezultatima testiranja treba pružiti na jasan način, vodeći računa o mogućim emocional- nim reakcijama. Nakon priopćavanja rezultata genetičkog testiranja najvažnije je procijeniti na koji je način osoba in- terpretirala rezultat testiranja, jer daljnje psihološke reakcije i ponašanja ovise primarno o percipiranoj, a ne o dobivenoj informaciji. Stoga genetički savjetnik treba provjeriti kako je osoba shvatila informaciju i u slučaju krive interpretacije treba suosjećajno, ali jasno upozoriti osobu na krive zak-ljučke te joj ponuditi dodatne informacije<sup>16,17</sup> (razina doka- za III).

Procjenjuje se potreba eventualnoga genetičkog savjeto- vanja i/ili genetičkog testiranja članova obitelji. Ispitaniku se nalaz priopćava usmeno, a uručuje pisani sažetak rezul- tata analize koji uključuje pisani program praćenja i liječe- nja ispitanika i/ili članova obitelji. U genetičkom savjetova- lištu omogućuje se kontakt s drugim specijalistima uključe- nim u proces praćenja i liječenja.

Ovisno o procjeni razumijevanja dobivenih informacija te psihološkoj reakciji procjenjuje se potreba za nastavkom

genetičkih konzultacija, odnosno za psihološkim savjetova- njem<sup>10,12,18</sup> (razina dokaza IV).

### Kriteriji za genetičko testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika

Nakon postupka genetičkog savjetovanja i procjene indi- vidualnog rizika pristupa se genetičkom testiranju. Ako u obitelji nije otprije poznata patogena mutacija, na genetičko testiranje uvijek treba uputiti najprije onog člana obitelji u kojeg postoji najveća vjerojatnost pozitivnog rezultata testa. Ako otprije imamo poznatu patogenu mutaciju u člana obi- telji, rizični se rođaci testiraju na nositeljstvo te specifične mutacije. Testiranje zdravog pojedinca radi se samo onda

Tablica 1. *Indikacije za upućivanje na genetičko testiranje osoba obolje- lih od raka dojke i/ili jajnika*

Table 1. *Criteria for genetic testing of affected individuals with breast and/or ovarian cancer*

1. **OBOLJELI OD RAKA DOJKE** koji ispunjavaju jedan od ovih kriterija / **AFFECTED INDIVIDUALS WITH BREAST CANCER** fulfilling at least one of the following criteria
  - a) imaju rodaka u obitelji koji je nositelj mutacije BRCA1 ili BRCA2 / BRCA 1 or BRCA2 mutation carrier in the family
  - b) muškarci oboljeli od raka dojke / male breast cancer
  - c) dijagnoza trostruko negativnog raka dojke prije 60. godine / triple negative breast cancer before the age of 60
  - d) dijagnoza raka dojke prije 45. godine / breast cancer before the age of 45
  - e) dijagnoza raka dojke prije 50. godine uz još jedan od ovih kriterija: / breast cancer before the age of 50 with at least one of the following criteria:
    1. još jedan dodatni primarni rak dojke (npr., bilateralni tumori, dva ili više sinkronih ili metakronih ipsilateralnih tumora) / one additional primary breast cancer (bilateral, two or more synchronous or metachronous ipsilateral tumours)
    2. jedan ili više bliskih rodaka s rakom dojke u bilo kojoj dobi / one or more close relatives with breast cancer at any age
    3. jedan ili više bliskih rodaka s rakom gušterače / one or more close relatives with pancreatic cancer
    4. jedan ili više bliskih rodaka s rakom prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7) / one or more close relatives with prostate cancer (Gleason score 7 or more)
    5. nepoznata ili nepotpuna obiteljska anamneza / unknown or incomplete family history
  - f) dijagnoza raka dojke u bilo kojoj dobi uz još jedan od ovih kriterija: / breast cancer at any age with at least one of the following criteria:
    1. jedan ili više bliskih rodaka s rakom dojke dijagnosticiranim prije 50. godine / one or more close relatives with breast cancer before the age of 50
    2. dva ili više bliskih rodaka s rakom dojke u bilo kojoj dobi / two or more close relatives with breast cancer at any age
    3. jedan ili više bliskih rodaka s invazivnim rakom jajnika/jajovoda/ primarnim peritonealnim karcinomom / one or more close relatives with invasive ovarian/Fallopian tube/peritoneal carcinoma
    4. dva ili više bliskih rodaka s rakom gušterače i/ili rakom prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7) u bilo kojoj dobi / two or more close relatives with pancreatic cancer and/or aggressive prostate cancer (Gleason score 7 or more)
    5. ako u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem trije od ovoga: rak gušterače, rak prostate (Gleasonov zbroj jednak ili veći od 7), sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, tumor mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene i/ili makrocefalija, polipi u probavnom sustavu, difuzni rak želuca / personal or family history of at least three of the following criteria: pancreatic cancer, aggressive prostate cancer, sarcoma, suprarenal gland cancer, brain cancer, uterine cancer, thyroid cancer, renal cancer, skin changes and/or macrocephaly, gastrointestinal tract polyps, diffuse gastric cancer
    6. bliski muški rođak s rakom dojke / close relative with male breast cancer
    7. pripadnost etničkim skupinama s visokom učestalošću mutacija (npr., aškenaski Židovi) / origin from ethnic groups with high rates of BRCA mutations (Ashkenazi Jews)
2. **OBOLJELI OD INVAZIVNOG RAKA JAJNIKA/JAJOVODA/ PERITONEALNOG KARCINOMA** / **AFFECTED INDIVIDUALS WITH INVASIVE OVARIAN/ FALLOPIAN TUBE/PERITONEAL CARCINOMA**

Tablica 2. Indikacije za upućivanje na genetičko testiranje zdravih pojedinaca

Table 2. Criteria for genetic testing of healthy individuals

A. zdrave osobe uz dokazanu mutaciju BRCA1 ili BRCA2 u obitelji / healthy individuals with BRCA 1 or BRCA2 mutation carrier in family;
B. zdravi članovi obitelji uz zadovoljen barem jedan od ovih kriterija: / healthy individuals with at least one of the following criteria
1. u obitelji ima barem dvije krvne rođakinje s rakom dojke / at least two close relatives with breast cancer
2. u obitelji ima barem jednu krvnu rođakinju s invazivnim rakom jajnika / at least one close relative with invasive ovarian cancer
3. u obitelji ima barem jednu blisku krvnu rođakinju s rakom dojke koja je oboljela prije 45. godine / at least one close relative with breast cancer before the age of 45
4. u obitelji ima bliskog rođaka oboljelog od raka dojke u bilo kojoj dobi / one close relative with male breast cancer at any age
5. u obitelji ima krvnu rođakinju oboljelu od trostruko negativnog raka dojke u dobi mlađoj od 60 godina / one close relative with triple negative breast cancer before the age of 60
6. u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ima barem tri navedene vrste raka/bolesti: rak gušterače, rak prostate visokog stupnja malignosti, sarkom, rak nadbubrežne žlijezde, gliome mozga, rak maternice, rak štitnjače, rak bubrega, kožne promjene ili makrocefaliju, polipe u probavnom sustavu, difuzni rak želuca / personal or family history of at least three of the following criteria: pancreatic cancer, aggressive prostate cancer, sarcoma, suprarenal gland cancer, brain cancer, uterine cancer, thyroid cancer, renal cancer, skin changes and/or macrocephaly, gastrointestinal tract polyps, diffuse gastric cancer

kada nam za testiranje nije dostupan oboljeli bliski rođak. Indikacije za upućivanje na genetičko testiranje oboljelih prikazane su na tablici 1., a za zdrave osobe na tablici 2.<sup>8</sup> (razina dokaza IV).

Osobe koje zadovoljavaju kriterije za genetičko testiranje i koje su se tijekom genetičkog savjetovanja odlučile za testiranje potpisuju nakon informiranja pristanak u kojem su sadržana sva etička načela i pristupaju testiranju. Odluka o testiranju izraz je slobodne volje pojedinca na temelju dobivenih informacija.

Rezultat testa *usmeno priopćuje* savjetnik u genetičkom savjetovalištu koji je ispitanika uputio na testiranje.

Ako se radi o osobi koja nije oboljela i ne zadovoljava kriterije za testiranje, a na temelju osobne i obiteljske anamneze ima povećan rizik od razvoja karcinoma dojke i/ili jajnika, izračunava se osobni rizik prema odabranom matematičkom modelu (npr., Gailov model). Ako ju to svrsta u kategoriju intermedijarnog rizika, preporučuje se daljnje praćenje (vrsta i dinamika pretraga s obzirom na dob)<sup>19</sup> (razina dokaza III).

#### Nalaz testiranja, kategorije nalaza i razine rizika

Rezultat genetičkog testiranja kategorizira se u tri kategorije:

- negativan nalaz, odnosno nije nađena patogena mutacija
- nalaz nejasna kliničkog značenja (neinformativan nalaz), odnosno nađena je mutacija za sada nejasna kliničkog značenja
- pozitivan nalaz, odnosno nađena je jasno pozitivna mutacija.

Nakon prispjeca rezultata genetičkog testiranja reevaluiraju se rizik za oboljenje od raka dojke i jajnika. Na temelju do sada dobivenih podataka iz osobne i obiteljske anamneze te rezultata genetičkog testiranja proizlaze tri kategorije rizika od oboljenja:

- visoki rizik (nositeljice patogenih mutacija *BRCA1/BRCA2*) ili cjeloživotni rizik veći od 20%
- srednji (intermedijarni) rizik (cjeloživotni rizik za oboljenje od raka dojke 12 – 20%)
- niski rizik (rizik za oboljenje od raka dojke je 12%, odnosno kao u općoj populaciji).

Na temelju stratifikacije rizika izdaju se pisane upute o vrsti i dinamici preventivnih pregleda.

Definiraju se članovi obitelji s rizikom da nose istovjetnu mutaciju te se, prema načelu dobrovoljnosti, pristupa postupku genetičkog savjetovanja članova obitelji<sup>8,9,13,20–22</sup> (razina dokaza IV).

#### Preporuke o daljnjem praćenju osoba s povišenim rizikom

*Preporuke o daljnjem praćenju osoba koje ispunjavaju kriterije za genetičko testiranje, ali koje mu ne žele pristupiti te za žene s negativnim i neinformativnim nalazom genetičkog testiranja*

Preporuke za preventivne preglede donose se u skladu s kategorijom rizika, a one su:

I. VISOKI RIZIK (RR > 4,0, petogodišnji rizik od raka dojke  $\geq 1,7\%$  prema Gailovu modelu ili je cjeloživotni rizik od raka dojke  $\geq 20\%$  prema modelima baziranim na obiteljskoj anamnezi)

- dva rođaka u prvom obiteljskom koljenu oboljela od raka dojke ili ako je jedan rođak obolio prije 50. g. života ili ima obostrani rak dojke
- ADH (atipična duktalna hiperplazija), ALH (atipična lobularna hiperplazija) u osobnoj anamnezi
- rak dojke u osobnoj anamnezi
- ionizirajuće zračenje prsnog koša u dobi od 10 do 30 godina.

II. SREDNJI RIZIK (RR 2,0 – 4,0)

- jedan krvni rođak prvog reda s rakom dojke
- nulipara
- prvi porodaj nakon 35. g. života
- izloženost sustavnom ionizirajućem zračenju u dječjoj dobi.

Preporuke preventivnih pregleda za ove dvije skupine rizika:

- samopregled jedanput na mjesec (ako osoba ima menstruacije, pregled treba obavljati nakon menstrualnog krvarenja)
- fizikalni i ultrazvučni pregled dojki svakih 6 mj.
- prva mamografija između 30. i 40. godine, odnosno 10 godina ranije nego je najmlađi krvni rođak obolio od raka dojke, ali ne prije 30. godine života
- kontrolna mamografija jedanput na godinu ili dvije
- razmotriti MR dojki jedanput na godinu od 25. godine života
- preventivni pregledi određivanjem tumorskog markera CA-125 iz krvi i transvaginalni ultrazvuk koje treba započeti u dobi od 30 godina ili 10 godina prije nastupa raka jajnika u najmlađeg rođaka.<sup>23</sup>

*Preporuke za praćenje nositelja/-ica patogenih mutacija gena BRCA1 i BRCA2*

- samopregled jedanput na mjesec od 18. g. života
- fizikalni (razina dokaza IV) i ultrazvučni pregled dojki od 25. g. svakih 6 mj. (razina dokaza III)
- bazična mamografija 10 godina prije obolijevanja krvnog rođaka od raka dojke, najkasnije s 40 godina

- MR dojki jedanput na godinu od 25. godine života (razina dokaza II A)
- transvaginalni ultrazvuk s kolordoplerskim pregledom počevši od 30. godine života (razina dokaza IV)
- razmotriti mogućnost određivanja CA-125 svakih 6 mjeseci (razina dokaza IV)
- razmotriti mogućnosti profilaktičke kirurgije i kemoprevencije.<sup>24</sup>

### Kemoprevencija i profilaktička kirurgija kod nositelja/-ica patogenih mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2*

#### Kemoprevencija raka dojke

Rizik od razvoja raka dojke u općoj populaciji te populaciji s povećanim rizikom može se modificirati brojnim vanjskim čimbenicima: redukcijom težine, tjelovježbom, hormonskim i reproduktivnim čimbenicima kao što su paritet, dob prve trudnoće i dojenje. Kako mnogi čimbenici rizika koreliraju s izloženošću estrogenima, to je dovelo do farmakološkog pristupa u pokušaju moduliranja rizika od obolijevanja. Upotrebljavani su ovi lijekovi: tamoksifen za premenopauzalne i postmenopauzalne žene iznad 35 godina te raloksifen i aromatazni inhibitori (egzemestan, letrozol) za postmenopauzalne bolesnice. U ovoj indikaciji FDA nije odobrio aromatazne inhibitore.<sup>8</sup>

U populaciji nositeljica/a mutacije *BRCA1* ili *BRCA2* podaci o utjecaju ovih lijekova na rizik od raka dojke su kontroverzni. Učinak tamoksifena kod primarne prevencije raka dojke u zdravih nositeljica/a mutacija *BRCA1* i *BRCA2* nije sasvim jasan.<sup>25</sup> Kod zdravih nositeljica/a mutacije *BRCA1* ili *BRCA2* nije se potvrdio povoljan učinak primjene tamoksifena na rizik od razvoja primarnog raka dojke<sup>26</sup> (razina dokaza III). Tek će u budućnosti dobro dizajnirane studije primarne prevencije moći odgovoriti na ovo pitanje. Glavno je ograničenje navedenih studija malen broj uključenih bolesnica.<sup>27</sup>

U sekundarnoj prevenciji kontralateralnog raka dojke u nositeljica mutacije *BRCA1* i *BRCA2* već liječenih zbog raka dojke adjuvantno primijenjen tamoksifen snižava rizik od kontralateralnog raka dojke<sup>28,29</sup> (razina dokaza III).

Rizik od raka dojke povezan s mutacijom *BRCA* može se modificirati i drugim egzogenim čimbenicima, hormonskim i reproduktivnim: brojem trudnoća, dobi prve trudnoće, dojenjem. Čini se da paritet, kao i kod opće populacije, nosi smanjenje rizika od raka dojke u žena s mutacijom gena *BRCA1* ili *BRCA2*<sup>30</sup> (razina dokaza III).

#### Profilaktička kirurgija dojke

U nositeljica patogenih mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2* vrlo često bit će potreban kirurški zahvat u obliku liječenja raka dojke koji se već pojavio ili pak preventivne obostrane mastektomije ako se žena na takav zahvat odluči. S obzirom na to da je kumulativni rizik od nastanka karcinoma dojke u žena s mutacijom *BRCA1* i *BRCA2* od 45 do 65%, a profilaktička mastektomija taj rizik smanjuje i za 90%, ona je najbolji oblik profilakse u žena s patološkim mutacijama gena *BRCA1* i *BRCA2*<sup>31-34</sup> (razina dokaza III).

Kod žena s patološkim mutacijama gena *BRCA1* i *BRCA2* i pojavom karcinoma u jednoj dojci rizik od nastanka drugog karcinoma u istoj (u slučaju poštodne operacije dojke) ili kontralateralnoj dojci znatno je povišen, stoga je profilaktička mastektomija kontralateralne dojke u tih žena također opravdana<sup>35,36</sup> (razina dokaza III).

U žena bez patološke mutacije gena *BRCA1* i *BRCA2* indikacija za profilaktičku mastektomiju kontralateralne doj-

ke nije toliko jasna, no postoje indicije da je kod pojedinih genotipova karcinoma koji su češći u bolesnica s recidivima također opravdana.<sup>37</sup>

Primjena profilaktičke kirurgije dojke, odabir metoda i odluka o rekonstrukciji podrazumijevaju individualni pristup svakoj bolesnici. Mogućnosti su:

- obostrana profilaktička mastektomija s poštedom kože (*skin sparing mastectomy* – SSM) i mastektomija s poštedom kože i bradavice (*skin and nipple sparing mastectomy* – SNSM) te rekonstrukcija<sup>38-40</sup> (razina dokaza III)
- obostrana jednostavna (*simplex*) profilaktička mastektomija kod zdravih žena s pozitivnim nalazom (jedino kad to bolesnica izričito traži nakon što je upoznata sa svim mogućnostima rekonstrukcije) (razina dokaza III)
- profilaktička mastektomija (*mastectomy simplex*, SSM ili SNSM) druge (zdrave) dojke kod oboljelih žena i rekonstrukcija
- profilaktička mastektomija kod žena s visokim rizikom koje ispunjavaju uvjete, ali nisu prihvatile testiranje ili je nalaz neinformativan
- profilaktička salpingektomija ili salpingooforektomija utječe na smanjenje rizika od pojave karcinoma dojke, no njezina efikasnost nije jasna s obzirom na kontradiktorne ishode objavljene u literaturi. Protektivna vrijednost ovih operacija prevencije karcinoma jajnika kod bolesnica s patološkim mutacijama *BRCA1/2* dokazana je.<sup>41-43</sup>

Tip i način rekonstrukcije dojke dogovara se individualno i prilagođava svakoj bolesnici.<sup>44,45</sup>

#### Kemoprevencija raka jajnika

U svjetlu novih znanstvenih spoznaja rak jajnika je sjedinjen s rakom jajovoda i potrbušnice tako da čine nedjeljivu cjelinu i u svojem razvoju i u kliničkim i terapijskim smjernicama.

Od metoda kojima danas raspolažemo radi smanjivanja rizika od nastanka raka jajnika na prvome su mjestu oralni hormonski kontraceptivi. Njihova dulja uporaba jasno smanjuje pojavnost raka jajnika i u općoj populaciji žena i kod nositeljica mutacija gena *BRCA1/2*<sup>46,47</sup> (razina dokaza II A).

Upotreba oralnih kontraceptiva, prema sadašnjim saznanjima, nema jasno definiranu ulogu u nastanku raka dojke u žena nositeljica mutacije *BRCA1/2*. Naime, dok jedni autori ne nalaze povećani rizik od nastanka, drugi nalaze povećani rizik od nastanka malignoma dojke u skupini bolesnica koje su provodile oralnu kontracepciju dulje od 7 godina.<sup>48</sup> S obzirom na to da su podaci o provedbi oralne hormonske kontracepcije u nositeljica mutacija *BRCA1/2* heterogeni i neizjednačeni, nema jednoznačnog zaključka o utjecaju oralne hormonske kontracepcije u nastanku raka dojke u ovoj populaciji.<sup>46</sup>

#### Profilaktička kirurgija jajnika/jajovoda

Preventivna obostrana adnektomija (obostrana salpingooforektomija) preporučuje se u žena nositeljica genetičkog rizika u dobi između 35. i 40. godine (razina dokaza I A). Mora se naglasiti da ovaj kirurški zahvat nije povezan sa smanjenjem rizika od nastanka raka peritoneuma.<sup>49,50</sup>

Noviji kirurški pristup, a u svjetlu nedavnih spoznaja o nastanku raka jajnika tipa 2, uključuje preventivnu salpingektomiju. Ovaj se zahvat preporučuje svim ženama s povećanim rizikom od nastanka nasljednog raka između 35. i 40. godine, odnosno nakon završetka reprodukcije. Obostrana salpingektomija može biti i intervalna, tj. prije bilateralne

<p style="text-align: center;"><b>PRISTANAK OBAVIJEŠTENOG PACIJENTA ILI INFORMIRANI PRISTANAK</b></p>	<p style="text-align: center;">IME USTANOVE U KOJOJ SE PROVODI GENETSKO SAVJETOVANJE I TESTIRANJE</p> <p style="text-align: right;">U Zagrebu, (DATUM).</p> <p style="text-align: center;"><b>INFORMIRANI PRISTANAK ZA GENETSKO TESTIRANJE NA NASLJEDNU SKLONOST RAKU DOJKE I JAJNIKA</b></p> <p>Poštovani,</p> <p>Tijekom savjetovanja u genetskom savjetovašištu, Vaš Vas je liječnik tijekom razgovora na osnovu Vaše osobne i obiteljske anamneze uputio u mogućnost genetskog testiranja za nasljednu sklonost raku dojke i jajnika.</p> <p><b>Što znamo o nasljeđenoj genetskoj sklonosti raku dojke i jajnika?</b> Rak je multifaktorijalna bolest što znači da na njegov razvoj utječe više gena i čimbenika okoline. Otprilike 10% ukupnih malignih tumora su nasljedni što znači da je jedan od dva gena koja imamo u našim stanicama za isto svojstvo, mutiran. Mutirani gen ne obavlja svoju funkciju zaštite stanice. Ipak dok je drugi gen dobiven od drugog roditelja zdrav, stanica normalno funkcionira. U slučaju da stanica izgubi funkciju i ovog drugog zdravog gena, ona gubi nadzor nad svojom kontrolom i stvaraju se preduvjeti koji mogu dovesti do razvoja maligne bolesti. Ovdje je važno istaknuti da se geni bilo mutirani bilo zdravi mogu podjednako naslijediti od oba roditelja.</p> <p><b>Koja je svrha genetskog testiranja?</b> Genetskim testiranjem otkriva se jeste li nositelji mutiranog gena u svojoj stanici ili niste. Ako ste nositelji, tada je rizik za nastanak tumora dojke/jajnika kod Vas viši nego u ostatku populacije. No, to niti u kojem slučaju ne znači da ćete Vi zaista obojleti od karcinoma dojke ili jajnika. Također, ako je malaz negativan, to znači da je Vaš rizik oboljenja od nasljednog karcinoma jednak ostatku populacije, a ne znači da ne možete obojleti od maligne bolesti.</p> <p>Odluka o tome pristajete li na genetsko testiranje ili ne, je isključivo Vaša, a donosite ju nakon genetskog savjetovanja tijekom kojeg ste bili upoznati sa svim informacijama vezanim uz vašu bolest. Vaše odbijanje neće narušiti odnos s Vašim liječnikom ili drugim liječnicima u (NAVESTI IME USTANOVE), niti će utjecati na kvalitetu Vašeg liječenja. Ukoliko rezultat testiranja pokaže da ste nositelji mutacije (npr. BRCA 1/2), dobivate poseban program praćenja i ranog otkrivanja raka dojke/jajnika utvrđen smjericama koje je donijelo Ministarstvo zdravlja RH. Napominjemo, radi se o isključivo Vašoj odluci te ako se ne odlučite na testiranje, a prema procjeni genetskog savjetnika ulazite u visokorizičnu skupinu, možete prolaziti isti program praćenja kao i da ste se testirali tj. kao da imate mutaciju.</p> <p><b>Koja su ograničenja genetskog testiranja?</b> Tumačenje rezultata temelji se na trenutnom razumijevanju ljudskog genoma te sadašnjem razumijevanju zdravlja i bolesti. Neke varijante DNA molekule je teško otkriti trenutno poznatim metodama analize. Test može otkriti varijante neizvjesnog kliničkog značaja. Uložiti ćemo poseban napor kako bi smanjili broj ovakvih rezultata. No, ponekad rezultati mogu biti nejasni i može biti potrebno ispitivanje ostalih članova obitelji. U tom slučaju zahtijevat ćemo Vaše odobrenje i suglasnost članova obitelji.</p> <p><b>Što ako se tijekom testiranja slučajno otkrije neka druga mutacija?</b></p>
<p>Ponekad koristeći suvremene molekularne metode dijagnostike možemo otkriti neku drugu mutaciju koja nije direktno vezana za Vašu primarnu bolest. U tom slučaju molimo Vas da razmislite želite li biti obaviješteni o tom nalazu.</p> <p><b>Koji test će se raditi i kako će se uzeti uzorak za analizu?</b> U svrhu genetskog testiranja, izvršiti će se venepunkcija i izvaditi 8 ml pune krvi, koja će biti poslana poštom u laboratorij. Nakon genetskog testiranja uzorak krvi će biti pohranjen u banku DNA u laboratoriju koji testira uzorke.</p> <p>Genetička istraživanja radić će se na (IME USTANOVE U KOJOJ ĆE SE PROVESTI TESTIRANJE). Analiza će se raditi iz uzorka krvi koji će se dopremiti u laboratorij. Iz uzorka će se izolirati genska DNA, a genska analiza radić će se na aparatu za sekvenciranje nove generacije (NGS), Illumina NexSeq500, korištenjem panela Illumina TruSight™ te za velike promjene metodom QMP na kapilarnom sekvenceru. Dobiveni rezultati će se verificirati Sangerovom metodom sekvenciranja. Rezultati analize pokazat će promjene u genima <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>.</p> <p><b>Na koji način ćete biti informirani o rezultatima testiranja?</b> Neovisno o tome radi li se o pozitivnom ili negativnom nalazu, rezultate testiranja ćete doznati od liječnika koji Vas je uputio na testiranje u procesu genetskog savjetovanja. Ako su rezultati testiranja pozitivni, odnosno ako ste nositelj mutacije, dobit ćete detaljne upute o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka. Rezultate ćete dobiti u usmenom i pismenom obliku.</p> <p><b>Kako će se osigurati povjerljivost i zaštita osobnih podataka?</b> Vaši osobni podaci će se kod prve konzultacije u genetskom savjetovašištu šifrirati (kombinacijom brojk i slova). Uzorak krvi uzet u (IME USTANOVE) će pod istom šifrom doći u laboratorij. Nalaz genetskog testiranja će pod šifrom iz (IME USTANOVE) doći u Genetsko savjetovašište (IME USTANOVE), te će se tumačiti uz uvid u podatke iz Vaše obiteljske i osobne anamneze.</p> <p>Podaci dobiveni tijekom genetskog savjetovanja biti će premešteni u računalnu bazu podataka (IME USTANOVE). Prema Pravilniku o zaštiti podataka i Pravilniku o pristupu informacijama, imate pravo pristupa svim podacima koji su prikupljeni o Vama, te ukoliko je potrebno zahtijevati ispravke.</p> <p>Izravan pristup Vašoj medicinskoj dokumentaciji imat će liječnici genetskog savjetovašišta (IMENA DOKTORA), te, ovisno o potrebi, liječnici koji će biti uključeni u Vaše daljnje praćenje i liječenje. Svo osoblje koje pristupa Vašoj dokumentaciji mora poštovati povjerljivost.</p> <p><b>Na koji način možete odustati od genetskog testiranja?</b> U bilo kojem trenutku do slanja uzorka u laboratorij gdje će se provesti testiranje, možete odustati od testiranja tako da nazovete dolje navedeni broj koji je stavljen kao kontakt. Vaše odustajanje neće utjecati na Vaš odnos s liječnikom niti će utjecati na kvalitetu Vašeg liječenja. Vaše sudjelovanje je dobrovoljno i možete ga odbiti bez obrazloženja.</p> <p><b>Koji su mogući rizici i neugodnosti tijekom genetskog testiranja?</b> Prilikom uzimanja uzorka možete osjetiti laganu bol i crvenilo.</p>	<p>Hvala što ste pročitali ovu obavijest i razmotrili genetsko testiranje. Ako trebate dodatne podatke, slobodno se obratite (IME LJEČNIKA), (IME USTANOVE, ADRESA, TELEFONSKI BROJ).</p> <p>Potvrđujem da sam pročitala/o informirani pristanak, da mi je sve objašnjeno i da sam sve razumio/la, te pristajem na genetsko testiranje.</p> <p>IME i PREZIME _____ POTPIS _____ Datum rođenja _____</p> <p>Ako se tijekom genetskog testiranja otkrije slučajni nalaz koji nije vezan uz primarno genetsko testiranje, <b>volio bih / ne bih volio</b> (zaokružite ono što smatrate da Vam je prihvatljivo) biti obaviješten o tom nalazu.</p> <p>IME i PREZIME _____ POTPIS _____</p> <p>Rezultat genetskog testiranja želim da mi bude osobno priopćen IME i PREZIME _____ POTPIS _____</p> <p>Ne želim da mi se osobno priopći rezultat testiranja, ali se slažem da se on razmotri s mojom obitelji.</p> <p>Osoba za kontakt: (ili: ime osobe koju treba kontaktirati)...</p> <p>IME i PREZIME _____ POTPIS _____</p> <p>Pristajem da se rezultati dobiveni genetskim testiranjem koriste u znanstveno-istraživačke svrhe i publiciranju i stručno-znanstvenoj literaturi, uz čuvanje osobnih podataka sudionika.</p> <p>IME i PREZIME _____ POTPIS _____</p> <p>Ne pristajem na genetsko testiranje.</p> <p>IME i PREZIME _____ POTPIS _____</p> <p>IME i PREZIME LJEČNIKA: _____ POTPIS _____</p> <p>U Zagrebu, dana _____.</p> <p>Ova obavijest je sastavljena u skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakonom o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).</p>

Slika 1. Pristanak obaviještenog bolesnika ili informirani pristanak je postupak tijekom kojeg bolesnik pristaje na medicinski postupak ili ga odbija na temelju informacija o prirodi i potencijalnim rizicima od predloženog postupka

Figure 1. Informed consent is a process whereby the patient gives his/her consent or refusal to a medical procedure based on information about the nature and potential risks of the proposed procedure



Tablica 3. *Postupovnik za prediktivno genetičko savjetovanje i testiranje na temelju ovih Smjernica*  
 Table 3. *A Procedure for predictive genetic counselling and testing based on these Guidelines*

1. Liječnik u primarnoj zdravstvenoj zaštiti uputit će u genetičko savjetovanište osobu koja ispunjava kriterije za to na njezin zahtjev ili preporuku specijalista. / A primary care physician will refer to genetic counselling center an individual who meets the criteria for referral to genetic counselling at the request of an individual or the recommendation from a specialist.
2. Liječnik u genetičkom savjetovaništu obaviti će individualno savjetovanje, procjenu rizika i informiranje te: / A physician at genetic counselling center will perform individual counselling, risk assessment and informing and will:
  - a) osobu uputiti na testiranje na temelju slobodno iskazane odluke / refer an individual to testing based on the autonomous expressed decision
  - b) osobi koja ne želi testiranje ili ne ispunjava kriterije za nj dat će uputu o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka ovisno o procijenjenom riziku / provide instructions about measures for monitoring and early detection of cancer, depending on the estimated risk, to an individual who does not want to be tested or who does not meet the criteria for testing
  - c) osobu kojoj je potrebno psihološko savjetovanje uputiti će psihologu/psihoterapeutu i prema potrebi psihijatru te potom u skladu s kriterijima i izraženom slobodnom voljom uputiti na testiranje ili dati uputu o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka / refer to a psychologist/psychotherapist and, as needed, to a psychiatrist an individual requiring psychological counselling and then, in accordance to the criteria and autonomous expressed decision, refer him/her to testing or provide instructions for monitoring and early detection of cancer
  - d) dat će upute o praćenju koje uključuju preporuku za redovite preventivne pretrage, a mogu uključivati i preporuku za dodatno savjetovanje s onkologom, kirurgom, ginekologom, stručnjakom za reprodukciju i dr. radi donošenja individualne odluke o preventivnim mjerama / provide instructions about monitoring which includes a recommendation for regular preventive medical tests, and may include a recommendation for further consultation with an oncologist, a surgeon, a gynecologist, a specialist in reproduction and others in order to make a personal decision about preventive measures
3. Osoba koja se upućuje na testiranje dobiva objašnjenje postupka i nakon informiranja potpisuje pristanak, a uzorak za testiranje se pod šifrom šalje u laboratorij na analizu. / An individual referred to testing receives explanation about the procedure and signs an informed consent, and an ID coded sample for testing is sent to a laboratory for analysis
4. Laboratorij će napraviti analizu, a izvješće pod šifrom poslati u genetičko savjetovanište / A laboratory will perform an analysis and an ID coded report will be sent to a genetic counselling center
5. Liječnik u genetičkom savjetovaništu priopćit će osobi i protumačiti nalaz te će: / A physician in genetic counselling center will communicate and interpret the finding to an individual and will:
  - a) dati uputu o praćenju i daljnjim konzultacijama testiranoj osobi / provide instructions to a person being tested about monitoring and further consultations
  - b) dati uputu o praćenju u skladu s procjenom rizika rođaku koji je pod rizikom, a koji se osobno javi u genetičko savjetovanište / provide instructions about the monitoring according to risk assessment to a relative who is under risk and who contacts the genetic counselling center in person
  - c) rođaku osobe koja je BRCA-pozitivna dat će informaciju na temelju koje može donijeti odluku za genetičko testiranje na poznatu mutaciju / provide a relative of the BRCA-positive individual with information on the basis of which he/she may decide on the genetic testing for a known mutation
  - d) osobe koje imaju pozitivan nalaz uputit će na produženo psihološko savjetovanje koje može biti individualno, a može uključivati i članove obitelji / refer the individual with a positive test to an extended psychological counselling, which can be individual and may include family members
  - e) osobama s negativnim i neinformativnim nalazom prema potrebi i iskazanoj želji preporučiti će psihološko savjetovanje / recommend psychological counselling to those with negative and non-informative test findings, according to the need and expressed desire
6. Liječnik primarne zdravstvene zaštite upućuje osobu na preventivne preglede prema uputama o mjerama praćenja i ranog otkrivanja raka iz genetičkog savjetovaništa. / A primary care physician refers an individual to preventive exams according to the genetic counselling center guide on monitoring and early cancer detection measures.

ovarietomije u žena s nasljednim rakom jajnika.<sup>51</sup> Ova se kirurška tehnika može primijeniti i u općoj populaciji za vrijeme drugih kirurških zahvata u ginekologiji – kao tzv. oportunistička salpingektomija, ali u ovome trenutku bez jasnih rezultata učinkovitosti<sup>52</sup> (razina dokaza IV).

Podvezivanje jajovoda (sterilizacija) ima 34%-tni učinak na smanjenje pojavnosti raka jajnika, slično učinku oralne hormonske kontracepcije. Kod nositeljica mutacija *BRCA2* nije dokazana zaštitna uloga.

### Očuvanje reproduktivne funkcije u žena oboljelih od raka dojke i nositeljica mutacija *BRCA*

Iz podataka *Registra za rak Republike Hrvatske* proizlazi da je 2013. godine među novooboljelima bilo više od 420 žena mlađih od 50 godina. Procjenjuje se da u toj skupini premenopausalnih žena ima više od 260 onih koje su kandidatkinje za neku od opcija očuvanja plodnosti.<sup>1,53</sup>

Danas se u svijetu razvija poseban dio medicine pod nazivom onkofertilitet koji se bavi problemima očuvanja plodnosti u onkoloških bolesnika razvojem i primjenom novih, sigurnih i učinkovitih metoda.<sup>54-56</sup> U Hrvatskoj radi očuvanja fertiliteta stoje na raspolaganju metode ovarijske supresije, krioprezervacije oocita i embrija. Izbor metode ovisi o dobi bolesnice, ovarijskoj rezervi, protokolu liječenja, postojanju partnera i vremenu koje nam je ostalo na raspolaganju do početka eventualnog liječenja.

Vrlo je važna procjena reproduktivskog specijalista kako minimalizirati rizik od raka i povećati reproduktivne opcije

u žena nositeljica mutacija *BRCA*. Imajući na umu da je životni rizik od raka jajnika 16 – 64% te da on raste nakon 35. godine, preporuka je da nositeljica mutacije *BRCA* planira obitelj do 35. godine uz redovite ginekološke preglede. Ako žena želi učiniti adnektomiju prije 35. godine, tada je preporuka da se učini krioprezervacija zametka ili oocita (razina dokaza IV). Valja napomenuti da nositeljice mutacija *BRCA* mogu imati smanjenu rezervu jajnika zbog akumulirane greške DNK u oocitama te utjecaja na integritet i dužinu telomere, što može dovesti do prijevremene ovarijske insuficijencije i smanjenog odgovora na lijekove za indukciju ovulacije u IVF postupcima<sup>57</sup> (razina dokaza III).

Očuvanje plodnosti u žena liječenih zbog raka dojke ima smisla jedino ako intervencija i potencijalna trudnoća ne utječu na rizik od recidiva ili novoga primarnog raka. Nositeljice mutacija *BRCA* koje su zdrave ili su već oboljele od raka dojke mogu postići trudnoću unatoč lošijoj prognozi, agresivnosti tumora i smanjenoj ovarijskoj rezervi.<sup>58</sup> Rano prepoznavanje potrebe žene za očuvanjem reproduktivne funkcije, savjetovanje i upućivanje žena u specijalizirane centre koji se bave fertilitetom povećava vjerojatnost trudnoće i rađanja zdravog djeteta.

### Pisanje izvješća – nalaz i interpretacija

Za tumačenje utvrđene mutacije gena *BRCA* bitno je definirati njezinu ulogu u patogenezi bolesti. Stručnjaci specijalizirani za genetiku raka poznaju mutacije u spektru svakoga gena *BRCA* i trebaju biti upoznati s tehnikama koje se rabe u molekularnogenetičkim analizama. Izvješće treba

sadržavati osnovne podatke o bolesniku, datum primitka uzoraka za analizu, izjavu o koncentraciji i kvaliteti izolirane genomske DNK, izjavu koji su geni testirani i na čiji zahtjev, kao i opseg i granice analitičkih metoda koje se rabe. Također je obvezatno navesti koje su genske sekvencije *BRCA1* i *BRCA2* upotrijebljene kao referentne u obradi dobivenih rezultata. Izvješće trebaju potpisati analitičar i odgovorna osoba u analitičkom laboratoriju.

U slučaju identifikacije mutacija koje nisu uvedene u službene baze u izvješću se navodi da je detektirana mutacija neklasificirana ili neodređenog značenja, budući da ne postoje klinički dokazi o ulozi u patogenezi tumora.

Ako nije utvrđena mutacija, a prema obiteljskoj se anamnezi očekuje, potrebno je obaviti dodatno testiranje drugim metodama koje mogu potvrditi ili redefinirati prethodno testiranje.<sup>6,7</sup>

### **Pristanak informiranog bolesnika za genetičko testiranje**

Pristanak obaviještenog bolesnika postupak je tijekom kojeg on pristaje ili odbija medicinski postupak na temelju informacija dobivenih od zdravstvenog djelatnika o prirodi i potencijalnim rizicima predloženog postupka. Radi se o procesu koji omogućuje bolesniku da slobodno odlučuje na temelju objektivnih informacija koje su mu predstavljene na razumljiv način. Kada govorimo o pristanku informiranog bolesnika za genetičko testiranje, moramo upozoriti na još jedan važan aspekt takvog pristanka jer se ovakav oblik testiranja provodi i kod oboljelih i kod zdravih pripadnika iste obitelji. Zato je važno informaciju o testiranju predočiti tijekom genetičkog savjetovanja kako bi bile zadovoljene obje komponente savjetovanja: informativna i psihološka. Za razliku od pristanka informiranog ispitanika u drugim medicinskim indikacijama gdje pacijent postaje suodlučitelj, u genetičkom savjetovanju polazimo od toga da je bolesnik jedina osoba koja može donijeti konačnu odluku o testiranju. Znači, odluka o testiranju jedino je i samo odluka bolesnika/klijenta. Govorimo o nedirektivnom pristupu koji potpuno podrazumijeva autonomnost bolesnika, tj. on postaje partner u odnosu liječnik-bolesnik. Osim uniformiranih dijelova koje ima svaki pristanak informiranog ispitanika, u slučaju genetičkog testiranja svakako treba:

- točno opisati svaki genetički test koji će se raditi i zbog čega će se raditi, koje tkivo će se uzeti za analizu te koliko se čekaju rezultati testiranja
- raspraviti s bolesnikom/klijentom želi li biti obaviješten o eventualnome slučajnom nalazu koji bi mogao uputiti na teške genske bolesti
- želi li, ako se razvijaju nove metode otkrivanja mutacija, biti obaviješten o mogućnosti novog testiranja
- smiju li se ostali članovi obitelji koristiti njegovom DNK ako se odluče za genetičko testiranje, a da se pri tome ne traži novi pristanak informiranog ispitanika.<sup>59–61</sup>

Na slici 1. prikazan je standardni pristanak informiranog ispitanika na genetičko testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika.

I na kraju, radi lakšeg snalaženja na tablici 3. sve su naše preporuke vezane uz postupak genetičkog savjetovanja, testiranja i praćenja osoba s nasljednom sklonošću za rak dojke i jajnika sažete u *Postupovnik za prediktivno genetičko savjetovanje i testiranje na temelju ovih Smjernica*.

### **Pojmovi koji se rabe u dosadašnjem tekstu**

*Bliski krvni rođaci* jesu rođaci prvog, drugog ili trećeg reda s iste strane obitelji.

*Rođaci prvog reda* jesu roditelji, braća i potomci.

*Rođaci drugog reda* jesu bake i djedovi, tetke, stričevi, ujaci, nećaci, nećakinje, unučad, polubraća i polusestre.

*Rođaci trećeg reda* jesu prabake, pradjedovi, braća i sestre baka i djedova te prvi bratići (djeca tetaka, ujaka i stričeva).

*Trostruko negativni rak dojke*: estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PgR) i HER-2-negativni rak dojke. To je rak dojke čiji rast nije povezan s navedenim čimbenicima rasta.

*Gleasonov zbroj* – u određivanju gradusa raka prostate patolozi se koriste tzv. Gleasonovim sustavom brojeva koji upućuju na to koliko su tumorske stanice slične normalnim stanicama prostate, odnosno kakva je agresivnost tumora.

*Gailov model* – u svijetu su razvijeni različiti statistički modeli za izračun rizika od razvoja raka dojke, a jedan od njih je Gailov model. Razvio ga je Mitchell Gail, a prema tom modelu, uzimaju se u obzir različiti faktori rizika kao što su: dob, dob prve menstruacije, dob prvog porođaja, povijest raka dojke u obitelji i drugi. Osobito je važno znati da se ovim modelima trebaju služiti samo educirani stručnjaci.

*Razine dokaza*:

- IA. Dokaz proizašao iz metaanalize randomiziranih kontroliranih studija
- IB. Dokaz proizašao iz barem jedne randomizirane kontrolirane studije
- IIA. Dokaz proizašao iz barem jedne kontrolirane studije bez randomizacije
- IIB. Dokaz proizašao iz barem jedne pseudoeksperimentalne studije drugog tipa
- III. Dokaz iz neeksperimentalnih deskriptivnih studija, poput usporednih studija, korelacijskih studija ili studija parova (engl. *case control study*)
- IV. Dokaz proizašao iz izvješća ili mišljenja odbora stručnjaka ili iz kliničkog iskustva nedvojbenog autoriteta ili oboje.

### **Dodatak 1.**

*Imenovani predstavnici stručnih organizacija, institucija i ustanova:*

1. Dr. sc. Sonja Levanat, Hrvatsko društvo za istraživanje raka
2. Prof. dr. sc. Nina Canki-Klain i prof. dr. sc. Liljana Šerman, Društvo za kliničku genetiku Hrvatske
3. Dr. sc. Iva Kirac, doc. dr. sc. Vesna Ramljak, dr. sc. Ivan Milas, dr. Tomislav Orešić, dr. Tamara Žigman, prof. dr. sc. Danko Velemir Vrdoljak, Klinika za tumore KBC Sestre milosrdnice
4. Doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a
5. Prof. dr. sc. Rado Žic, Hrvatsko društvo za estetsku, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju HLZ-a
6. Dr. sc. Mario Šekerija, Hrvatski zavod za javno zdravstvo
7. Doc. dr. sc. Marijana Braš, Hrvatsko društvo za zaštitu i unapređenje mentalnog zdravlja HLZ-a
8. Prof. dr. sc. Vlastimir Kukura, Hrvatsko ginekološko onkološko društvo HLZ-a
9. Prim. mr. sc. Višnja Matković, Hrvatsko ginekološko onkološko društvo HLZ-a
10. Prof. dr. sc. Blaženka Grahovac, Hrvatska komora medicinskih biokemičara
11. Ivo Drinković i prof. Marija Strnad, Hrvatsko senološko društvo HLZ-a

12. Ljiljana Vukota, Hrvatsko psihološko društvo, Hrvatska psihološka komora
13. Dr. Anamari Premuš, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
14. Dr. Dunja Skoko Poljak, koordinatorica u ime Ministarstva zdravlja
15. Dr. Almenka Balenović, Udruga SVE za NJU

#### Članovi pojedinci po pozivu:

1. Prof. dr. sc. Nataša Jokić Begić, Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Odsjek za psihologiju
2. Prof. dr. sc. Ana Borovečki, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
3. Prof. dr. sc. Herman Haller, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
4. Prof. dr. sc. Boris Brkljačić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
5. Prim. dr. sc. Paula Podolski, KBC Zagreb
6. Ilona Sušac, Poliklinika Eljuga
7. Prof. dr. sc. Marina Šprem Goldštajn, KBC Zagreb

#### LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Bilten 38, Zagreb, 2015.
2. Ferlay J i sur. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Dostupno na: <http://globocan.iarc.fr>. Datum pristupa: 28. 12. 2015.
3. Kelava I, Tomičić K, Kokić M i sur. Breast and gynecological cancers in Croatia, 1988-2008. *Croat Med J* 2012;53(2):100-8.
4. Levnat S, Musani V, Levacic Cvok M i sur. Three novel BRCA1/BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer families in Croatia. *Gene* 2012;498:169-76.
5. Hennessy BTJ, Timms KM, Carey MS i sur. Somatic Mutations in BRCA 1 and BRCA 2 Could Expand the Number of Patients that Benefit from Poly (ADP Ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3570-76.
6. Ellison G, Huang S, Carr H i sur. A Reliable Method for the Detection of BRCA 1 and BRCA 2 Mutations in Fixed Tumour Tissue Utilising Multiplex PCR-Based Targeted Next Generation Sequencing. *BMC Clin Pathol* 2015;15:5.
7. National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health: BIC: An Open Access On-Line Breast Cancer Mutation Data Base. Dostupno na: <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>. Datum pristupa: 31. 1. 2016.
8. NCCN Guidelines Version 2.2015. Breast Cancer Risk. Datum pristupa: 15. 12. 2015.
9. Singer CF, Tea MK, Pristauz G i sur. Clinical Practice Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families. *Wien Klin Wochenschr* 2015 Dec;127(23-24):981-6.
10. xxx. Recommendations for genetic counselling related to genetic testing. Dostupno na: [www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org). Datum pristupa: 31. 1. 2016.
11. Canki-Klain N. Praktički aspekti genetskog savjetovanja. Zagreb: COPY SERVIS; 2007.
12. Barišić I. Genetsko savjetovanje – stajalište Hrvatskog društva za humanu genetiku Hrvatskoga liječničkog zbora. *Pediatr Croat* 2010;54: 213-6.
13. Barišić I. Postavke Hrvatskog društva za humanu genetiku. U: Čulić V, Pavelić J, Radman M, ur. Genetičko informiranje u praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2016, str. 8-12.
14. Nordin K, Roshanai A, Bjorvatn C i sur. Is genetic counseling a stressful event? *Acta Oncol* 2011;50(7):1089-97.
15. Bennett P, Wilkinson C, Turner J i sur. Psychological factors associated with emotional responses to receiving genetic risk information. *J Genet Couns* 2008;17(3):234-41.
16. Vos J, Gómez-García E, Oosterwijk JC. 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.
17. Vos J, Oosterwijk JC, Gomez-Garcia E. Exploring the short-term impact of DNA-testing in breast cancer patients: the counselees' perception matters, but the actual BRCA1/2 result does not. *Patient Educ Couns* 2012;86(2):239-51.
18. Jokić-Begić N, Arambašić L. Psihološki čimbenici povezani s genetskim testiranjem. Društvena istraživanja – časopis za opća društvena pitanja 2010;3:355-76.
19. Gail MH, Brinton LA, Byar DP i sur. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
20. Lerner-Ellis J, Khalouei S, Sopik V, Steven AN. Genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(11):1315-132.
21. Amir E, Orit CF, Bostjan SD, Evans G. Assessing women at High Risk of Breast Cancer: A Review of Risk Assessment Models. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:680-91.
22. [http://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-ovarian-genetics-pdq#link/110\\_toc](http://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-ovarian-genetics-pdq#link/110_toc) - NCH-High-Penetrance Breast and/or Gynecologic Cancer Susceptibility Genes. Datum pristupa: 31. 1. 2016.
23. Tim za dojku – KB „Dubrava“. Kliničke smjernice za onkoplasično liječenje raka dojke. Zagreb, 2013.
24. Finch AP, Lubinski J, Moller P i sur. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014 May;32(15):1547-53.
25. King MC, Wieand S, Hale K i sur. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286(18):2251-6.
26. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(6):dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.
27. Pauch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C i sur. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):103-10.
28. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD i sur. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an update. *Int J Cancer* 2006;118:2281-84.
29. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA i sur. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2013;31(25):3091-99.
30. Andrieu N, Goldgar D, Easton D i sur. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 carrier cohort study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535-44.
31. Molina-Montes E, Pérez-Nevot B, Pollán M, Sánchez-Cantalejo E, Espin J, Sánchez MJ. Cumulative risk of second primary contralateral breast cancer in BRCA1/2 mutation carrier with a first breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2014;23:721-42.
32. Menes TS, Terry MB, Goldgar D i sur. Second primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: 10-year cumulative incidence in the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151(3):653-60. doi: 10.1007/s10549-015-3419-y. Epub 2015 May 15.
33. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT i sur. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1055-62.
34. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014 Apr;144(3):443-55.
35. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM i sur. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* 2015;136:668-77.
36. Lynn C, Hartmann MD, Daniel JS i sur. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
37. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11): CD002748.
38. Stanec Z, Zic R, Budi S i sur. Skin and nipple-areola complex sparing mastectomy in breast cancer patients: 15-year experience. *Ann Plast Surg* 2014;73(5):485-91.
39. Stanec Z, Zic R, Stanec S, Budi S, Hudson D, Skoll P. Skin-sparing mastectomy with nipple-areola conservation. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:496-8.
40. Vljajic Z, Zic R, Stanec S, Lambasa S, Petrovecki M, Stanec Z. Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion. *Ann Plast Surg* 2005;55(3):240-4.
41. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C i sur. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5): pii: djv033. doi: 10.1093/jnci/djv033.
42. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in

- BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80–7. doi: 10.1093/jnci/djn442. Epub 2009 Jan 13.
43. Walker JL, Powell CB, Chen LM *i sur.* Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer* 2015;121(13):2108–20.
  44. Milas I, Zore Z, Roth A *i sur.* Breast reconstruction. *Libri Oncol* 2014;42(1–3):29–35.
  45. Vlajcic Z, Zic R, Stanec S, Stanec Z. Omega and inverted omega incision: a concept of uniform incision in breast surgery. *Ann Plast Surg* 2004 Jul;53(1):31–8.
  46. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1197–207.
  47. Iodice S, Barile M, Rotmensz N *i sur.* Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275–84.
  48. Iatrakis G, Iavazzo C, Zervoudis S *i sur.* The role of oral contraception use in the occurrence of breast cancer. A retrospective study of 405 patients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38(3):225–7.
  49. Oliver Perez MR, Magriñá J, García AT, Jiménez López JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingo-oophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surg Oncol* 2015;24(4):335–44.
  50. Marchetti C, De Felice F, Palaia I *i sur.* Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Women's Health* 2014;14:150–5.
  51. Chandrasekaran D, Menon U, Evans G *i sur.* Risk reducing salpingectomy and delayed oophorectomy in high risk women: views of cancer geneticists, genetic counsellors and gynaecological oncologists in the UK. *Fam Cancer* 2015;14(4):521–30.
  52. Pölcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C *i sur.* Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. *Arch Gynecol Obstetr* 2015; 292(1):231–4.
  53. Luke B, Brown MB, Missmer SA *i sur.* Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer. *Hum Reprod* 2016;31(1):183–9.
  54. Chirol A, Debled M, Fournier M *i sur.* Oncofertility and breast cancer: Where have we come from, where are we going?. *Bull Cancer* 2015; 102(6):489–96.
  55. Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M. Fertility preservation in breast cancer patients: the state of art in 2014? *Bull Cancer* 2015;102(5):443–53.
  56. Lange S, Tait D, Matthews M. Oncofertility: an emerging discipline in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2013;68(8):582–93.
  57. Lee MC, Gray J, Han HS, Plosker S. Fertility and reproductive considerations in premenopausal patients with breast cancer. *Cancer Control* 2010;17(3):162–72.
  58. Woodson AH. Breast cancer, BRCA mutations, and attitudes regarding pregnancy and preimplantation genetic diagnosis. *The Oncologist* 2014;19:797–804.
  59. Vučemilo L, Babić-Bosanac S, Altarac S, Borovečki A. Pristanak obaviještenog pacijenta s posebnim osvrtom na Hrvatsku. *Liječ Vjesn* 2014;136(3–4):104–9.
  60. Roche MI, Berg JS. Incidental Findings with Genomic Testing: Implications for Genetic Counseling Practice. *Curr Genet Med Rep* 2015; 3(4):166–76.
  61. Dheensa S, Fenwick A, Lucassen A. 'Is this knowledge mine and nobody else's? I don't feel that.' Patient views about consent, confidentiality and information-sharing in genetic medicine. *J Med Ethics* 2016; 42(3):174–9.



## Vijesti News



Hrvatsko vertebralno društvo HLZ-a u suradnji  
s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju  
i s Klinikom za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice

*pozivaju vas na simpozij povodom Svjetskog dana kraljeznice*

### **SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE BOLESNIKA S VRATOBOLJOM**

**koji će se održati u Zagrebu, 17. listopada 2017.  
u knjižnici HAZU-a, Strossmayerov trg 14, s početkom u 9 sati**

Simpozij se održava pod pokroviteljstvom Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti – Razred za medicinske znanosti.

Sudjelovanje na simpoziju vrednovat će se sukladno Pravilniku o trajnom usavršavanju Hrvatske liječničke komore.

*Kotizacija:* 250 kuna, a za članove Hrvatskoga vertebralnog društva HLZ-a, koji su podmirili članarinu za 2017. besplatno.

*Informacije i prijava:* Penta d.o.o. Kontakt osoba: Veronika Jurić  
telefon: 01-4628601; mob. 091-2015939  
e-mail: veronika.juric@penta-zagreb.hr  
www.hvdsimp-2017.com

